

T.C
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

**KOLON ADENOM VE
ADENOKARSİNOMLARINDA
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE
SİKLİN D1 VE KI-67 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dila Ayerden

Uzmanlık Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Mahir TAYFUR

ERZİNCAN-2017

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji.....	3
2.2. Anatomi.....	3
2.3. Histoloji.....	5
2.4. Fizyoloji.....	6
2.5. Kolorektal Karsinomlar.....	6
2.5.1. Kolon Adenokarsinomu.....	7
2.5.1.1. Epidemiyoloji.....	7
2.5.1.2. Etiyoloji.....	8
2.5.1.2.1. Diyet ve yaşam tarzı.....	8
2.5.1.2.2. Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	8
2.5.1.2.3. Radyasyon.....	9
2.5.1.2.4. Aberan Kript Odağı.....	9
2.5.1.2.5. Adenomatöz Polipler.....	10
2.5.1.2.5.1. Tübüler Adenom.....	11
2.5.1.2.5.2. Villöz Adenom.....	11

2.5.1.2.5.3. Tübülovillöz Adenom.....	11
2.5.1.2.6. Serrated Lezyonlar.....	12
2.5.1.2.7. Jüvenil (Retansiyon) Polip.....	12
2.5.1.2.8. Peutz – Jeghers Polipleri.....	12
2.5.1.2.9. İnflamatuar Polip (Psödopolip).....	13
2.5.1.2.10. Polipozis Sendromları.....	13
2.5.1.2.11. Diğer Nedenler.....	13
2.5.1.3. Klinik Bulgular.....	14
2.5.1.4. Görüntüleme ve Endoskopi.....	14
2.5.1.5. Lokalizasyon.....	15
2.5.1.6. Makroskopik Bulgular.....	15
2.5.1.7. Mikroskopik Bulgular.....	15
2.5.2. Kolorektal Karsinogenez.....	16
2.5.3. Kolorektal karsinomların diğer histopatolojik varyantları.....	17
2.5.4. Evreleme ve Histolojik Grade.....	18
2.5.5. Yayılım ve Metastaz.....	22
2.5.6. Prognoz	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. İmmunohistokimyasal Boyama ve İmmunohistokimyasal Belirteçler.....	26
3.2. İmmunohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi.....	28
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55

KAYNAKLAR.....57



ONAY

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığımız “Kolon Adenom ve Adenokarsinomlarında Histopatolojik Bulgular ile Siklin D1 ve Ki-67 Ekspresyonunun Karşılaştırılması” konulu tezin araştırma görevlisi Dila AYERDEN tarafından çalışılmasını uygun görmüştür. Tez konusu Erzincan Üniversitesi etik kurulu tarafından 25.07.2017 tarih ve 11/08 nolu karar ile görüşülmüş olup uygun bulunmuştur.



TEŞEKKÜR

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, patolojinin inceliklerini gösteren ve meslek hayatına hazırlanmam da büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. İlyas SAYAR ve tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Mahir TAYFUR'a, diğer değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mecdi Gürhan BALCI ve Yrd. Doç. Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN'e,

Çalışmış olduğumuz dönemde bilgisini, deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen ve yardımlarıyla yanımda olan Uzm. Dr. Ayşe Gül GÜLAY ve Uzm. Dr. Gizem NARLI İSSİN'a,

Asistanlık eğitimi sürecinde özverili yardımlarından ve içten dostluğundan dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum canım asistan arkadaşım Dr. Feyza DALTABAN'a,

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar teknisyeni ve personellerine,

Tezimin istatistik çalışmasındaki yardımları için Yrd. Doç. Dr. Sara SALCAN'a,

Benim bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan ve her konuda desteğini ve sevgisini hiç esirgemeyen, gücüme güç katan kıymetlilerim; annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

ÖZET

KOLON ADENOM VE ADENOKARSİNOMLARINDA HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE SİKLİN D1 VE Ki-67 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kolon adenokarsinomları, yüksek mortalite ve morbidite nedeni olup dünyada ve ülkemizde sık görülmektedir. Kolon adenokarsinomlarının büyük bir kısmı kolonda daha önce bulunan bir adenomdan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada kolon adenom ve adenokarsinomlarının ayırımında ipucu olabilecek yeni immunohistokimyasal belirteçler elde etmeyi amaçladık.

Çalışmada Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan kolon rezeksiyonu ve/veya endoskopik polipektomi/biyopsi yapılmış kolon adenokarsinomlu 40 olgu ile 27'si tübüler adenom, 10'u tübülovillöz adenom ve 3'ü villöz adenom tanısı alan 40 olgu yeniden değerlendirilerek her birine Siklin D1 ve Ki-67 immunohistokimyasal çalışma uygulandı. Bütün gruplar boyanma skoru açısından istatistiksel olarak kendi aralarında karşılaştırıldı.

Siklin D1 boyanma skoru açısından kolon adenokarsinom ve adenom grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Ki-67 boyanma skoru açısından da adenokarsinom ve adenom grupları arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$).

Adenom grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise Siklin D1 boyanma skoru açısından tübüler adenom-villöz adenom arasında ve tübülovillöz adenom-villöz adenom arasında anlamlı fark izlenmezken ($p>0,05$); tübüler adenom-tübülovillöz adenom arasındaki fark anlamlıydı ($p:0,010$). Ki-67 boyanma skoru açısından tübüler adenom-tübülovillöz adenom arasında ve tübülovillöz adenom-villöz adenom arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$); tübüler adenom-villöz adenom arasında anlamlı fark saptandı ($p:0,006$).

Adenomlarda Siklin D1 ve Ki-67 arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$) ($\rho:0,063$). Adenokarsinomlarda ise istatistiksel olarak pozitif

yönlü bir ilişki tespit edilmesine rağmen sonuç anlamlı bulunamadı (p:0,11) (rho:0,25).

Bulgularımız Siklin D1'in karsinogenezin erken basamağında önemli rol oynadığını ve Siklin D1 ekspresyonu ile Ki-67 proliferatif indeksin adenomların maligniteye dönüşüm riski arttıkça anlamlı derecede arttığını gösterdi. Sonuç olarak Siklin D1 ve Ki-67, kanserleşme riskinin değerlendirilmesi, hasta takip sıklığının belirlenmesi ve tedavi planlaması için rutin patolojik değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolon adenom, kolon adenokarsinom, Siklin D1, Ki-67

ABSTRACT

COMPARISON OF HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF COLON ADENOMAS AND ADENOCARCINOMAS WITH CYCLIN D1 AND Ki-67 EXPRESSION

Adenocarcinomas of colon, which have high mortality and morbidity rates are very frequent all around the world and in our country. Majority of colon adenocarcinomas originate from a previous adenoma. In this study, we aimed to identify novel immunohistochemical markers those might be a clue for differentiation of colon adenomas and adenocarcinomas.

In our study, we re-evaluated 40 cases with colon adenocarcinomas, 40 cases with colon adenomas (27 cases with tubular adenoma, 10 cases with tubulovillous adenoma and 3 cases with villous adenoma), which were obtained from colon resections or endoscopic polypectomies/ biopsies and kept at the archives of Erzincan University Medical Faculty, Department of Pathology. Cyclin D1 and Ki-67 immunohistochemical study was applied to each of the cases and the groups were compared between each other according to staining scores.

Adenoma and adenocarcinoma groups were significantly different according to Cyclin D1 and Ki-67 staining scores ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively).

When we examined the adenoma groups separately according to Cyclin D1 staining scores there were no significant differences between tubular adenoma vs. villous adenoma and tubulovillous adenoma vs. villous adenoma groups ($p > 0.005$); but the difference between tubular adenoma and tubulovillous adenoma groups was significant ($p = 0.010$). According to Ki-67 staining scores there were no significant differences between tubular adenoma vs. tubulovillous adenoma and tubulovillous adenoma vs. villous adenoma groups ($p > 0.005$); but the difference between tubular adenoma and villous adenoma groups was significant ($p = 0.006$).

A positive and significant relationship between Cyclin D and Ki-67 in adenomas was obtained ($p < 0.001$, $\rho = 0.063$). Among adenocarcinomas there was a positive relationship but this was not statistically significant ($p = 0.11$, $\rho = 0.25$).

Our findings demonstrate that Cyclin D1 has a crucial role at the early phase of carcinogenesis and Cyclin D1 expression and Ki-67 proliferation index increase according to malignancy transformation risk of the adenomas. In conclusion, Cyclin D1 and Ki-67 may be used as part of the routine pathological assessment to evaluate the risk of carcinogenic transformation, determine follow-up frequency and treatment plan.

Keywords: Colon adenoma, colon adenocarcinoma, Cyclin D1, Ki-67

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. "Dukes" Evrelemesi.....	19
Tablo 2. Astler-Coller Evrelemesi.....	19
Tablo 3. Kolorektal tümörlerde TNM evrelemesi.....	20
Tablo 4. Kolorektal kanserlerde gradeleme.....	21
Tablo 5. Cinsiyet ile olgu gruplarının karşılaştırılması.....	30
Tablo-6. Adenokarsinom ve adenom olgularında yerleşim yerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo-7. Adenokarsinom ve adenom olgularının Siklin D1 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo-8. Adenokarsinom ve adenom olgularının Ki-67 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması.....	32
Tablo-9. Tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom olgularının Siklin D1 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 10. Tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom olgularının Ki-67 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması.....	34
Tablo 11. Adenokarsinom olgularında Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki ilişki.....	34
Tablo 12. Adenom olgularında Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki ilişki.....	35
Tablo 13. Adenokarsinom olgularının İHK'sal boyanma alanı yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları.....	36
Tablo 14. Adenom olgularının İHK'sal boyanma alanı yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X40).....	38
Şekil 2. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X100).....	38
Şekil 3. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X100).....	39
Şekil 4. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X400).....	39
Şekil 5. Siklin D1 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X200)...	40
Şekil 6. Siklin D1 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X400)...	40
Şekil 7. Ki-67 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X200).....	41
Şekil 8. Ki-67 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X200).....	41
Şekil 9. Tübüler adenomda histopatolojik görünüm (H&E X40).....	42
Şekil 10. Tübüler adenomda histopatolojik görünüm (H&E X200).....	42
Şekil 11. Siklin D1 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X100).....	43
Şekil 12. Siklin D1 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X200).....	43
Şekil 13. Ki-67 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X200).....	44
Şekil 14. Ki-67 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X400).....	44
Şekil 15. Tübülovillöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X40).....	45
Şekil 16. Tübülovillöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X100).....	45
Şekil 17. Siklin D1 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200)...	46
Şekil 18. Siklin D1 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X400)...	46
Şekil 19. Ki-67 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200).....	47
Şekil 20. Ki-67 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X400).....	47
Şekil 21. Villöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X100).....	48
Şekil 22. Villöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X200).....	48
Şekil 23. Siklin D1 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200).....	49
Şekil 24. Siklin D1 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X400).....	49
Şekil 25. Ki-67 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200).....	50

Şekil 26. Ki-67 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200).....**50**



KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
APC	Adenomatöz Polipozis Koli
CDK	Siklin bağımlı kinaz
CEA	Karsinoembriyonik antijen
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E2F	E2F Transcription Factor 1
FAP	Famlyal Adenomatöz Polipozis
H&E	Hematoksilen&Eozin
İHK	İmmunohistokimya
KA	Kolon adenom
KAK	Kolon adenokarsinom
MSI	Mikrosatellit instabilite
MUC-1	Müsin 1
PET	Pozitif emisyon tomografi
Rb	Retinoblastom
SSA/P	Sesil serratad adenom/polip
TA	Tübüler adenom
TVA	Tübülovillöz adenom
UICC	Uluslararası Kanser Savaş Örgütü
VA	Villöz adenom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon adenokarsinomları(KAK) gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesi olup tüm dünyada mortalite ve morbiditenin temel nedenlerinden birini oluşturmaktadır(1). Dünya genelinde bir milyondan fazla yeni KAK olgusunun olduğu tahmin edilmekte olup 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 izlenmekte olup en sık olarak 60 ile 79 yaşları arasında görülür ve insidans yaşla birlikte artar (2). Bununla birlikte gastrointestinal sistemde en iyi tedavi edilebilen kanser tipini oluşturmaktadır (3,4).

KAK'ların büyük bir kısmı kolonda daha önce bulunan bir adenomdan kaynaklanmaktadır (5,6). Kolon adenomları(KA), displastik epitel proliferasyonu sonucu oluşmakta olup; karsinom gelişme riski kolondaki adenomun sayısı ve büyüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır (4,7). KA'lar tübüler adenom(TA), tübülovillöz adenom(TVA) ve villöz adenomlar(VA) olmak üzere üç grupta incelenmektedir (4). Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı tübüler adenomda % 2-3, tübülovillöz adenomda % 6-8, villöz adenomda % 29-70 şeklinde izlenmiştir (3).

KAK ve KA ayrımı rutinde halen Hematoksilen&Eozin(H&E) boyalı kesitlerin incelenmesi ile yapılmaktadır. Ancak KA'ların maligniteye dönüşme riski ve düşük-yüksek gradeli displazi alanları içermesi göz önüne alındığında pratikte KAK'tan ayrımı için immunohistokimyasal(İHK) çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Siklin D1 geni, 11q23'te lokalizedir ve hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte rol oynayan nükleer bir proteindir. Gen amplifikasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan Siklin D1'in aşırı ekspresyonları birçok malignitede karşımıza çıkar, çoğunlukla lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (8).

Ki-67; G1, G2, M ve S proliferatif fazlarında eksprese olan nükleer nonhiston proteinine yanıt veren bir antijen olup genellikle mitoz sayısı ve Ki-67 arasında iyi

bir korelasyon bulunmaktadır. Hücre proliferasyonu ile ilişkilidir ve kolonik kriptlerin erken büyüme anormalliklerinde faydaları mevcuttur (3).

Çalışmamızda KAK tanılı 40 olguda ve KA tanılı 40 olguda histopatolojik bulgular ile Siklin D1 ve Ki-67 ekspresyonlarının karşılaştırılmasını değerlendirdik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Vitellus kesesi ile ilişkili basit endoderm diski yani primitif bağırsak, erken diferansiyasyona uğrar ve ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsak olarak üç kısma ayrılır. Orta bağırsaktan çekum, apendiks, çıkan kolon, 2/3 proksimal transvers kolon oluşur. Arka bağırsaktan ise 1/3 distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal gelişir. Proksimal kolon mezosu batın sol yanında rezorbe olarak fikse bir duruma geçer, transvers kolonla sigmoid kolon mezoları kalır ve böylece en uzun mezo transvers ile sigmoid kolonda görülür (9).

2.2. Anatomi

Kolon ortalama 150 cm uzunluğundadır ve ileoçekal bölgeden başlayarak rektosigmoid köşeye kadar uzanır. Kolon sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olmak üzere bölümlere ayrılır. Sigmoid kolondan itibaren kalın bağırsak rektum olarak devamlılık gösterir (10).

Çekum: Yaklaşık 10 cm uzunluğundaki çekum, kalın bağırsağın kör poş şeklinde ilk bölümüdür ve terminal ileum distalinde bulunur. Bütün yüzeyleri peritonla örtülü olup kısa bir mezosu mevcuttur ve hareketli bir organdır. İç yan arka bölümüne ileoçekal valv, bu valvin 2 cm altına apendiks açılır. Apendiks kör tübüler bir yapı olup uzunluğu yaklaşık 9 cm'dir (10-12).

Çıkan kolon: Yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve ileoçekal kavşaktan sağ kolik bölgeye kadar uzanır. Karaciğer altından sola ve aşağıya döner, transvers kolon olarak devam eder. Bu noktaya hepatik fleksura adı verilir. Çıkan kolon ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Toldt fasyası ile batın arka duvarına tutunur (10,13).

Transvers kolon: Sağ kolon köşesinden başlayarak sola doğru batını kateder ve dalak önünde splenik fleksurayı oluşturur. Yaklaşık 50 cm uzunluğundaki transvers kolonun tüm yüzeyleri peritonla kaplıdır (10).

İnen kolon: Yaklaşık 25 cm uzunluğundaki inen kolon, sol köşeden (splenik fleksura) aşağı dönerek, pelvise uzanım gösterir. Çıkan kolon gibi sadece ön ve yan yüzleri peritonla kaplıdır (10).

Sigmoid kolon: İnen kolonun devamı olan sigmoid kolon ortalama 40 cm uzunluğundadır. Tüm yüzeyleri peritonla örtülüdür. Uzun bir mezoyla batin arka duvarına tutunur (10).

Rektum: Rektosigmoid köşeden başlayan ve yaklaşık 12–15 cm uzunluğundaki rektum sakral kaviteyi doldurur. Anal kanal içindeki 8-15 cm'lik distal 1/3 kısmı tamamen ekstraperitoneal yerleşim gösterir (13).

Arteryel Dolaşım: Süperior mezenterik arter (çekumdan splenik fleksuraya kadar) ve inferior mezenterik arter (splenik fleksuradan distale kadar) kalın bağırsağın beslenmesini sağlar. Üst ve orta rektumu süperior rektal arterin sağ ve sol dalları, 1/3 alt kısmını ise orta ve inferior rektal arterler besler (14,15).

Venöz dolaşım: Kalın bağırsağın venöz drenajı temel olarak inferior mezenterik ven dışında arteriyel damarları izler. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu süperior mezenterik ven; inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektumu inferior mezenterik ven drene eder (14,15). İnférieur mezenterik vene katılan süperior rektal ven, üst ve orta rektumu; inferior rektal ven ise alt anal kanalı drene eder (15).

Lenfatik drenaj: Submukoza ve muskularis mukozadaki lenfatik kanallarla olur. Mukozada lenfatik yoktur (3,4,14). Lenfatik damarlar arteryel dolaşımı izlerler. Kolorektal lenf yolları intermediate nodal grup (proksimal, büyük arterler seviyesinde), santral nodal grup (süperior ve inferior mezenterik artere bitişik) ve son olarak paraaortik nodal olarak ayrılır. Rektumun lenfatik drenajı ise hipogastrik ve kommon iliak nodlar arasında gerçekleşir (3,4).

Sinirleri: Sempatik ve parasempatik olarak otonom sinir sistemiyle uyarılır. Sempatik sinirler peristaltizmi baskımlarken, parasempatik sinirler peristaltizmi artırır (14,16). Sağ kolonun parasempatik innervasyonu nervus vagustan, sempatik innervasyonu ise superior mezenterik gliadan gelir. Sol kolon ve rektumun

parasempatik innervasyonu sakral sinirlerden kaynaklanır ve nervus erigentes adını alır. Sakral parasempatik lifler hipogastrik gliadan geçer ve splenik fleksuraya kadar ulaşır. İlk üç lomber segmentten köken alan sempatik lifler ise preaortik pleksusa katılarak aortabifurkasyonun alt kısmında inferior mezenterik pleksusu oluştururlar (16).

2.3. Histoloji

Kolon duvarı sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (rektumda perimuskuler doku) olmak üzere dört tabakadan oluşur. Mukoza ise epitel, lamina propria ve muskularis mukoza diye üç tabakaya ayrılır:

Tunika mukoza: Mukoza epiteli tek sıralı kolumnar veya küboidal epitelden oluşup goblet hücreleri içerir. Kriptlerin bazalinde immatür, indiferansiye prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri izlenir. Lamina propriada ise düz kas demetleri, sinirler, kapiller damarlar, lenfatikler ve kollajen lifler arasında dağılan lenfosit, plazma hücresi, histiyosit ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücreler bulunur. Ayrıca lenfoid nodüller izlenebilir. Muskularis mukozada da kapillerler ve lenfatiklerle sarılı sinir ve kas lifleri mevcuttur.

Tunika submukoza: Lamina propria gibi bağ dokusu hücre ve lifleri, çeşitli kan damarları, sinirler mevcuttur. Ayrıca Meissner's sinir pleksusu bu tabakada yer alır.

Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından oluşur ve bu tabakalar arasında myenterik Auerbach pleksusu mevcuttur.

Tunika seroza: Tek sıralı yassı veya küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli periton ve fibroelastik dokudan oluşan seroza tabakası, kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu sarmakla birlikte inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (17-19).

2.4. Fizyoloji

Depolama, emilim, taşıma ve salgılama kalın barsakların başlıca görevidir. Kolonun geniş lümeni, proksimalde ileoçekal kapak, distalde anal sfinkterler arasında kapalı tutularak en önemli işlev olan emilim gerçekleştirilmiş olur. Klorür emilimi karşılığında az miktarda bikarbonat lümene verilerek ortam alkali olur (pH 8 – 8,4). Salgılanan mukus ile potasyum lümene geçer. Her gün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçerek emilim gerçekleşir. Bunun %90'ı su olmakla birlikte dışkı ile atılan su miktarı 180 ml civarındadır. Su emiliminin hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda olur. Ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz emilimi gerçekleşir. Kalın bağırsaklar dışkı ve bazı gazları depolarlar. Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşmaktadır.

Kalın bağırsaklarda itici ve itici olmayan tip olmak üzere iki farklı hareket izlenir. İtici olmayan hareketlerde haustralarn sırayla kasılmasıyla kolon içeriğinin karışması, sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için mukoza teması sağlanır. İtici tip hareketlerle içerik distale doğru taşınır ve bu işlem birden fazla haustranın bir arada kasılması, kütleli itme ve peristaltik hareketlerle gerçekleşir. Nadir olarak antiperistaltik hareketler de izlenebilir. Normalde ağızdan alınan gıda 4,5 saatte çekuma gelir, 6 saat içinde çıkan kolonu doldurur, sağ fleksuraya ulaşır, 12 saatte sol fleksuraya varır ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide erişir (18).

2.5. Kolorektal Karsinomlar

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 kolorektal tümörlerin histolojik sınıflaması (20).

A. Epiteyal tümörler

1. Adenomlar
 - (a) Tübüler
 - (b) Villöz
 - (c) Tübülovillöz
 - (d) Serrated
2. Kronik inflamatuvar hastalıkla ilişkili intraepiteyal neoplazi (displazi)
 - (a) Düşük dereceli glanduler intraepiteyal neoplazi
 - (b) Yüksek dereceli glandüler intraepiteyal neoplazi
3. Karsinom

- (a) Adenokarsinom
 - (b) Müsinöz adenokarsinom
 - (c) Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - (d) Küçük hücreli karsinom
 - (e) Skuamöz hücreli karsinom
 - (f) Adenoskuamöz karsinom
 - (g) Medüller karsinom
 - (h) İndiferansiye karsinom
4. Karsinoid (iyi diferansiye endokrin neoplazm)
- (a) EC-hücre, serotonin üreten tümör
 - (b) L-hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY üreten tümör
 - (c) Diğerleri
5. Mikst karsinoid-adenokarsinom
6. Diğerleri

B. Epitel dışı tümörler

- 1. Lipom
- 2. Leiomyom
- 3. Gastrointestinal stromal tümör
- 4. Leiomyosarkom
- 5. Anjiosarkom
- 6. Malign melanom
- 7. Kaposi sarkomu
- 8. Diğerleri
- 9. Malign lenfoma
 - (a) Marjinal zon B-hücreli lenfoma
 - (b) Mantle hücreli lenfoma
 - (c) Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
 - (d) Burkitt lenfoma
 - (e) Burkitt benzeri/ atipik Burkitt lenfoma
 - (f) Diğerleri

C. Sekonder tümörler

D. Polipler

- 1. Hiperplastik (metaplastik)
- 2. Peutz-Jeghers
- 3. Juvenil

2.5.1. Kolon Adenokarsinomu

2.5.1.1. Epidemiyoloji

Kanser dünya üzerindeki en büyük sağlık problemi olup, KAK en sık görülen üçüncü kanser ve kanserden ölümlerin dördüncü en sık nedenidir. Batı

dünyasında hayat boyu gelişme riski %4-5'tir. En sık Avustralya/Yeni Zelanda, Kanada, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülmektedir (21).

Tüm kanserlerin %9.7'sini oluşturan ve her yıl yeni bir milyon vakanın görüldüğü KAK'lar, erkeklerde en sık dördüncü (sırasıyla akciğer, prostat ve midenin ardından) ve kadınlarda en sık üçüncü tümördür (sırasıyla meme ve serviksin ardından). En sık olarak 60 ile 79 yaşları arasında görülür. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir. Yüksek riskli bölgeler (Avusturalya, Yeni Zelanda, Avrupa, Amerika ve Japonya gibi refah seviyesi yüksek bölgeler) ile düşük riskli bölgeler (Afrika, Hindistan ve Güneydoğu Asya gibi gelişmekte olan ülkeler) arasında insidans bakımından 25 kata varan belirgin bir fark bulunmaktadır (2,3,21).

KAK'lar, sindirim sisteminin en çok rastlanan kanseri olup bunların %50'sinden fazlası metastaz ile seyretmektedir (22,23). Sağlık Bakanlığı'nın 2008 verilerine göre ülkemizde kolorektal tümörler, kadınlarda ikinci, erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türleridir. Kuzey Amerika'da yaşam boyu gelişme riski %6'dır. Tüm kanser ölümlerinin %11'ini bu kanser türleri oluşturmaktadır (24). Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında kolon kanserleri ikinci sırada yer almaktadır (22).

2.5.1.2. Etiyoloji

2.5.1.2.1. Diyet ve yaşam tarzı

KAK'ların gelişiminde sedanter yaşam, obezite, hayvansal yağ içeren yüksek kalorili beslenme, sigara ve alkol kullanımı risk faktörleridir. Buna karşılık meyve, sebze ve tahıl tüketimi, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve D vitamini kullanımı ile fiziksel aktivite kanser gelişimini önler (1,3).

2.5.1.2.2. Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve Schistosoma enfeksiyonu bu hastalık grubunu oluşturur. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ülseratif kolit, çocuklarda ve erişkinlerde üçüncü dekatta pik yapan inflamatuvar bir hastalıktır. 15 yaşından önce

pankolit tanısı almış olgularda 30 yıl sonra karsinom gelişme insidansı %30 artmaktadır. Tüm kolonun yarısından fazlasının tutulumunda kanser gelişim riski %15 artarken, sadece sol kolon tutulumunda risk %5 azalır (2).

Ülseratif kolit ilişkili karsinomlarda genelde multipl, flat, müsinöz, infiltratif veya taşlı yüzük hücreli tipleri görülmekle birlikte düşük dereceli tübüloglandular adenokarsinomlar sadece ülseratif kolit veya Crohn hastalığında izlenir ve iyi diferansiye olması nedeniyle tanısı zor verilir (2).

Crohn hastalığı, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte ikinci ve üçüncü dekatlarda pik yapar. İkinci piki 50-70 yaş aralığında olur (14). İnce ve kalın bağırsakta karsinom riskini üç kat artırır. Ülseratif kolitteki gibi erken başlangıç ve uzun süre riski arttırmaktadır. Perianal fistüllerde artmış adenokarsinom ve anüsün skuamöz hücreli karsinomu riski mevcuttur (2).

Schistosoma japonicum ile enfekte hastalarda da kanser riski artmıştır. Bu karsinomlar multisentriktir ve daha erken yaşta görülmektedir. Adenomlar ve karsinomlar Schistosomanın sebep olduğu kolit zemininde gelişebilir (14).

2.5.1.2.3. Radyasyon

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

2.5.1.2.4. Aberan Kript Odağı

KAK'ların en erken morfolojik prekürsörü aberan kript odaklarıdır. Normal histolojik özellikteki kolon mukozası ile adenomatöz polipler arasında bir geçiş zonunu temsil ettiği düşünülür (25).

Mikroskopik olarak yaygın olarak görülen, ras mutasyonu içeren, hiperplastik polip özelliğinde olan aberan kript odağı ve nadir görülen, "Adenomatöz Polipozis Coli" (APC) gen mutasyonu ile ilişkili, displazi gösteren aberan kript odağı olarak iki ana tip mevcuttur (2).

2.5.1.2.5. Adenomatöz Polipler

Adenomlar, gerçek neoplastik lezyonlar olup karsinom prekürsörüdür. KAK'ların büyük kısmının adenomlardan geliştiği bilinmektedir. Adenomların erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır (26). Sporadik gelişen adenomların en sık görüldüğü lokalizasyon rektosigmoid bölge olarak gözlenmiştir (27). KA'lar, epitelyal yapılarına göre tübüler, villöz ve tübülovillöz olmak üzere üç gruptan oluşur (28). En sık görüleni TA olup görülme sıklığı % 65-85 civarındadır. Bunu %16-27 görülme sıklığı ile TVA ve % 3-9 görülme sıklığı ile VA izler (28).

Adenomlardaki malignite riski polibin boyutu, histolojik yapısı ve epitelin displazi derecesi ile ilişkilidir. Ancak en önemli faktör boyuttur. 1 cm'den küçük olanlarda risk düşük olup, 4 cm'den büyüklerde %40 oranında kanser odağı mevcuttur (1).

Bununla beraber herhangi bir adenomda tüm displazi dereceleri ve hatta invaziv karsinom odakları izlenebilir; dolayısıyla polibin klinik öneminin makroskopik olarak belirlenmesi olası görülmemektedir (1,20).

Bütün adenomlar yüzeyden kabarık olmayabilir, bazıları düz ("flat") veya çökük ("depressed") lezyonlardır ve sadece histopatolojik inceleme ile tanı alırlar. Bunlar mikroskopik adenomlar adını alır (29). Aşağıdaki durumlar bir adenomdaki malign değişimin klinik önemini belirler (3,29);

- Yüksek grade'li displazi (karsinoma in situ) varlığı durumunda henüz metastaz yapma kapasitesi bulunmadığı olarak kabul edilir.
- Lamina propriayı invaze eden intramukozal karsinomların metastaz potansiyelinin minimal olduğu düşünülmektedir.
- Eğer lezyon submukozal alana geçerse, invaziv adenokarsinom olarak kabul edilir. İnvaziv adenokarsinom malign bir tümördür ve metastaz kapasitesi mevcuttur. Bununla birlikte eğer adenokarsinom yüzeysel, sap cerrahi sınırında lezyon yok, kan ve lenf damarı invazyonu izlenmiyor ve

karsinom iyi veya orta derecede diferansiye ise eksizyonun yeterli olduğu kabul edilir.

- Sesil bir polipten invaziv adenokarsinom gelişmiş ise, polipektomi yeterli rezeksiyonu sağlayamaz. Lezyonun tam çıkarılması tek tedavidir. Hastada adenomatöz epitel kalıntısı mevcutsa, premalign lezyon varlığı sebebiyle karsinom gelişmesi olasıdır.

2.5.1.2.5.1. Tübüler Adenom

Tübüler adenomlar büyük oranda kolonda gözlenir ancak mide ve ince bağırsakta da (özellikle ampulla çevresi) izlenebilir (30). Kolondaki lokalizasyonları % 40'ı sağ kolon, % 40'ı sol kolon ve % 20'si rektumdur (31). Çapı genellikle 1 cm'den küçüktür. Histolojik olarak kript tabanındaki displazik olmayan epitelin üzerinde daima (adenomatöz) yüzey epiteli mevcuttur (14). Sap kısmı ise fibromuskuler doku ve belirgin kan damarlarından oluşur ve bu alan nonneoplastik normal mukoza içerir (31). Tübüler adenomdan karsinom gelişme oranı % 2-3 tür (28).

2.5.1.2.5.2. Villöz Adenom

Diğer poliplere göre daha ileri yaşta izlenen villöz adenomlar, en sık rektosigmoid bölgede yerleşim gösterir. Genellikle sesil görünümde olup 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilmektedir. Çevre mukozadan 1-3 cm kabarıktır ve karnıbahar benzeri görünüme mevcuttur (2). Muskularis mukozadan lümeneye doğru uzanan, parmak şeklinde, dallanma göstermeyen displazik bir epitel gözlenir (14). Rektal kanamaya yol açabilirler ve nadiren de mukoid materyal sekresyonuna neden olabilirler (32). Karsinom gelişme oranı %29-70 civarındadır (3,28).

2.5.1.2.5.3. Tübülovillöz Adenom

Tübüler ve villöz yapıların birlikteliğinden oluşur. Tübüler yapı % 75' den fazla ise tübüler adenom, % 50' den fazla villöz yapı varsa villöz adenom, % 25-50 villöz yapı varsa tübülovillöz adenom olarak adlandırılır. Tübülovillöz adenomların % 38'i 2 cm'nin üzerinde olup, çapları genellikle 1-2 cm arasındadır (2).

Tübülovillöz adenomların % 62,5'i proksimal kolonda, % 37,5'i ise distal kolonda yerleşim göstermektedir (32). Karsinom gelişme oranı ise % 6-8'dir (28).

2.5.1.2.6. Serrated Lezyonlar

Morfolojik olarak testere dişi veya yıldızlı görünümde epitelyal komponent içerir. Hiperplastik polip, sesil serrated adenom/ polip (SSA/P) ve traditional serrated adenomlar olarak üç gruba ayrılır (2).

Adenomların %1-2'si serrated adenomlardır. Kolonun her segmentinde izlenirler ancak 1 cm' den büyük lezyonlar sağ kolonda daha sık görülür. Histolojik olarak hiperplastik polibe benzer bir görünümde ancak maturasyon daha azdır ve displazik görünüm mevcuttur (14).

2.5.1.2.7. Jüvenil (Retansiyon) Polip

Genellikle çocuklarda görülür ve rektumda yerleşim gösterirler. Pediküllü, çilek kırmızısı renginde, düzgün kenarlı ve yüzeyli, yuvarlak bir polip şeklinde olup inflame, sıklıkla ödemli, granülasyon dokusu ile çevrili müsin içeren kistik dilate bezler bulunduran stroma içerirler. Reaktif değişiklikler gösteren küboidal-kolumnar epitel ile döşeli bezlerden oluşurlar (2,33). Genellikle tek ve büyük (1-3 cm) olup, genellikle sap içerirler (34). Nadir de olsa sporadik juvenil polipte intraepitelyal neoplazi (displazi), hatta karsinom odağı izlenebilir (1,34). Jüvenil polipler genellikle gastrointestinal kanama veya intussepsiyona bağlı intestinal obstruksiyon semptomları yaratır. Bu komplikasyonlardan dolayı polip endoskopik olarak çıkartılmalıdır (33)

2.5.1.2.8. Peutz – Jeghers Polipleri

Bu hamartomatöz gastrointestinal polipler öncelikle ince bağırsakta olmak üzere mide ve kolonda izlenmektedir. Mukokutanöz melanin pigmentasyonu ile birlikte Peutz-Jeghers Sendromu'nun komponentlerini oluşturmaktadır. Makroskopik olarak çapı 1 cm'den küçük, 3,5 cm'den daha büyük olabilmektedir (35).

Histolojik olarak muskularis mukozadan kaynaklanan, dallanan düz kaslar ile çevrili kriptler izlenir. Epitelyal komponenti polibin olduğu intestinal bölgedeki normal bağırsak epiteline benzer görünümde olup hamartomatöz karakterdeki bu poliplerde malignite riski yoktur (35). Ancak Peutz-Jeghers Sendromu'nda görülebilen adenomatöz poliplerden kanser gelişebilir (3).

2.5.1.2.9. İnflamatuvar Polip (Psödopolip)

Bu lezyonlar juvenil polibe benzer şekilde reaktif epitel, inflame granülasyon dokusu ve fibröz dokudan oluşur (2). Ülseratif kolitli hastaların %10-20'sinde görülür. Ayrıca Crohn hastalığı, amibiyazis ile iskemiye bağlı durumlarda da izlenebilir (36).

2.5.1.2.10. Polipozis Sendromları (2,37,38,39)

- Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)
- Lynch Sendromu
- Serrated Polipozis
- Peutz – Jeghers Sendromu
- Cowden Sendromu
- Cronkhite – Canada Sendromu
- MUTYH İlişkili Polipozis
- Gardner Sendromu
- Turcot sendromu

2.5.1.2.11. Diğer Nedenler

Hormonal faktörler safra asiti artışı ve kolesistektomi, ureterosigmoidostomi, ileostomi ve anastomozlar, mesleki faktörler (asbest ve organik çözücüler) pelvik bölgeye radyasyon diğer etiyolojik faktörlerdir (2).

2.5.1.3. Klinik Bulgular

Kolon karsinomları barsak alışkanlıklarında değişiklikler, rektal kanama, anemi, nonspesifik karın ağrısı gibi bulgular verebilir. İlk ve en sık görülen bulgusu ise dışkılama alışkanlıklarındaki değişimdir. Sol kolonda yerleşimli tümörlerde lümenin darlığı, feçesin sert olması, tümörün anüler tarzda büyümesi nedeniyle konstipasyon bulguları daha sık izlenir. Sağ kolon yerleşimlerinde ise lümen geniş, feçes daha sıvı kıvamlı ve tümör sıklıkla egzofitik büyüme gösterdiğinden tıkanma daha az görülür. Kanserin bulunduğu alanda veya rektosigmoidde yer alan tümörün obstrüksiyonuyla distansiyona uğrayan çekumda nadiren perforasyon oluşur.

Rektal kanama ise ikinci sıklıkta bildirilen semptom olup aşikar ya da gizli kanama şeklindedir. Karın ağrısı, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, hazımsızlık gibi nonspesifik şikayetler izlenebilir. Rektum tümörlerinde ağrılı dışkılama görülebilir ancak bu geç dönem bulgularındandır.

Hastaların yaklaşık %5'inde kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları mevcuttur. Ne yazık ki bu semptomlar ileri evre hastalıkta görülür ve bu nedenle tümörün erken evrede yakalanabilmesi içine erkek ve kadınlarda belli aralıklarla proktosigmoidoskopik inceleme yapılması gerekmektedir. Bu tip araştırma ile olguların yarısı erken evrede tespit edilebilir (2,3,4,40).

2.5.1.4. Görüntüleme ve Endoskopi

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.

Kolonoskopide mukozal yüzey değerlendirmekle birlikte biyopsi alınabilir veya lezyon tedavi amaçlı olarak çıkarılabilmektedir. Polipektomi, mukozal

rezeksiyon veya submukozal diseksiyon özellikle adenomlar ve yüzeysel karsinomlar için uygulanmaktadır (2).

2.5.1.5. Lokalizasyon

KAK'ların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede ortaya çıkmaktadır. Ancak son yıllarda ras protoonkogen mutasyonlarını yüksek oranda içeren tümörlerin çekum, çıkan kolon ve transvers kolon yerleşiminde artış olduğu bilinmektedir. Sağ kolon yerleşimli tümörler ileri yaşlarda, siyahlarda ve divertiküler hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Kanserlerin %3-6'sı birden çok odakta izlenebilir (3).

2.5.1.6. Makroskopik Bulgular

KAK'lar belirgin intraluminal büyüme ile ekzofitik/ fungatif, belirgin intramural büyüme ile endofitik/ ülseratif, lüminal daralma ve kolorektal duvarın çepeçevre tutulumuyla annüler ve daha az yaygın olarak diffüz infiltratif/ linitis plastika gibi makroskopik büyüme paternleri gösterirler ve ülserasyon ile bu paternlerin karışımı sık izlenir. Proksimal kolonda yerleşen tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolonda yerleşen tümörler çoğunlukla endofitik ve annüler kitleler şeklindedir.

Kesit yüzleri gri-beyaz olan tümörler genellikle iyi sınırlıdır veya çevresinde parmak benzeri çıkıntılar izlenebilir. Müsinöz tümörlerde jelatinöz görünüm mevcuttur. Çoğu tümörün kesit yüzeyi homojen görünümde olup bazı alanlarda nekroz görülebilir. Yüksek mikrosatellit instabiliteye sahip tümörler genellikle iyi sınırlıdır ve bu tümörlerin %20'si müsinöz tiptedir (3).

2.5.1.7. Mikroskopik Bulgular

Kalın bağırsağın alışıldık malign tümörü; muskularis mukozayı aşarak submukozaya giren, iyi, orta ya da az derecede diferansiye, değişik miktarlarda müsin sekrete eden adenokarsinomdur. Kolorektal karsinomların %85'i adenokarsinomlardır (14). Kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşan tümörde gland lümenlerinde sıklıkla hücre kalıntıları mevcuttur. Tümör çevre stromasında

inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon belirgindir ve metaplastik değişiklikler de izlenebilir. İnflamatuvar hücrelerin büyük bir kısmını T lenfositler oluşturmakla birlikte arada B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler ve S-100 protein pozitif dentritik hücreler de gözlenir (3,18).

Tümör barsak duvarının tüm katlarını tutup perikolik yağ dokuya ulaşp perinöral alanları ve venleri invaze edebilir. Nadiren tümör stromasında metaplastik kemik oluşumu gözlenebilir. Tümör kenarları odaklar halinde rezidüel polip içerebilir; fakat bu bölgede glandlardaki hiperplastik değişiklikler daha sık izlenmektedir. Bu glandlar uzun, daha kıvrıntılı ve normal mukozadan daha fazla goblet hücresi içermektedir ve müsin sekresyonunda da değişikliklerin izlendiği bu bölge transizyonel mukoza olarak isimlendirilir. Bu reaktif bir değişiklik olup muhtemelen malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında ya da anastomoz alanlarında olduğu gibi nontümöral durumlarda da görülebilir (3).

2.5.2. Kolorektal Karsinogenez

Adenom - karsinom sekansı

Adenomdan karsinoma gelişimine adenom-karsinom sekansı denmektedir. Aşağıdaki sonuçlar adenomların karsinom öncüsü olduğuna dair destekleyici pek çok gözlem ve deneysel çalışmalar ile ortaya konmuş olup bunlardan bazıları şöyledir;

- Karsinom ve adenom sıklıkla aynı lezyonda birlikte bulunabilir.
- Adenom ve karsinomlar benzer anatomik dağılım gösterirler.
- Kanserli olgularda rezidüel adenom bulunabilir.
- Denova karsinoma görülme ihtimali nadir bir durumdur.
- Adenom ve karsinomların ülkeler arasındaki prevalans oranları benzerlik mevcuttur.
- Bazı olgularda adenomdan karsinoma direk geçiş izlenebilir.
- Adenomların endoskopik olarak çıkarılması ile karsinoma insidansında %85 azalma bildirilmiştir.

- Kromozomal yapı, antijenik benzerlikler, DNA'ların içeriği, enzim paterni ve onkogenler hem adenom hem de karsinomda benzer özellikler gösterirler (41).

Günümüzde kolon karsinomlarının gelişiminde patogenetik olarak farklı üç yolak mevcuttur (40);

1. Kromozomal instabilite yolağı

(a)K-ras mutasyonu

(b)SMAD'ların kaybı

(c)p53 kaybı

(d)BRAF mutasyonu

2. Mikrosatellit instabilite yolağı

3. CpG adacık metilasyon fenotipi

2.5.3. Kolorektal karsinomların diğer histopatolojik varyantları

Müsinöz adenokarsinom: Tümörün %50'den fazlasında ekstrasellüler müsin mevcutsa müsinöz adenokarsinom olarak adlandırılır. Kolorektal karsinomların %15'ini oluşturmakta olup çoğunlukla rektum yerleşimlidir (20). Müsinöz adenokarsinomlar, adenomlarla daha sık birliktelik gösteren tümörlerdir. Mikrosatellit instabilite (MSI) oranı ve lenf nodu metastaz oranı yüksek olup prognozu kötüdür (42).

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Genellikle genç erişkinlerde görülmektedir. Makroskopik olarak barsak duvarında diffüz gelişim paterni ve mikroskopik olarak çok az veya hiç gland oluşturmayan gelişim paterni bulunur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasın belirgin intrasitoplazmik müsinde oluşur. Lenf nodu, peritoneal yüzey ve overe metastaz izlenir. Peritoneal yayılım esas yayılma paterni olup prognozu çok kötü seyretmektedir (20).

Küçük hücreli karsinom: Akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynı histopatolojik özellikleri taşır ve bu tümör kolorektal karsinomların %1'inden azını oluşturur. Tanı sırasında olguların tamamına yakınında lenf düğümü ve karaciğer

metastazı mevcut olup prognozu kötüdür. Küçük hücreli karsinom vakalarının %30'u adenom kaynaklı olup bu tür olgularda küçük hücreli karsinom ile birlikte adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom izlenebilir (16).

Skuamöz hücreli karsinom: Kolorektumun primer skuamöz hücreli karsinomu oldukça nadir olup tüm kolorektal karsinomların %0,1'ini oluşturmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyen bu tipin patolojik özellikleri diğer organlarda görülen skuamöz hücreli karsinomlara benzer olup tanısı için diğer organ metastazının ekarte edilmesi, ilişkili olabilecek fistül traktının ekarte edilmesi ve anüs karsinomlarının diferansiasyonlarının ayırt edilmesi gerekir (5).

Adenoskuamöz karsinom: Nadir görülen bu tümör ayrı odaklarda veya karışık skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom alanlarını barındırır. Skuamöz diferansiasyon küçük odak şeklinde bulunmalıdır (20).

Medüller karsinom: Nadir görülen bir varyanttır ve genellikle kadınlarda çekum ya da sağ kolonda yerleşim gösterir. Prognozu iyi olup, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu mevcuttur (43).

İndiferansiye karsinom: Morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtları ile epitelyal tümör diferansiyasyonunu kaybetmiş nadir bir tümördür (20).

2.5.4. Evreleme ve Histolojik Grade

Kolorektal karsinomlarda ilk olarak 1929-1935 yılında "Dukes" tarafından tarif edilen evreleme sistemi kullanılmıştır (Tablo 1). Bu sistem, tümörün penetrasyon derinliği ve lenf düğümü metastazının varlığı veya yokluğuna bağlı olup, prognoz ile direkt ilişkili olduğu için halen kullanımı yaygındır. Daha sonra 1954 yılında "Astler ve Coller" tarafından farklı bir evreleme sistemi gündeme gelmiştir (Tablo 2). Günümüzde ise evrelemede "Dukes" sınıflama sisteminin yerine TNM sınıflama sistemi daha yaygın kullanılmaktadır (Tablo 3). Bu sistem Uluslararası Kanser Savaş Örgütü(UICC) ve Amerikan Ortak Kanser

Komitesi(AJCC) tarafından kabul görmekte olup hem klinik hem de patolojik evrelemeye yardımcıdır (2,3,4,14).

Tablo 1. "Dukes" Evrelemesi

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

Tablo 2. Astler-Coller Evrelemesi

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

Tablo 3. Kolorektal tümörlerde TNM evrelemesi

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

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 perforasyon etmektedir.

T4a: Tümör visseral peritonu perforasyon 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 kanserlerde gradeleme

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

Histolojik grade belirlemede AJCC tarafından önerilen sistem uygulanmaktadır. Adenokarsinomlarda mikroskopik olarak glandüler yapılarına göre iyi, orta, az diferansiye ya da düşük grade'li (iyi ve orta derecede diferansiye tümör) ve yüksek grade'li (az diferansiye tümörler) olarak derecelendirme yapılmaktadır (Tablo 4). Heterojen tümörlerde derecelendirme daha az diferansiye alana göre

değerlendirilmektedir. Glandüler yapıların oranı %95'ten fazla ise iyi diferansiye (grade 1), %50-95 ise orta derecede diferansiye (grade 2), %5-50 ise az diferansiye (grade 3), %5'ten az ise indiferansiye karsinom (grade 4) olarak adlandırılır (20).

2.5.5. Yayılım ve Metastaz

Kolorektal karsinom metastazı en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olmaktadır. Lenf nodu metastazı varsa tümörün lenf nodu kapsülünü aşır çevreleyen venlere invazyon yapıp yapmadığı önem arzeder. Uzak metastaz kötü prognoz göstergesidir. Kolorektal karsinomlar periton, akciğer ve overlere daha az sıklıkla metastaz yapar. Nadir metastazlar ise merkezi sinir sistemi, kemik, testisler, uterus ve oral kavitede izlenmektedir (44).

2.5.6. Prognoz

Kolorektal karsinomun, küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı % 40-60 arasındadır. Kolorektal karsinomlarda en önemli prognostik faktör evredir (3,45).

Prognozu etkileyen diğer faktörler;

1. Yaş: Çok genç ve yaşlılarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir.
2. Cinsiyet: Prognoz kadınlarda daha iyidir.
3. Serum Karsinoembriyonik Antijen(CEA) düzeyi: Artışı kötü prognoz ile ilişkilidir.
4. Tümör lokalizasyonu: Sigmoid kolon ve rektum lokalizasyonunda bulunan tümörlerin daha geniş yayılım gösterdiği ve genellikle daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir.
5. Birden fazla tümör varlığı: Senkron veya metakron tümör varlığındaki sağ kalım, soliter tümör varlığındaki sağ kalım ile benzerdir.

6. Lokal yayılım: Polipte saptanmış mukoza ve submukozaya sınırlı olan mikroskopik tümörlerde prognoz oldukça iyidir ancak barsak dışına metastaz yapmış karsinomlarda prognoz kötüleşir.

7. Tümör büyüklüğü: Tümör boyutu güvenilir bir prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir.

8. Tümör kenarları: Kenarı düz veya deprese olan tümörler polipoid olanlara göre daha kötü prognoz sergiler.

9. Obstrüksiyon ve perforasyon: Dukes evrelemesinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergeleridir.

10. Tümör sınırı ve inflamatuvar reaksiyon: Tümörlerin ekspansif olanı infiltratif olanından daha iyi prognozludur. Tümör dokusuna karşı gelişen inflamatuvar yanıt iyi prognoz göstergesidir.

11. Vasküler invazyon: Ven invazyonu varlığında 5 yıllık sağ kalım süresi düşer. Lenfatik yayılım ileri evre hastalarda prognozu kötüleştirir.

12. Perinöral invazyon: Evresi ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağ kalım ile birlikte dir.

13. Cerrahi sınırlar: Radial cerrahi sınır lokal rekürrensler açısından çok önemlidir. Tümör cerrahi sınıra 2 mm'den daha yakın ise lokal rekürrens olasılığı artar.

14. Tümör kalınlığı: Santral deprese alanda tümörün kalınlığının lenf nodu ve karaciğer metastazı insidansı ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir.

15. Mikroskopik tümör tipi: Müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlardan daha kötü prognozludurlar.

16. Histolojik grade: Tümör diferansiasyonu prognoz açısından çok önemlidir. Kötü diferansiye adenokarsinomlarda tümör invazyon derinliği ne boyutta olursa olsun lenf nodu metastazı %50'den fazla olarak saptanmıştır.

17. Asiner morfoloji: Mikroasiner büyüme paterni kötü prognozla ilişkilidir.

18. Anjiogenez: Nüks gelişimine yardımcı olduğundan sağ kalımda azalma sebep olmaktadır.

19. Evre: Kolorektal karsinomlarda prognozu belirleyen en önemli faktördür.

20. Lenf nodu reaksiyonu: Lenf nodlarında tümöre karşı verilen immün yanıt sağ kalımı arttırmaktadır.

21. Lenf nodu tutulumu: Metastatik lenf nodunun sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

22. Nöroendokrin hücrelerin varlığı: Kromogranin pozitifliği gösteren hücrelerin varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

23. Müsin ile ilişkili antijenler: MUC-1 (Müsin 1)'in bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır.

24. HLA-DR ekspresyonu: HLA-DR ekspresyonu gösteren kolorektal tümörlerin sağ kalımının çok iyi olduğu saptanmıştır.

25. DNA ploidi: Anöploidi ve özellikle rektal karsinomalarda rekürrens arasında ilişki olduğu görülmüştür.

26. Kromozom 18 q allelik kaybı: Bu değişikliğin negatif prognostik önemi vardır.

27. Onkogen ekspresyonu: Rekürren hastalığı olanlarda K-RAS mutasyonu çok daha sık olduğu gösterilmiştir. P53 artmış ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Kötü prognoz ile ilgili bir diğer faktör de p27 ekspresyon kaybıdır.

Mikrosatellit instabilitesinin bulunması iyi prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır (1,3).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan kolon rezeksiyonu ve/veya endoskopik polipektomi/biyopsi yapılmış olan biyopsi materyallerinde tanı almış olgular kullanıldı. Kolon adenokarsinomlu 40 olgu ile kolon adenomatöz polip/adenomu tanısı alan 40 olgu yeniden değerlendirilerek H&E kesitleri ışık mikroskopunda tekrar incelendi ve tanılar doğrulandı. Lezyonu temsil eden en uygun nitelikteki lamlar seçildi.

3.1. İmmunohistokimyasal Boyama ve İmmunohistokimyasal Belirteçler

Seçilen lamlara ait parafin bloklar blok arşivinden çıkarılıp pozitif yüklü lamlar üzerine 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Lamlar 40 C'lik etüvde 1 saat bekletilerek deparafinizasyonu sağlandı. Deparafinizasyon sonrası preparatların tümü boyanma işlemi için tam otomatik bir immünohistokimya cihazına (Leica Bond-Max, Melbourne, Avustralya) yerleştirildi. Tüm bloklara Siklin D1 ve Ki-67 immunohistokimyasal boyaları uygulandı ve pozitif kontrol kullanıldı.

İHK'sal boyama için rabbit monoclonal anti-Cyclin D1 (Clone GR005,1/100 solüsyon,GENEMED), mouse antihuman monoclonal antibody Ki-67 (Clone K2, kullanıma hazır,LEICA) uygulandı.

Ki-67

Ki-67 monoklonal antikoru taze donmuş materyallerde proliferasyonun histolojik olarak değerlendirilmesi için ilk kez 1983'te kullanılmış olup hücre siklusunda var olan nonhiston bir nükleer proteindir. 345 ve 395 kilo dalton ağırlığındaki iki molekülden oluşur ve geni 10. kromozom üzerinde bulunur (46-50).

Ki-67, çoğalan hücrelerde görülen bir çekirdek proteindir ve esas olarak G1, S, M ve G2 fazında izlenir ancak G0 fazında bulunmaz (51). Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren ve mitotik indeks ile tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılan bir proteindir. Orijinal antikoru sadece frozen kesitlerinde pozitif olmakla birlikte monoklonal antikoru formaline dirençli

epitoplardan üretilmiştir. Genel olarak Ki-67 boyanması ile mitoz arasında iyi bir korelasyon izlenir (52).

İHK ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferasyon indeksini belirtir. Agresif tümörlerde bu oran yükselmiştir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler vs.) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (53).

Siklin D1

Hücresinin siklusa girmesi ve progresyonları siklinlere bağlı oluşur. Siklinler, siklin bağımlı kinazlarla kompleks yaparak siklusun her fazında etki ederler. Örneğin G1 fazından S fazına geçişte siklin D, G2 fazından S fazına geçişte ise siklin B'ler rol oynar. Hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte hücreye çoğalmasında için veya durması için uyarı gider ve bunun kontrolü ise tümör süpresör bir gen olan Retinoblastom (Rb) geni ile olur. G1 progresyon gösterdiğinde ise siklinlerden D grubu birikir ve bunlar ise siklin bağımlı kinazları (CDK) aktive ederek etki gösterir. Meydana gelen siklin/CDK kompleksi ise Rb genini aktive eder. Rb geninin aktif hali az fosfor taşıyan yapıda olup görevi de E2F (E2F transcription factor 1) ailesi proteinlerini bağlayarak, hücre bölünmesine engel olmaktır. Siklin ve CDK komplekslerinden fosfor alıp hiperfosforile olan Rb geni inaktive olduğundan E2F proteinleri serbest hale gelir. Hücre S fazına giriş için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlayarak S fazına girer ve DNA sentezi gerçekleşmiş olur.

Hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte rol oynayan nükleer bir protein olan siklin D1 geni, 11q23'te lokalizedir ve gen amplifikasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan siklin D1'in aşırı ekspresyonları birçok malignitede karşımıza çıkar, çoğunlukla lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Siklin D1'in aşırı ekspresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan mutasyonlar geniş bir spektrumda incelenmekte olup bu genin mutasyonları paratiroid adenomları, mantle hücreli lenfomalar ve diğer B-hücreli lenfomalarda sık görülür. Yine bu genin

ekspresyonunun regülasyonunun bozulması kolon kanseri de dahil meme, özofagus, akciğer, baş ve boyun kanserlerinde izlenmektedir (8).

3.2. İmmunohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi

Değerlendirmeler standart ışık mikroskopunda (Olympus BX53, Tokyo, Japonya) yapıldı.

Siklin D1 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her bir preparat için elde edilen boyanma alanı ve boyanma şiddeti derecesi çarpılarak “boyanma skoru” olarak kaydedildi (54). İstatistiksel çalışmalar Siklin D1 için bu skor üzerinden yapıldı.

Hücrelerin boyanma alanı yüzdesi “0”, “1”, “2”, “3” ve “4” olarak skorlandı:

- **0:** < % 5 hücrede boyanma
- **1:** % 5-25 hücrede boyanma
- **2:** % 26-50 hücrede boyanma
- **3:** % 51-75 hücrede boyanma
- **4:** > 75 hücrede boyanma

Pozitif hücrelerin boyanma şiddeti “0”, “1”, “2” ve “3” olarak derecelendirildi:

- **0:** Hiç boyanma yok
- **1:** zayıf
- **2:** orta
- **3:** güçlü

Ki-67 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her bir preparat için elde edilen boyanma alanı ve boyanma yoğunluğu derecesi çarpılarak “boyanma skoru” olarak kaydedildi (55,56). İstatistiksel çalışmalar Ki-67 için bu skor üzerinden yapıldı.

Hücrelerin boyanma alanı yüzdesi “0”, “1”, “2” ve “3” olarak skorlandı:

- **0:** Hiç boyanma yok

- **1:** < % 10 hücrede boyanma
- **2:** % 10-50 hücrede boyanma
- **3:** % >50 hücrede boyanma

Pozitif hücrelerin boyanma şiddeti “0”, “1”, “2” ve “3” olarak derecelendirildi:

- **0:** Hiç boyanma yok
- **1:** zayıf
- **2:** orta
- **3:** güçlü

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Boyama skorları kategorik ve sürekli halde özetlendi. Kategorik değişkenler n (%) olarak, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma medyan (min-maks) değer olarak ifade edildi. Normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi ve dağılım tipine göre testler seçildi. Normal dağılım göstermeyen skorlarda ise Mann-Whitney U testi, nonparametrik veri analizinde Kruskal-Wallis testi, korelasyon analizinde ise Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Değerlendirmede $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 19 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada kolon adenokarsinom tanısı almış 40 adet olgu ve kolon adenom tanısı almış 40 adet incelendi. Adenokarsinom olgularının yaşları 40 ile 90 arasında; adenom olgularının ise 25 ile 84 arasında dağılım göstermekteydi. Adenokarsinom olgularında ortalama yaş 70,1 iken, adenom olgularında 59,5 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan 80 olgudan adenom tanısı alanların sekizi (% 20) kadın, 32'si(%80) erkek; adenokarsinom tanısı alanların 21'i (% 52,5) kadın, 19'u (% 47,5) erkek hastalardı. Tüm olguların cinsiyet dağılımı Tablo 5'te özetlendi.

Tablo 5. Cinsiyet ile olgu gruplarının karşılaştırılması

GRUP	CİNSİYET		
	KADIN(%)	ERKEK(%)	TOPLAM(%)
ADENOKARSİNOM	21(%52,5)	19(%47,5)	40(%100)
ADENOM	8(%20)	32(%80)	40(%100)

Adenokarsinom olgularının kolondaki yerleşim yerlerine göre dağılımları; 40 olgunun 10'u (%25) çekum+çıkan kolon; biri (%2,5) transvers kolon, dokuzu (%22,5) inen kolon+sigmoid, 20'si (%50) rektumda izlendi.

Adenom olgularının kolondaki yerleşim yerlerine göre dağılımları; 40 olgunun dördü (%10) çekum+çıkan kolon; beşi (%12,5) transvers kolon, 18'i (%45) inen kolon+sigmoid, 13'ü (%32,5) rektumda izlendi (Tablo 6).

Tablo-6. Adenokarsinom ve adenom olgularında yerleşim yerlerinin karşılaştırılması

YERLEŞİM YERİ	ADENOKARSİNOM(%)	ADENOM(%)
ÇEKUM+ÇIKAN KOLON	10(%25)	4(%10)
TRANSVERS KOLON	1(%2,5)	5(%12,5)
İNEN KOLON+ SİGMOİD	9(%22,5)	18(%45)
REKTUM	20(%50)	13(%32,5)
TOPLAM	40(%100)	40(%100)

Siklin D1'in KAK ve KA olgularında değişken derecede nükleer boyanma yaptığı gözlenmiş olup KAK' lı 40 olgunun boyanma alanı yüzdesi beşinde skor 0 (%12,5), 18'inde skor 1 (%45), 14'ünde skor 2 (%35), ikisinde skor 3 (%5), birinde skor 4 (%2,5); boyanma şiddeti 27'sinde (+) (%67,5), sekizinde (++) (%20), beşinde (+++) (%12,5) olarak izlendi. KA' lı 40 olgunun ise boyanma alanı yüzdesi 19'unda skor 0 (%47,5), 21'inde skor 1 (%52,5); boyanma şiddeti ikisinde (-) (%5), 27'sinde(+) (%67,5), dokuzunda (++) (%22,5), ikisinde (+++) (%5) olarak saptandı. Olgu grupları ayrı ayrı ele alındığında, Siklin D1 boyanma skoru açısından KAK ve KA arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo-7. Adenokarsinom ve adenom olgularının Siklin D1 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması

Değişken	Grup Mean \pm SS (min-max)		p
	KAK	KA	
Siklin D1	2,48 \pm 2,679 (0-12)	0,83 \pm 0,931 (0-3)	<0,001

Ki-67'nin KAK ve KA olgularında değişken derecede nükleer boyanma yaptığı gözlenmiş olup KAK' lı 40 olgunun boyanma alanı yüzdesi 11'inde skor 2 (%27,5), 29'unda skor 3 (%72,5); boyanma şiddeti ikisinde (+) (%5), 28'inde (++) (%70), 10'unda (+++) (%25) olarak izlendi. KA' lı 40 olgunun ise boyanma alanı yüzdesi dördünde skor 1 (%10), 36'sında skor 2 (%90); boyanma şiddeti 14'ünde (+) (%35), 17'sinde (++) (%42,5), dokuzunda (+++) (%22,5) olarak saptandı. Olgular ayrı ayrı ele alındığında, Ki-67 boyanma skoru açısından da KAK ve KA arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 8).

Tablo-8. Adenokarsinom ve adenom olgularının Ki-67 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması

Değişken	Grup Mean \pm SS (min-max)		p
	KAK	KA	
Ki-67	6,10 \pm 2,010 (2-9)	3,65 \pm 1,657 (1-6)	<0,001

Siklin D1'in, TA, TVA ve VA olgularında değişken derecelerde nükleer boyanma yaptığı izlenmiş olup TA'lı 27 olgunun boyanma alanı yüzdesi 16'sında skor 0 (%59,25), 11'inde skor 1 (%40,75); boyanma şiddeti ikisinde (-) (%7,4), 21'inde (+) (%77,8), dördünde (++) (%14,8) olarak gözlemlendi. TVA'lı 10 olgunun boyanma alanı yüzdesi ikisinde skor 0 (%20), sekizinde skor 1 (%80); boyanma şiddeti beşinde (+) (%50), dördünde (++) (%40), birinde (+++) (%10) olarak saptandı. VA'lı 3 olgunun boyanma alanı yüzdesi birinde skor 0 (%33,3), ikisinde skor 1 (%66,7); boyanma şiddeti birinde (+) (%33,33..), birinde (++) (%33,33..), birinde (+++) (%33,33..) olarak izlendi. Olgular ayrı ayrı ele alındığında, boyanma skoru açısından TA-VA ile TVA-VA arasında anlamlı fark görülmezken ($p > 0,05$), TA-TVA istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p:0,010$) (Tablo 9).

Tablo-9. Tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom olgularının Siklin D1 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması

Değişken	Grup Mean ± SS (min-max)		p
	Siklin D1	TA	
0,52±0,700 (0-2)		1,40±0,966 (0-3)	
TA		VA	>0,05
0,52±0,700 (0-2)		1,67±1,528 (0-3)	
TVA		VA	>0,05
1,40±0,966 (0-3)		1,67±1,528 (0-3)	

Ki-67'nin, TA, TVA ve VA olgularında değişken derecelerde nükleer boyanma yaptığı izlenmiş olup TA'lı 27 olgunun boyanma alanı yüzdesi dördünde skor 1 (%14,8), 23'ünde skor 2 (%85,2); boyanma şiddeti 12'sinde (+) (%44,4), 13'ünde (++) (%48,2), ikisinde (+++) (%7,4) olarak gözlemlendi. TVA'lı 10 olgunun boyanma alanı yüzdesi 10'unda da skor 2 (%100); boyanma şiddeti ikisinde (+) (%20), dördünde (++) (%40), dördünde (+++) (%40) olarak saptandı. VA'lı 3 olgunun boyanma alanı yüzdesi üçünde de skor 3 (%100); boyanma şiddeti üçünde de (+++) (%100) olarak izlendi. Olgu grupları ayrı ayrı ele alındığında, boyanma skoru açısından TA-TVA ile TVA-VA arasında anlamlı fark görülmezken ($p>0.05$), TA-VA istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p:0,006$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom olgularının Ki-67 immunohistokimyasal boyanma skoru açısından karşılaştırılması

Değişken	Grup Mean ± SS (min-max)		p
	TA	TVA	
Ki-67	3,11±1,450 (1-6)	4,40±1,578 (2-6)	>0,05
	TA	VA	0,006
	3,11±1,450 (1-6)	6,00±0,000 (6-6)	
	TVA	VA	>0,05
	4,40±1,578 (2-6)	6,00±0,000 (6-6)	

Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki korelasyon açısından KAK olguları ele alındığında aralarında pozitif yönlü ancak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı (p:0,11) (rho:0,25) (Tablo 11).

Tablo 11. Adenokarsinom olgularında Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki ilişki

Değişken	Ortalama	p	rho
Siklin D1	2,48	0,11	0,25
Ki-67	6,10		

Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki korelasyon açısından KA olguları ele alındığında aralarında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,001$) ($\rho:0,063$) (Tablo 12).

Tablo 12. Adenom olgularında Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki ilişki

Değişken	Ortalama	p	rho
Siklin D1	0,83	<0,001	0,063
Ki-67	3,65		

Çalışılan tüm adenokarsinom olgularında İHK'sal boyanma alanı yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları aşağıdaki gibidir (Tablo 13):

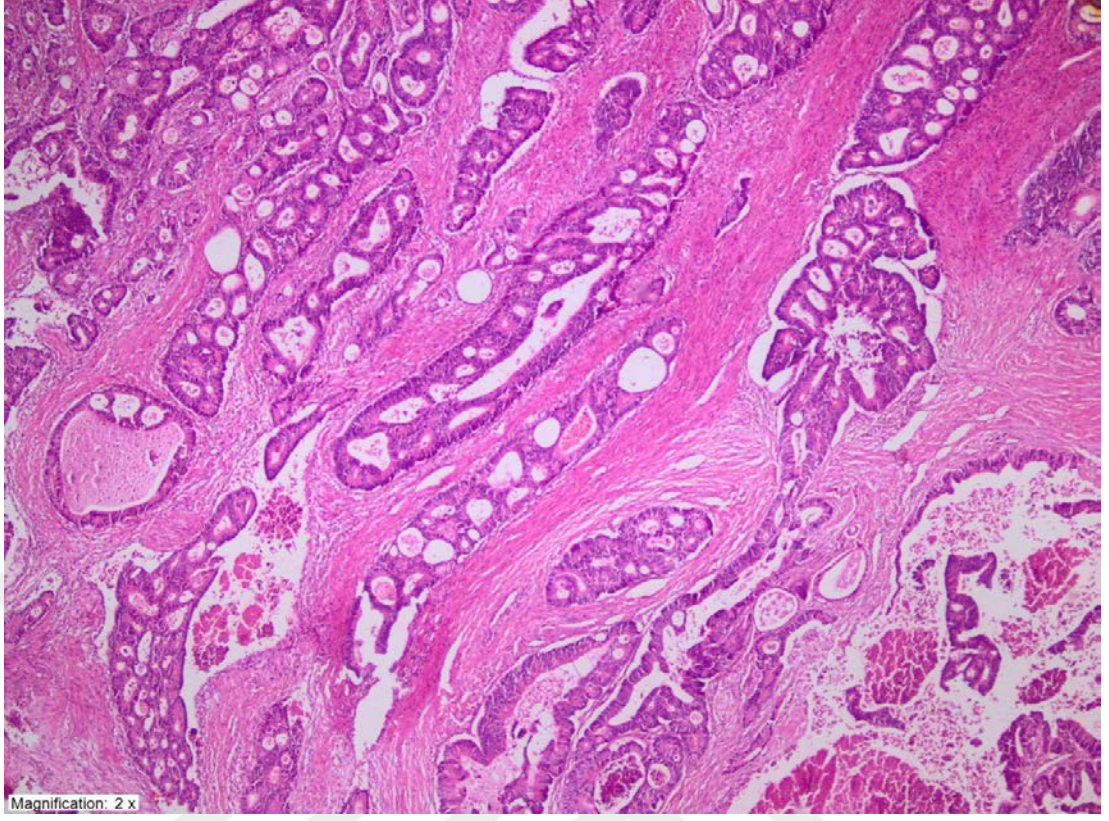
Tablo 13. Adenokarsinom olgularının İHK'sal boyanma alanı yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları

ADENOKARSİNOM	Boyanma Alanı Yüzdesi		Boyanma Şiddeti	
	Siklin D1	Ki-67	Siklin D1	Ki-67
576	1	2	1	2
6328	1	3	1	2
8494	2	3	2	2
8745	2	2	3	2
9588	2	3	1	2
10590	1	2	1	2
6764	2	3	2	3
5329	2	3	1	2
3845	1	2	1	2
12635	3	3	3	3
6800	1	3	1	3
5790	1	3	1	2
8608	3	3	3	2
11115	1	3	2	3
12390	2	3	2	3
9	2	3	2	3
10283	1	3	1	2
1234	0	3	1	3
7290	0	3	1	2
6442	4	3	3	3
8017	1	3	1	2
9856	1	2	2	2
9170	1	3	1	2
11574	2	3	1	2
10136	2	2	1	2
11153	0	3	1	3
11258	1	3	1	2
9587	2	2	2	2
7946	0	2	1	1
7532	1	2	1	2
1440	1	3	1	2
3827	2	3	1	2
2905	1	3	1	2
6477	1	3	1	2
4648	2	3	2	3
3097	2	3	1	2
2718	1	2	1	2
1344	0	2	1	1
11390	1	3	1	2
667	2	3	3	2

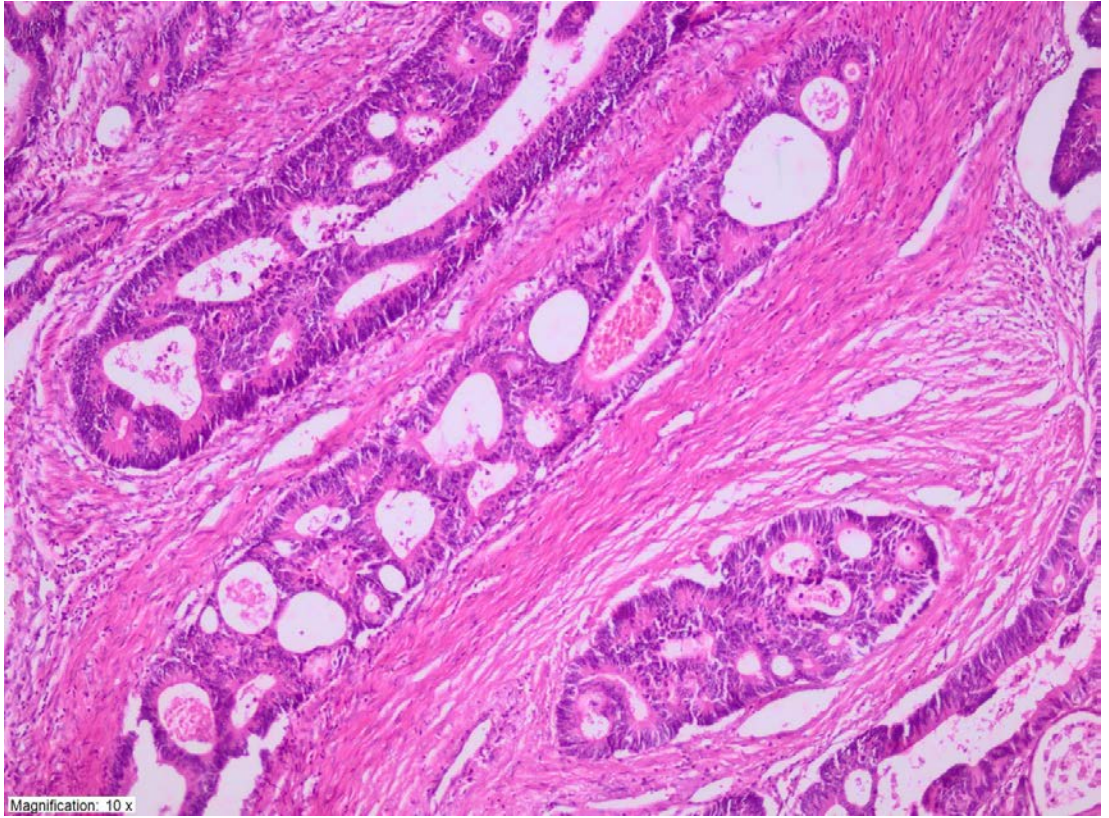
Çalışılan tüm adenom olgularında İHK'sal boyanma alanı yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları aşağıdaki gibidir (Tablo 14):

Tablo 14. Adenom olgularının İHK'sal boyanma alanı yüzdesi ve boyanma şiddeti skorları

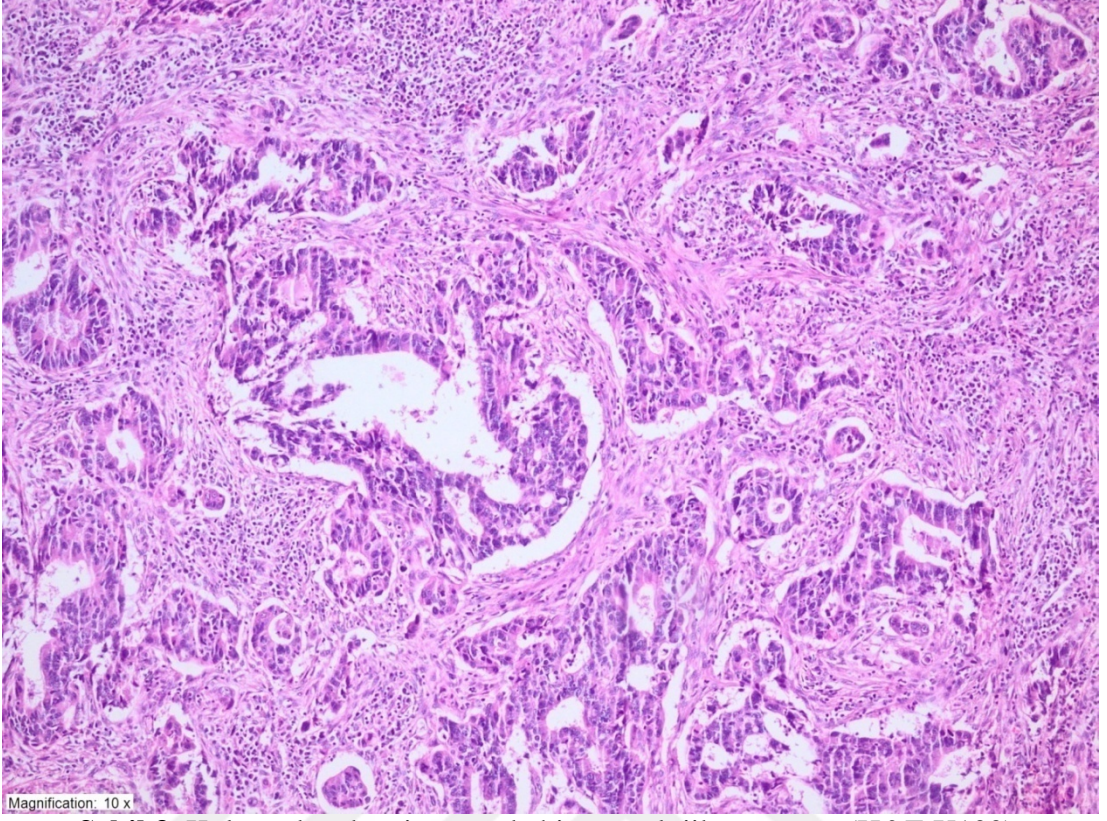
ADENOM	Boyanma alanı Yüzdesi		Boyanma Şiddeti	
	Siklin D1	Ki-67	Siklin D1	Ki-67
RAPOR NO:				
6246(TA)	1	2	1	2
8628(TA)	0	2	1	2
7343(TA)	1	2	1	3
5621(TA)	0	2	1	1
6369(TVA)	1	2	1	2
8353(TA)	0	2	1	2
6498/2(TVA)	1	2	1	2
6498/6(TVA)	1	2	2	3
5553(TA)	0	1	1	1
5796(TA)	0	1	1	1
3055(TVA)	1	2	2	2
102(TA)	0	1	2	1
511(TVA)	1	2	2	3
3238(TA)	1	2	1	2
10205(TVA)	0	2	1	1
10442(VA)	0	2	1	3
261(TA)	0	2	1	1
534(TA)	0	2	1	1
1884(TVA)	1	2	3	3
1867(TA)	1	2	2	2
2370(VA)	1	2	3	3
8172(TA)	1	2	1	2
3489(TVA)	1	2	1	1
849(TVA)	1	2	2	3
848(TA)	1	2	2	2
713(TA)	1	2	1	1
6126(TA)	0	2	1	2
11574(TA)	0	1	1	1
1427(TA)	0	2	0	1
867(VA)	1	2	2	3
1399(TA)	1	2	1	2
603(TVA)	0	2	1	2
821(TA)	0	2	1	2
977(TA)	0	2	0	1
1953(TA)	1	2	1	1
211(TA)	1	2	1	2
833(TA)	0	2	1	2
2138(TA)	0	2	1	1
824(TA)	0	2	1	2
306(TA)	1	2	2	3



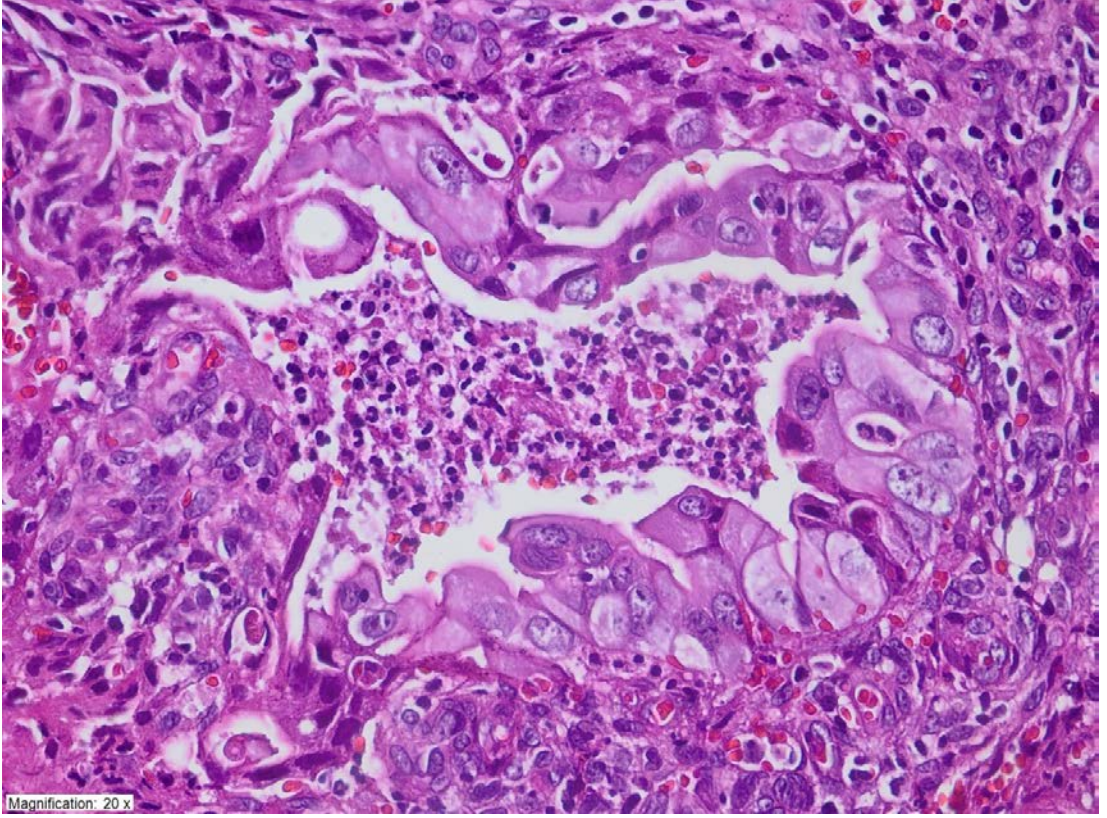
Şekil 1. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X40)



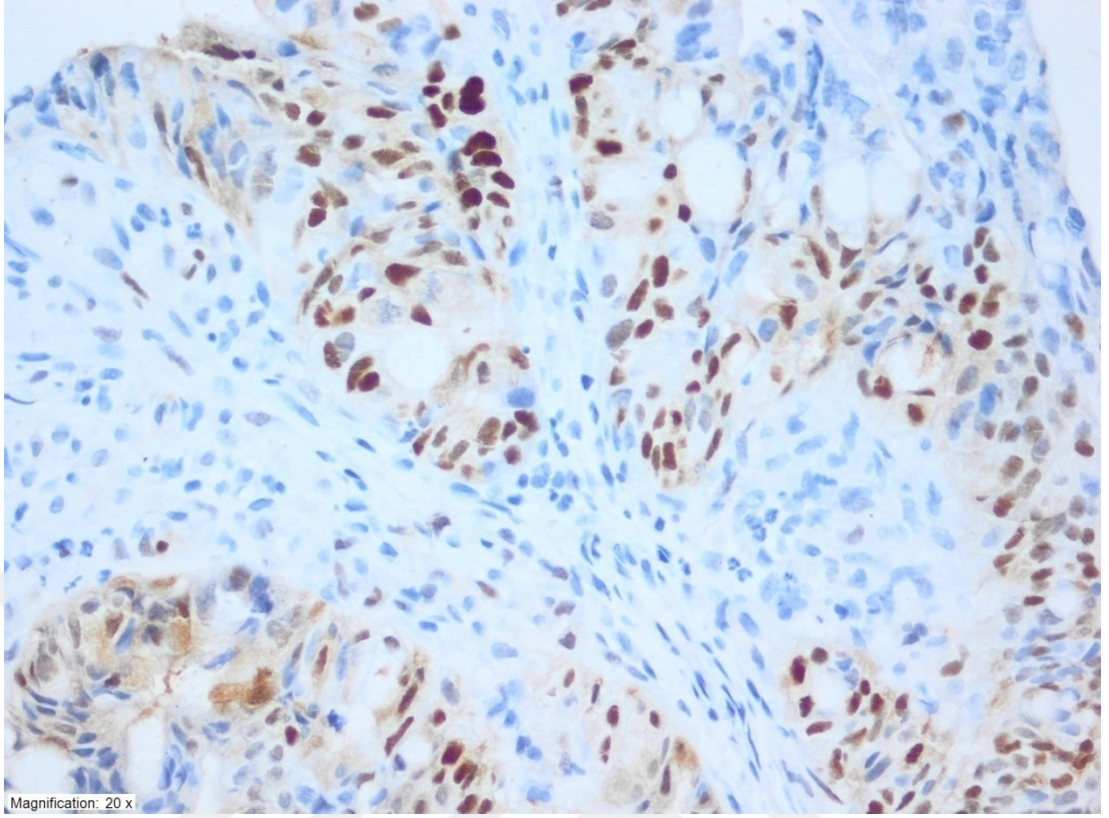
Şekil 2. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X100)



Şekil 3. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X100)

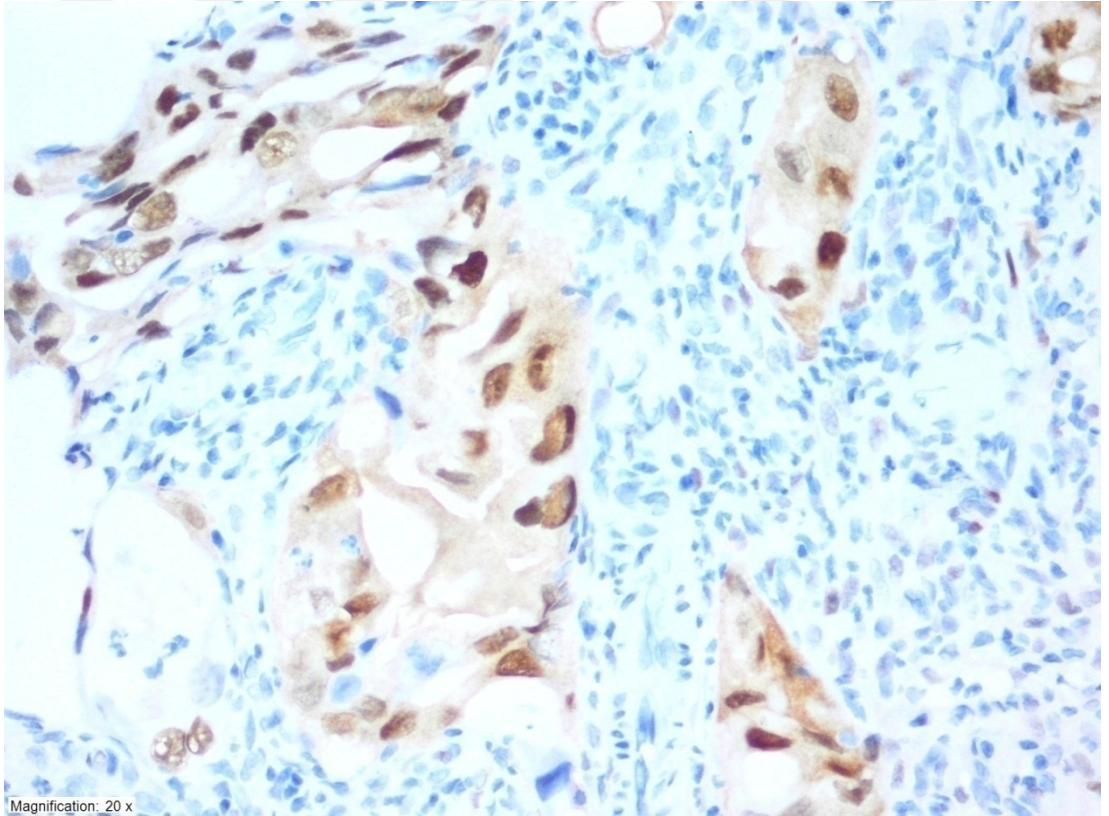


Şekil 4. Kolon adenokarsinomunda histopatolojik görünüm (H&E X400)



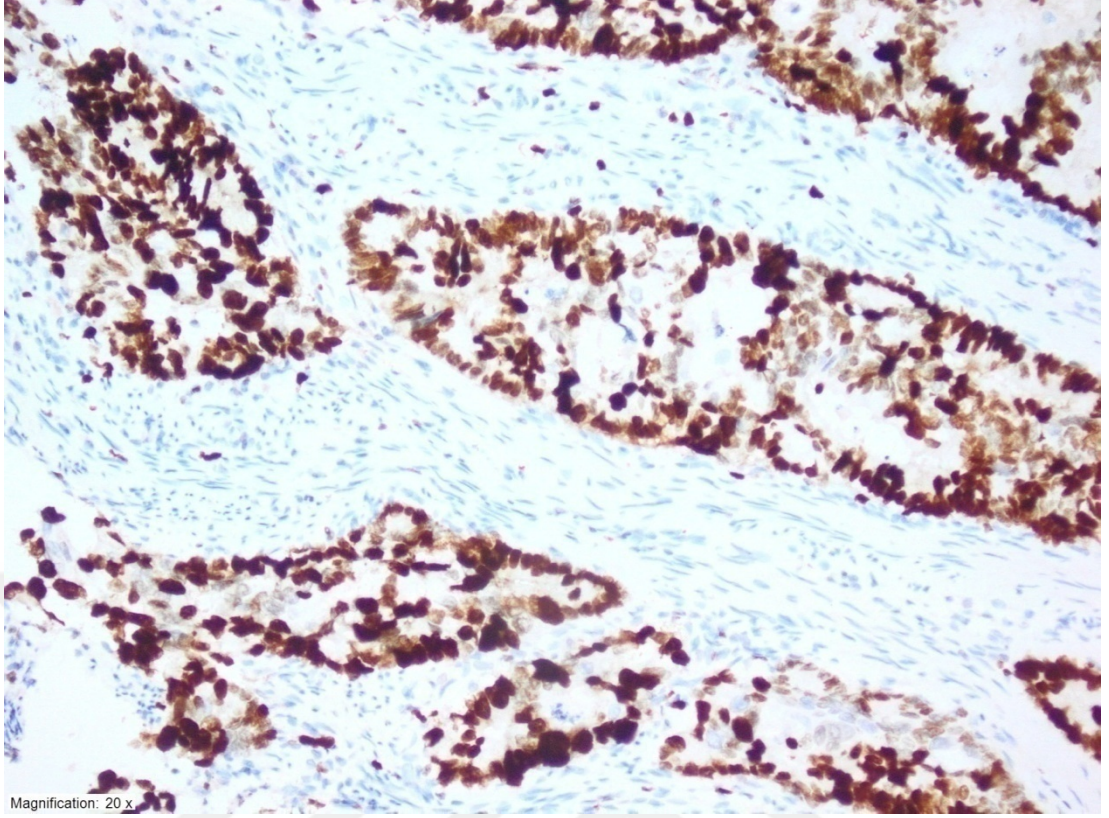
Magnification: 20 x

Şekil 5. Siklin D1 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X200)



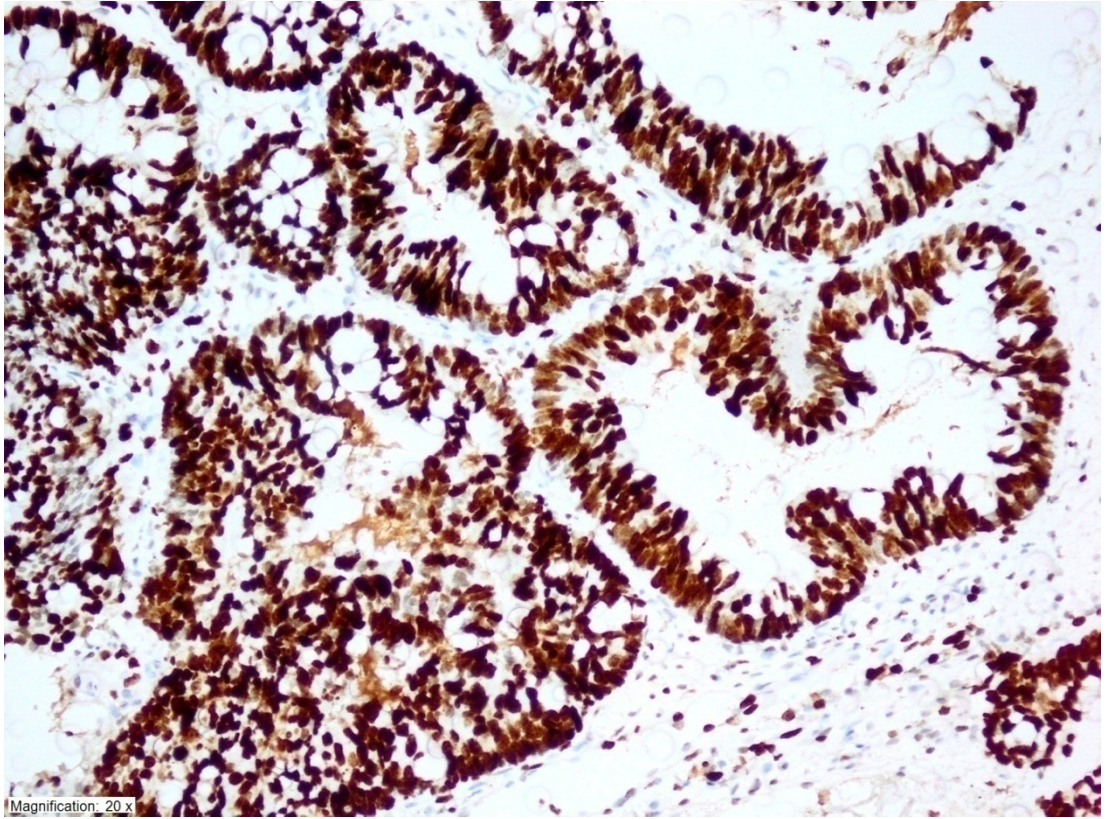
Magnification: 20 x

Şekil 6. Siklin D1 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X400)



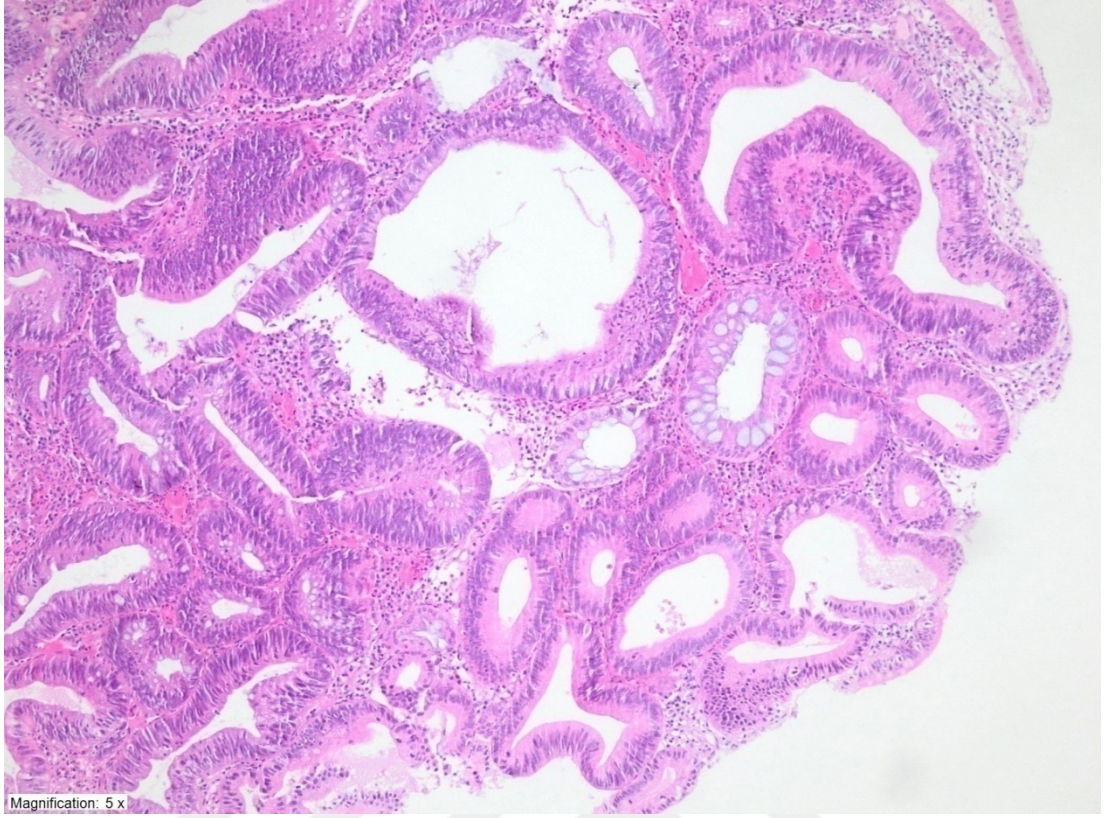
Magnification: 20 x

Şekil 7. Ki-67 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X200)

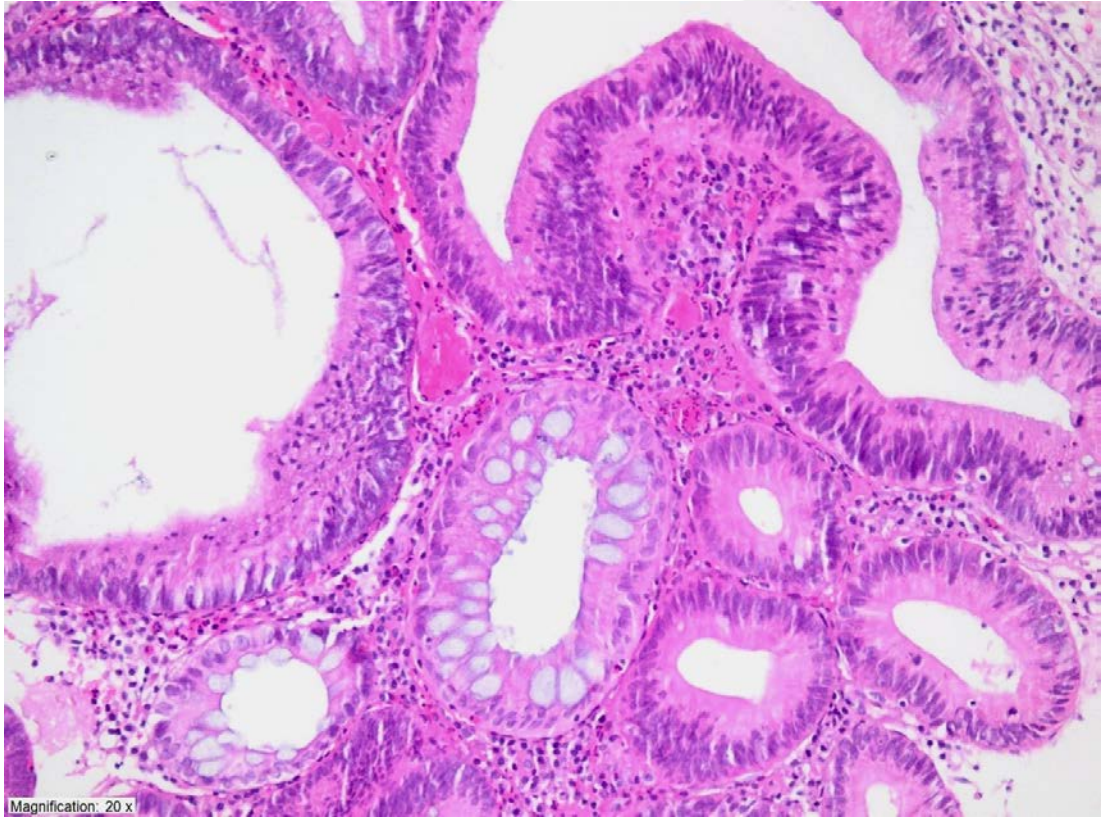


Magnification: 20 x

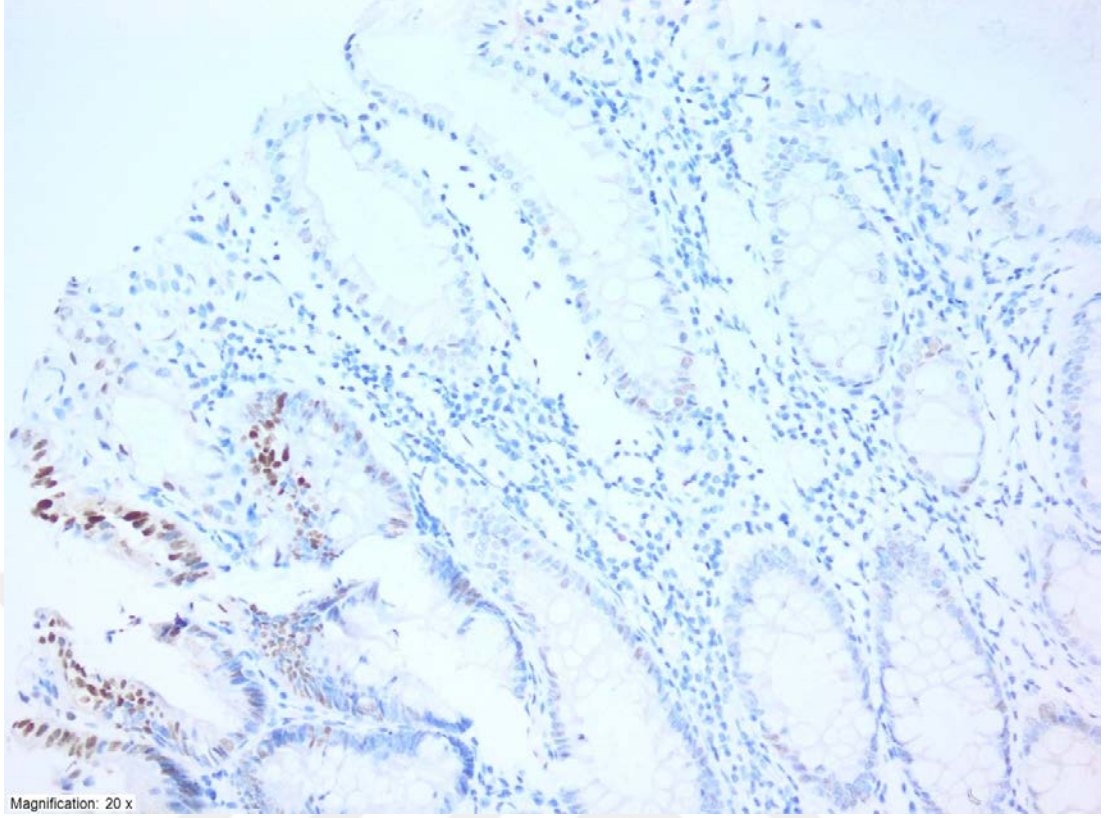
Şekil 8. Ki-67 ile kolon adenokarsinomunda yüksek skorlu boyanma (X200)



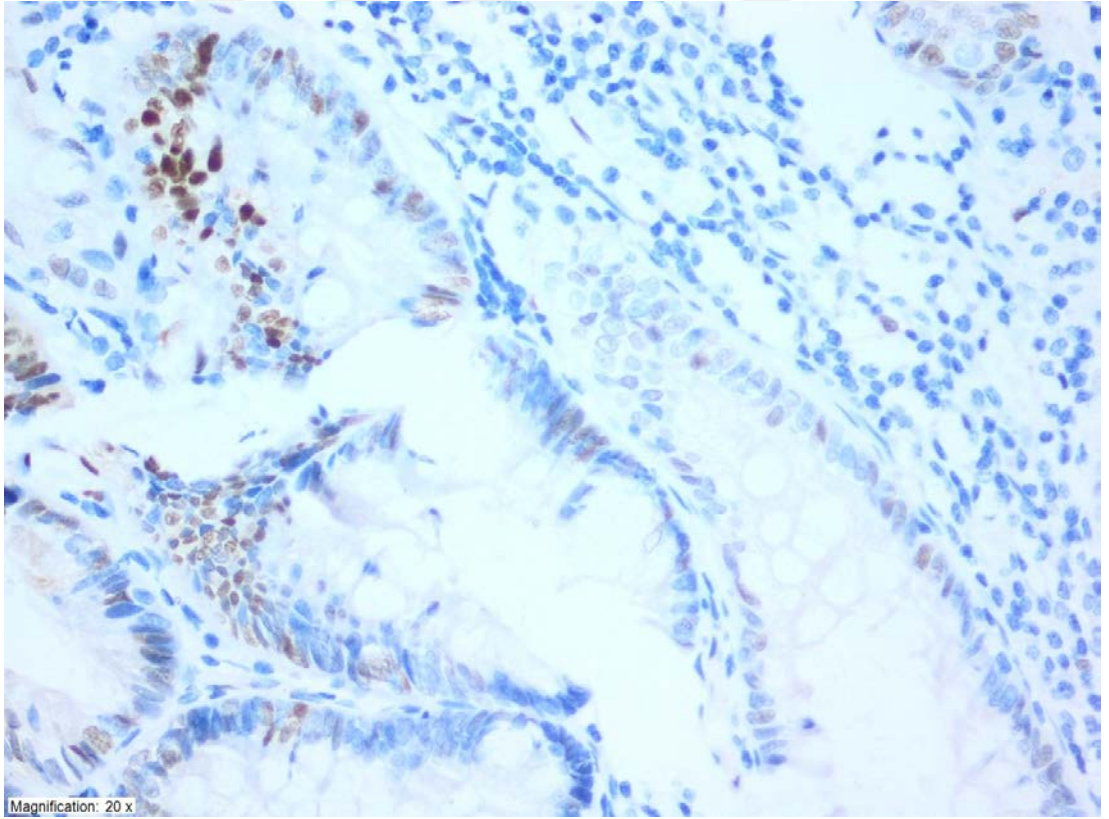
Şekil 9. Tübüler adenomda histopatolojik görünüm (H&E X40)



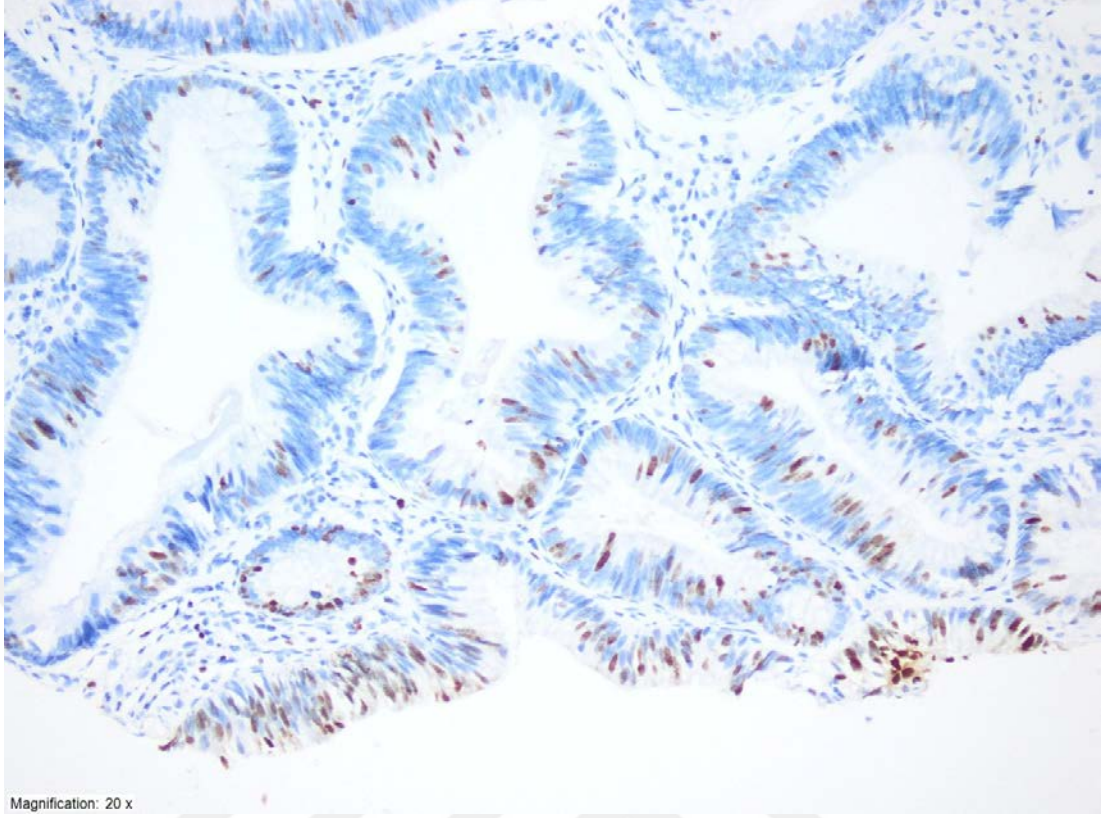
Şekil 10. Tübüler adenomda histopatolojik görünüm (H&E X200)



Şekil 11. Siklin D1 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X100)

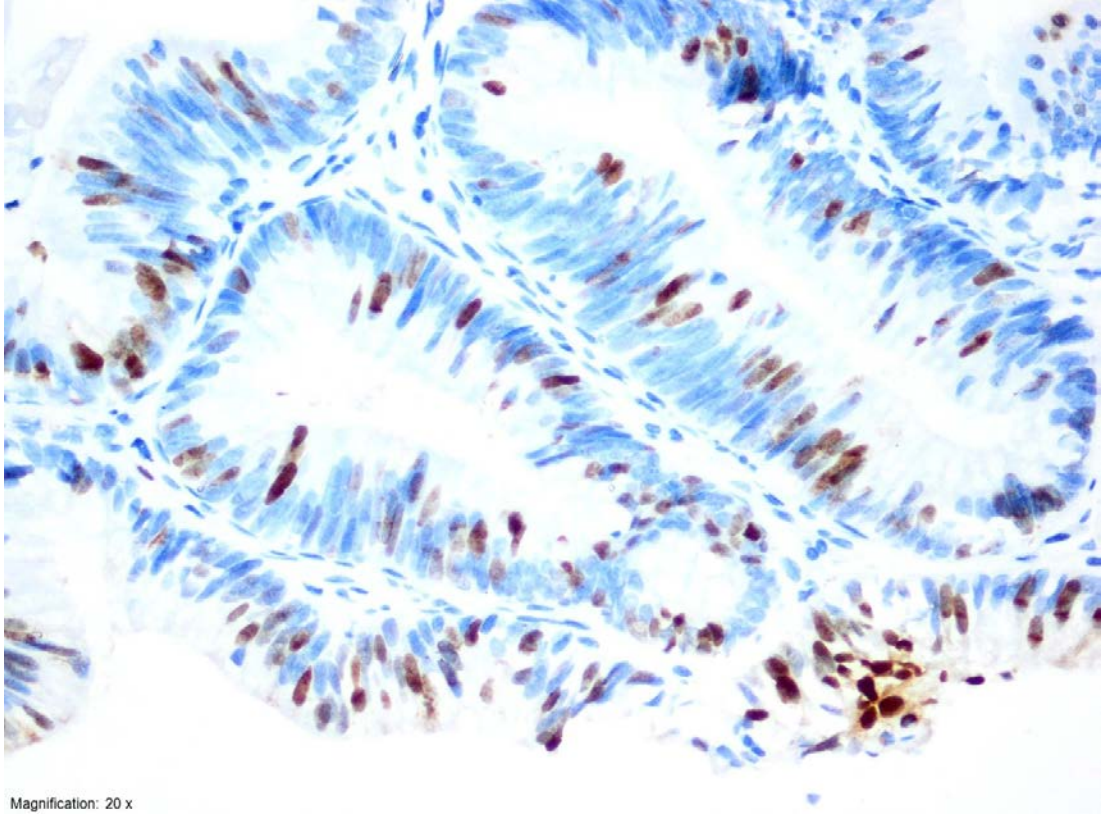


Şekil 12. Siklin D1 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X200)



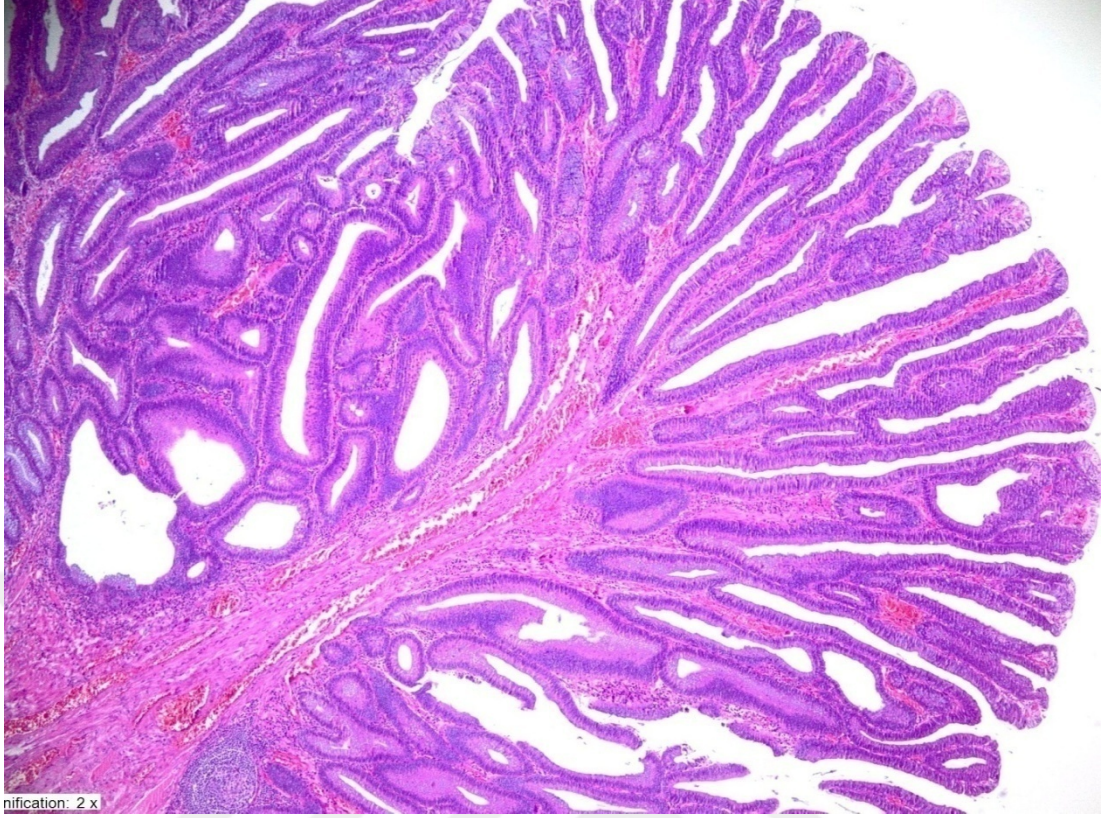
Magnification: 20 x

Şekil 13. Ki-67 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X200)



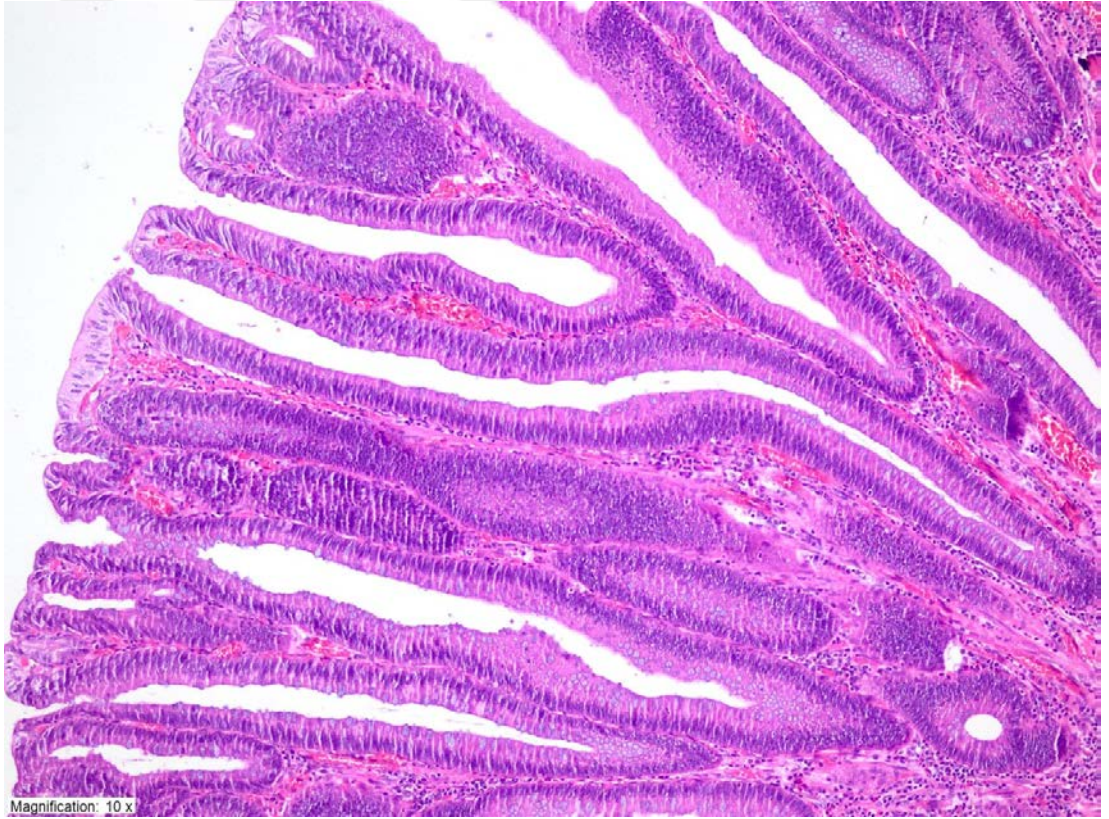
Magnification: 20 x

Şekil 14. Ki-67 ile tübüler adenomda düşük skorlu boyanma (X400)



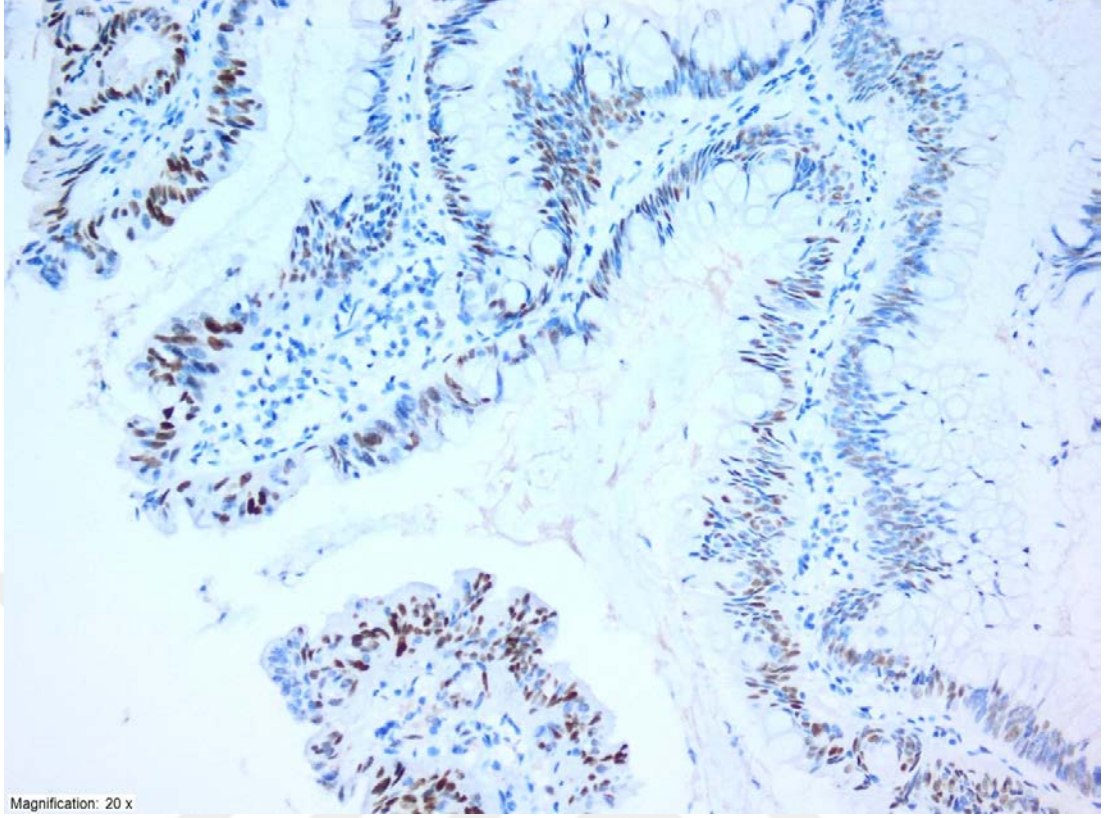
Magnification: 2 x

Şekil 15. Tübülovillöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X40)



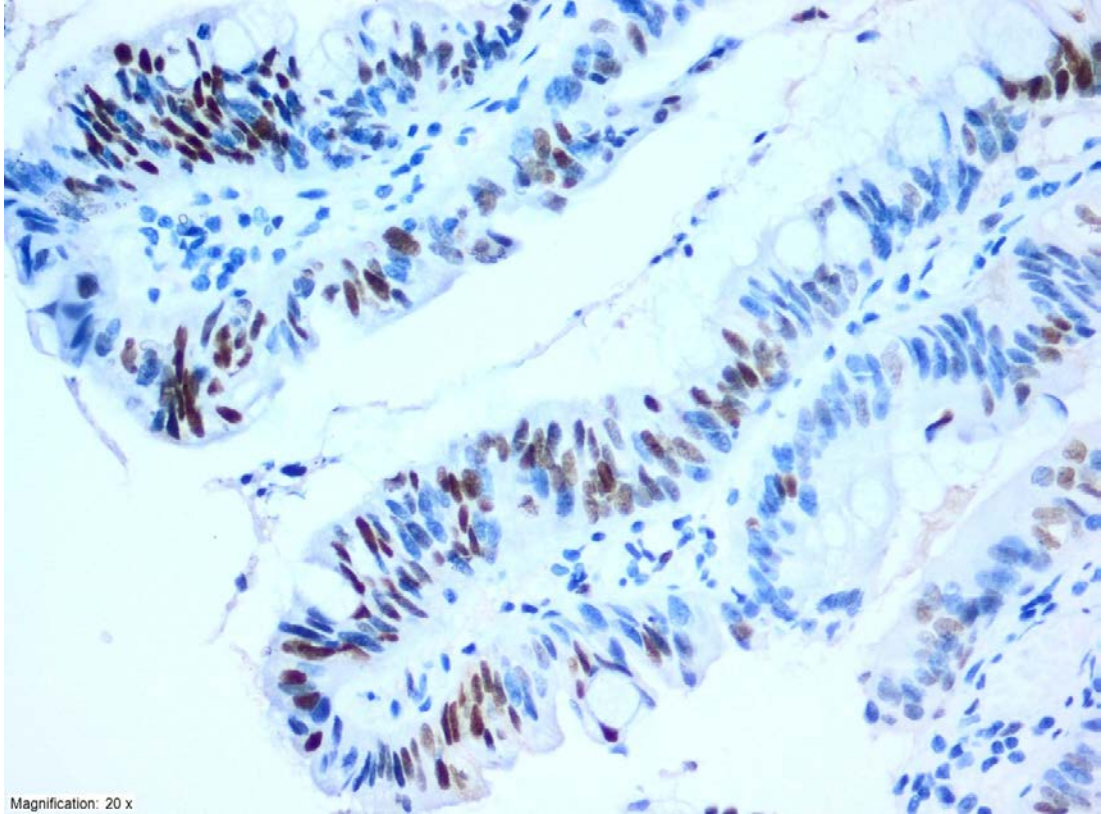
Magnification: 10 x

Şekil 16. Tübülovillöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X100)



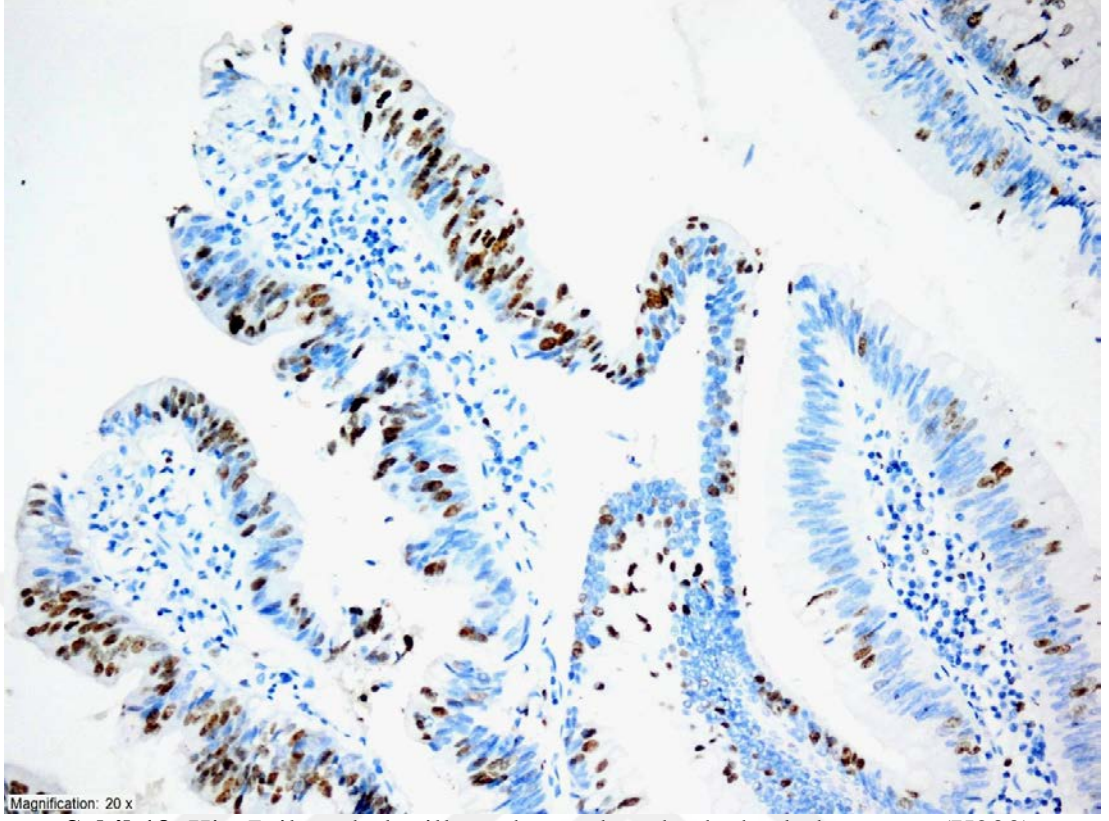
Magnification: 20 x

Şekil 17. Siklin D1 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200)

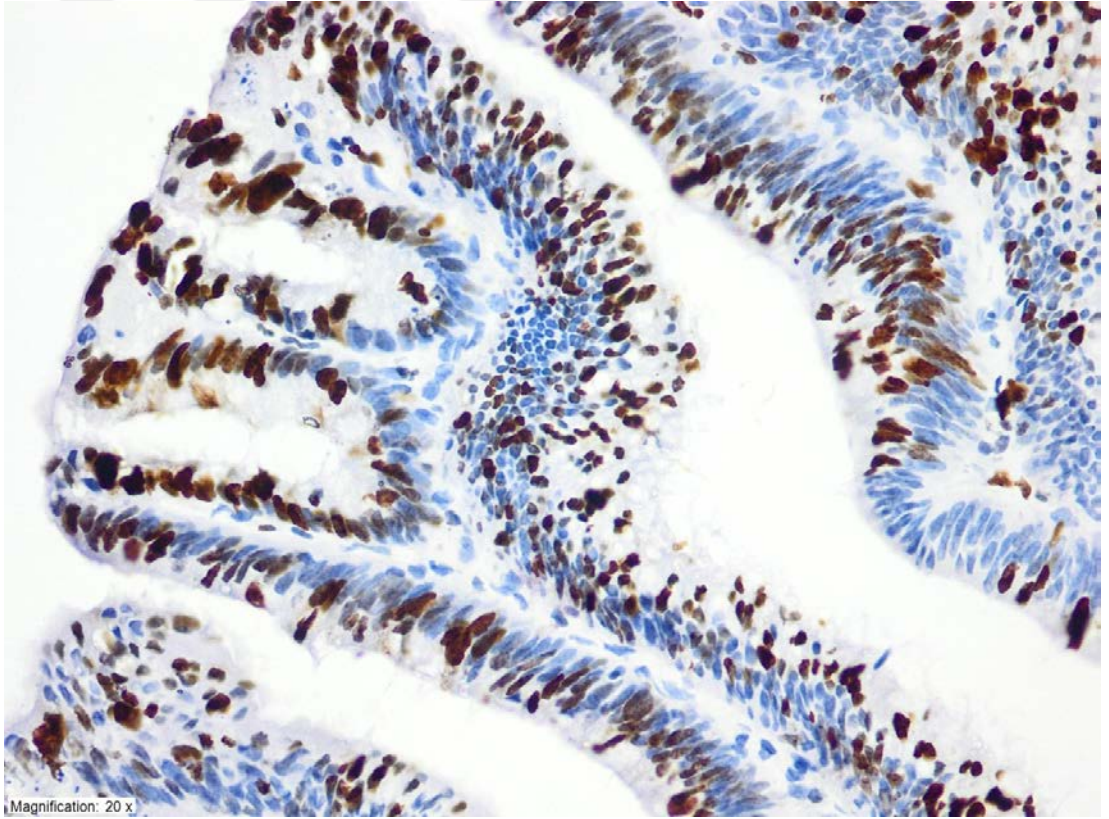


Magnification: 20 x

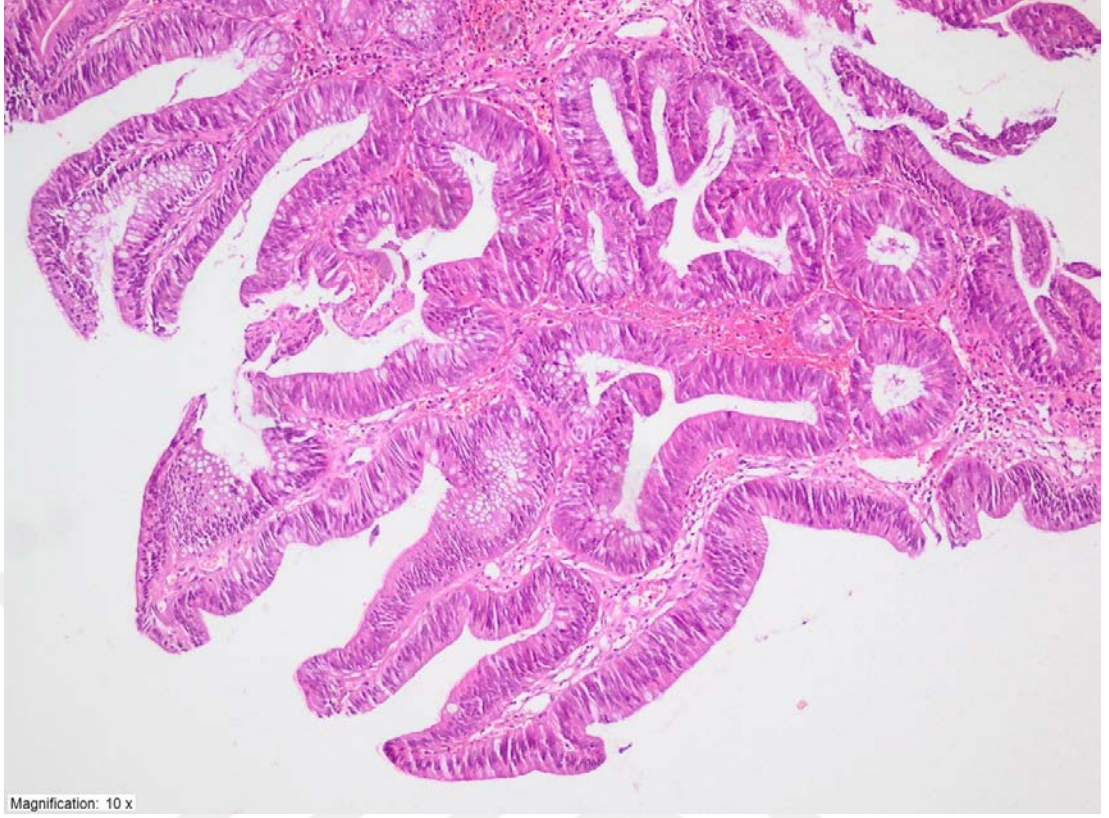
Şekil 18. Siklin D1 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X400)



Şekil 19. Ki-67 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200)

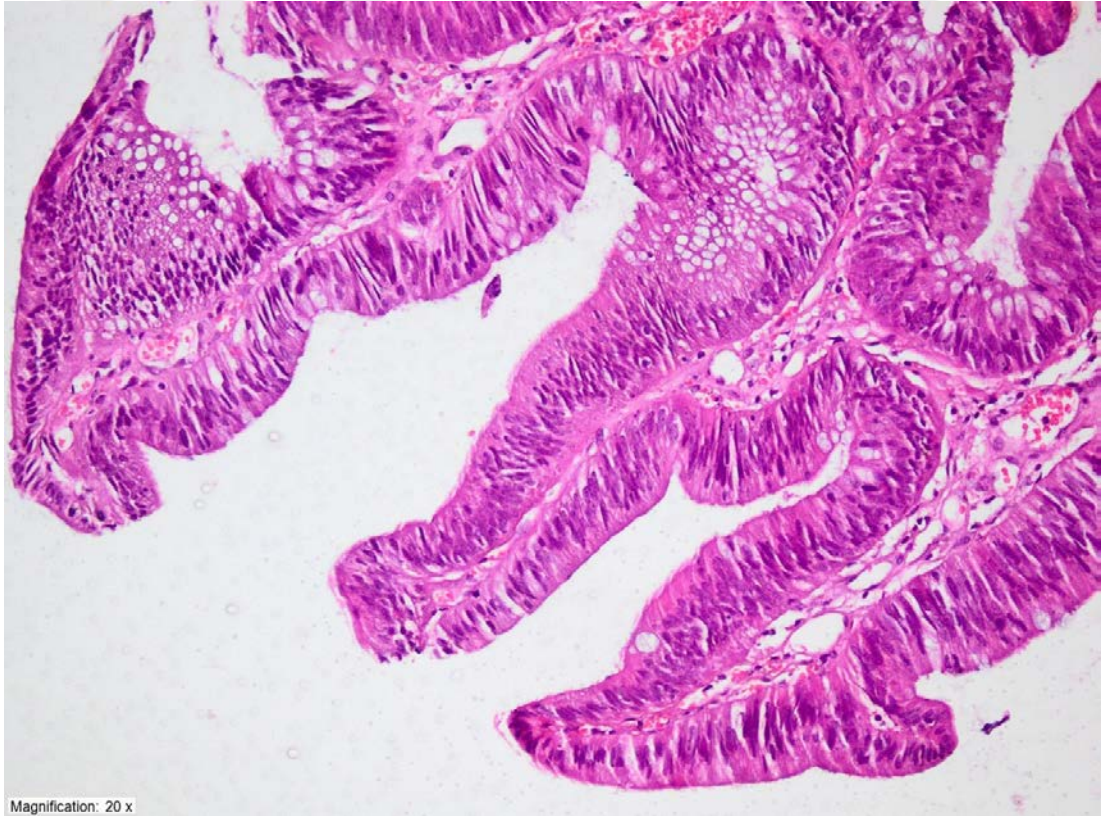


Şekil 20. Ki-67 ile tübülovillöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X400)



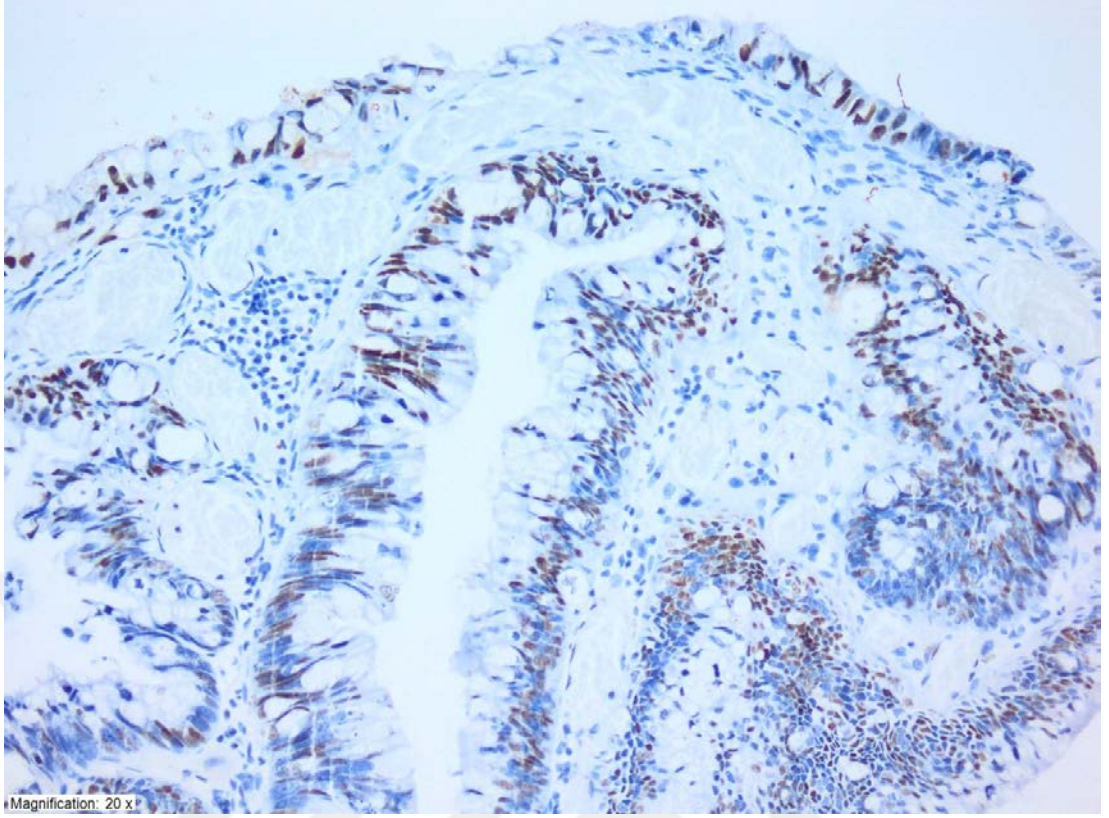
Magnification: 10 x

Şekil 21. Villöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X100)

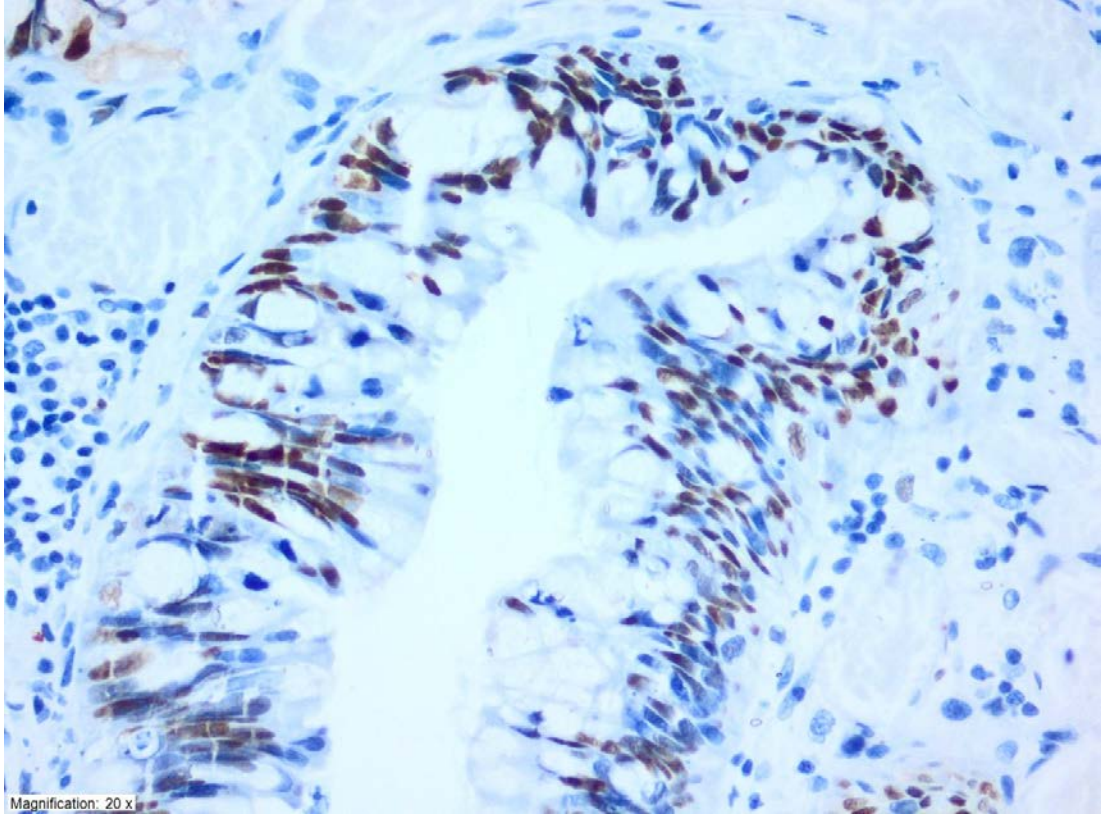


Magnification: 20 x

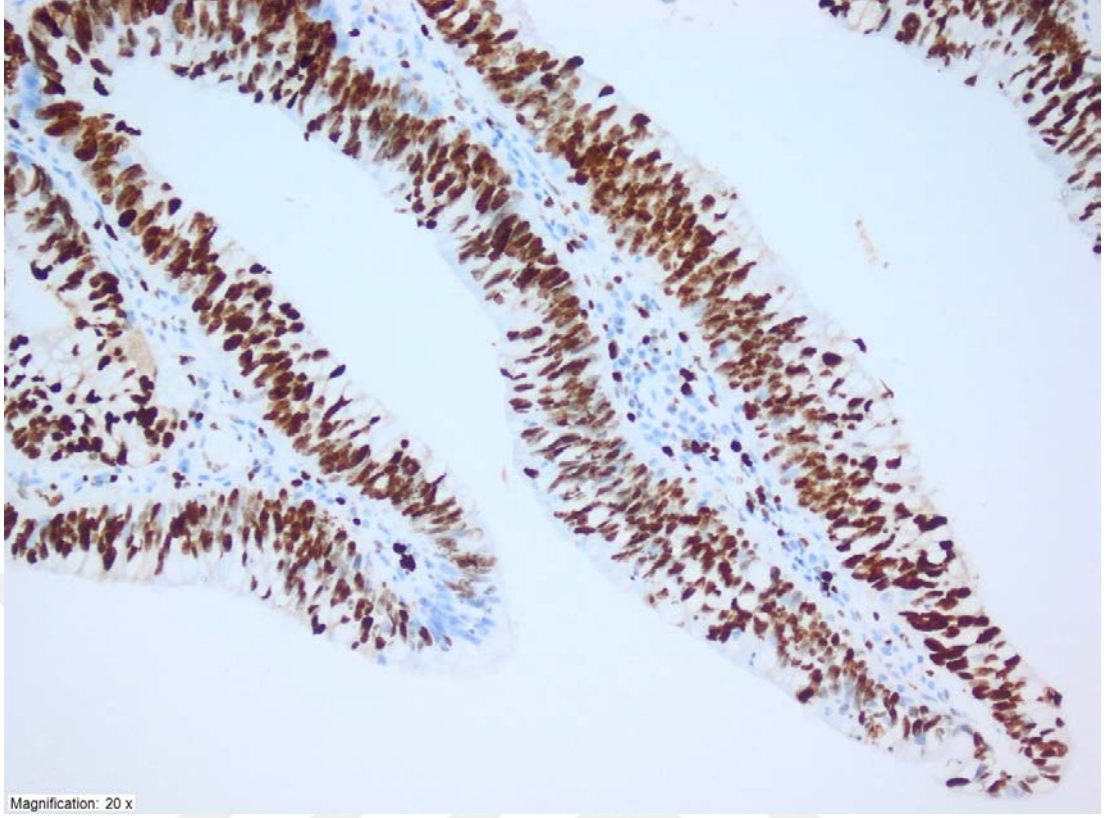
Şekil 22. Villöz adenomda histopatolojik görünüm (H&E X200)



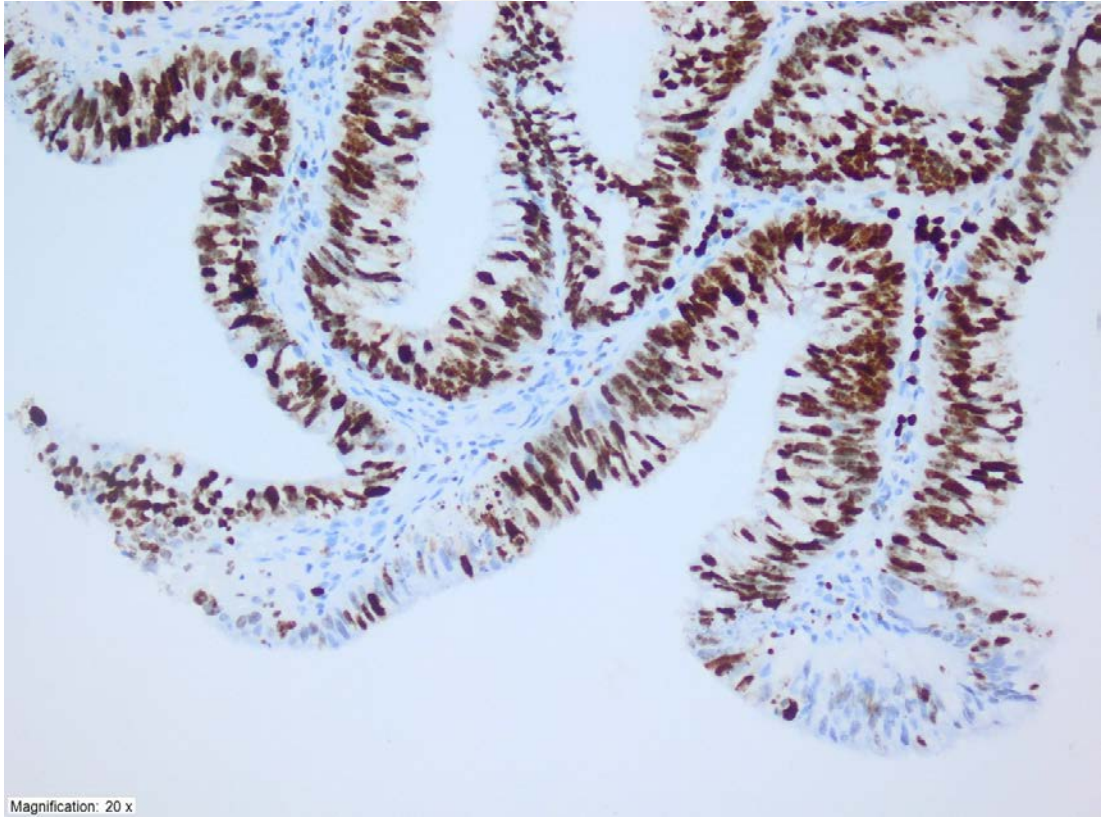
Şekil 23. Siklin D1 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200)



Şekil 24. Siklin D1 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X400)



Şekil 25. Ki-67 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200)



Şekil 26. Ki-67 ile villöz adenomda yüksek skorlu boyanma (X200)

5. TARTIŞMA

Kolon adenokarsinomları gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesi olup tüm dünyada mortalite ve morbiditenin temel nedenlerinden birini oluşturmaktadır (1). Tüm kanser türlerinin %9,7'si KAK'lardır ve erkeklerde akciğer, prostat ve mide karsinomlarından sonra dördüncü, kadınlarda ise meme ve uterin serviks karsinomlarından sonra üçüncü sıklıkta izlenmektedir. En sık olarak 60 ile 79 yaşları arasında görülür ve insidans yaşla birlikte artar (2). Çalışmamızda yer alan KAK olgularının yaş ortalaması 70,1 olup bu bulgu literatürle benzerlik gösterdi. Diğer kanser türlerinin aksine erkek ve kadında eşit oranda görülmektedir (3). Bizim çalışmamızda ise KAK olgularının %52,5'i kadın, %47,5'i erkek hastalar olup yine literatüre yakın bir ortalama mevcuttu.

KAK'ların gelişim etiyojisi multifaktöriyel olup (diyet, fiziksel aktivite, radyasyon, hormonlar, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, aile öyküsü), büyük çoğunluğunun adenomlardan geliştiği bilinmektedir. KA'lardan karsinom gelişme riski kolondaki adenomun sayısı ve büyüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır ve tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı tübüler adenomda % 2-3, tübülovillöz adenomda % 6-8, villöz adenomda % 29-70 şeklinde izlenmiştir (3,28).

KAK'ların yaklaşık %50'si, KA'ların ise çoğunluğu rektosigmoid bölgede ortaya çıkmaktadır (3,27). Bu çalışmamızda KAK'lı olguların %22,5'i inen kolon+sigmoid, %50'si rektum yerleşimli, KA'lı olguların ise %45'i inen kolon+sigmoid, %32,5'i rektum yerleşimli olup literatür ile uyum göstermekteydi.

KA'ların KAK'lara dönüşme riski ve düşük-yüksek gradeli displazi alanları içermesi göz önüne alındığında histopatolojik olarak ayırımları gerekmektedir. Ancak rutinde halen H&E boyalı kesitlerin incelenmesi ile yapılmaktadır. Bu nedenle pratikte kullanılacak İHK'sal çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Siklin D1 geni, 11q23'te lokalize olup, hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte rol oynayan nükleer bir proteindir. Hücrenin siklusa girmesi ve progresyonları siklinlere bağlı oluşur. CDK'larla kompleks yaparak siklusun her fazında etki ederler. Hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte hücreye çoğalması

için veya durması için uyarı gider ve bunun kontrolü ise tümör süpresör bir gen olan Rb geni ile olur. G1 progresyon gösterdiğinde ise siklinlerden D grubu birikir ve bunlar ise CDK'ları aktive ederek etki gösterir. Meydana gelen siklin/CDK kompleksi ise Rb genini aktive eder. Rb geninin aktif hali az fosfor taşıyan yapıda olup görevi de E2F ailesi proteinlerini bağlayarak, hücre bölünmesini engel olmaktır. Siklin ve CDK komplekslerinden fosfor alıp hiperfosforile olan Rb geni inaktive olduğundan E2F proteinleri serbest hale gelir. Hücre S fazına giriş için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlayarak S fazına girer ve DNA sentezi gerçekleşmiş olur. Siklin D1'in aşırı ekspresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan mutasyonlar geniş bir spektrumda incelenmekte olup, bu genin mutasyonları kolon kanseri de birçok kanser türünde izlenmektedir (8).

Nassrat ve ark'larının tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomu içeren adenomatöz polip olgularına uyguladıkları İHK'sal çalışmada, tübülovillöz ve villöz adenomlarda anlamlı derecede Siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir. Bu bulgular ile Siklin D1'in kolorektal onkogenезin birçok aşamasına katkıda bulunduğunu ve malignite riski açısından yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (57).

Toru ve ark'ları tarafından tübüler adenom, villöz adenom ve normal mukoza olmak üzere üç grup üzerinde Siklin D1 ile yapılan İHK'sal çalışmada, tübüler ve villöz adenom olguları ile normal mukoza arasında anlamlı ekspresyon farkı saptanmıştır. Bu bulgular ile Siklin D1'in aşırı ekspresyonunun kansere ilerleme ile bağlantılı olduğunu bildirmiş ve neoplastik poliplerin karsinomaya dönüşümü için ipucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (58).

Arber ve ark'ları, kolon adenom ve karsinomlarında Siklin D1 ile anlamlı derecede ekspresyon gözlendiğini ve Siklin D1'in artmış ekspresyonunun hücre döngüsünü bozduğunu, kolon karsinogenезisinin bu erken evresindeki değişimin, mukozadaki patolojik değişikliklerden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (59).

Bahnassy ve ark'ları ile Stockmar-Von Wangenheim ve ark'larının kolon adenokarsinomları üzerinde yaptığı çalışmalarda, Siklin D1'in kötü prognozla ilgili

olduğunu belirtmiş ve daha ileri çalışmalarla klinik parametrelerle kullanılabileceğini savunmuşlardır (60,61).

Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak Siklin D1 ekspresyonu açısından KAK ve KA olguları arasında anlamlı derecede fark tespit edildi ($p<0,001$). Ayrıca literatürdeki gibi TA ve TVA arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p:0,010$).

Ki-67 monoklonal antikoru 345 ve 395 kilo dalton ağırlığındaki iki molekülden oluşan, geni 10. kromozom üzerinde bulunan ve hücre siklusunda var olan nonhiston bir nükleer proteindir (46-50).

Ki-67, çoğalan hücrelerde görülen bir çekirdek proteindir ve esas olarak G1, S, M ve G2 fazında izlenir ancak G0 fazında bulunmaz (51). Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösterir ve mitotik indeks ile tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılmaktadır (52).

İHK ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferasyon indeksini belirtir. Agresif tümörlerde bu oran yükselmiştir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler vs.) yüksek Ki-67 oranı kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (53).

Sheikh ve ark'larının kolorektal adenom, adenom ilişkili karsinom ve multiple adenom olguları üzerinde Ki-67, p53 ve Adnab-9 ile yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, Ki-67 ile artan displazi ile uyumlu ekspresyon artışı izlenmiştir. Bu moleküllerin, bilinen diğer histopatolojik özellikler ile birlikte adenomların prognostik faktörleri olarak yararlı olabileceğini ifade etmişlerdir (62).

Toru ve ark'ları tarafından tübüler adenom, villöz adenom ve normal mukoza olmak üzere üç grup üzerinde Ki-67 ile yapılan İHK'sal çalışmada, Ki-67 ile normal mukoza olgularında sadece kript epitelinde ekspresyon izlenirken; tübüler ve villöz adenom olgularında kript ve yüzey epitelinde ekspresyon gözlenmiştir. Sonuç olarak Ki-67'nin adenom tipleri ayırımında yardımcı olabileceğini savunmuşlardır (58).

Radovanovic-Dinic ve ark'larının kolon adenomları üzerinde yaptığı çalışmada, Ki-67 ekspresyonunun tübüler adenomların aksine villöz adenomlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu analiz ile Ki-67'nin prognostik bir faktör olarak yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (63).

Sousa ve ark'ları da kolorektal adenomlar üzerinde Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmiş ve Ki-67'nin diğer bilinen histopatolojik özellikler ile birlikte prognostik bir parametre olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (64).

Lin ve ark'ları ise Ki-67 ekspresyonunun kolorektal karsinomlarda, adenomlara ve normal kolorektal mukoza dokularına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile Ki-67'nin onkogenin bir parçası olduğunu ve kolorektal karsinomların prognozunu tahmin etmek için kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (56).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak Ki-67 ekspresyonu açısından KAK ve KA olguları arasında anlamlı derecede fark tespit edildi ($p<0,001$). Ayrıca literatürdeki gibi TA ve VA arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p:0,006$).

Çalışmamızda ayrıca KAK ve KA olgularında Siklin D1 ve Ki-67 arasındaki korelasyonu ele aldık. Bu konuyla ilgili olarak literatürde kısıtlı çalışma mevcuttu.

Kouraklis ve ark'larının kolon karsinomları üzerinde yaptığı çalışmada ise Siklin D1 düzeyleri ile Ki-67 ekspresyonları (proliferatif aktivite) arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Bu sonuç ile Siklin D1'in kolon kanseri olgularında proliferatif aktivitenin artışına katkıda bulunduğunu savunmuşlardır (65).

Bizim çalışmamızda ise Siklin D1 ve Ki67 arasındaki korelasyon açısından KAK olguları ele alındığında aralarında istatistiksel olarak pozitif yönlü ancak anlamlı olmayan bir ilişki tespit edildi ($p:0,11$) ($\rho:0,25$). Ancak KA olguları değerlendirildiğinde Siklin D1 ve Ki-67 arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$) ($\rho:0,063$).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmada 40 adet KAK olgusu ile 27'si TA, 10'u TVA ve 3'ü VA'dan oluşan 40 adet KA olgusu incelendi.
- Tüm olgulara Siklin D1 ve Ki-67 İHK'sal çalışma uygulandı.
- Siklin D1 boyanma skoru açısından KAK ve KA tanıli olgu grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). Bu sonuç Siklin D1'in karsinogeneziste önemli bir basamak olduğunu desteklemektedir.
- Ki-67 boyanma skoru açısından KAK ve KA tanıli olgu grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).
- Adenom olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Siklin D1 boyanma skoru açısından TA-VA ile TVA-VA arasında anlamlı fark görülmezken ($p > 0,05$), TA-TVA istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p:0,010$). Bu sonuç, Siklin D1'in çok aşamalı kolon karsinogenezisinin erken aşamasında rol oynadığını düşündürmektedir.
- Adenom olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Ki-67 boyanma skoru açısından TA-TVA ile TVA-VA arasında anlamlı fark görülmezken ($p > 0,05$), TA-VA istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi ($p:0,006$).
- Siklin D1 ve Ki67 arasındaki korelasyon açısından KA olguları incelendiğinde aralarında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,001$) ($\rho:0,063$).
- Siklin D1 ve Ki67 arasındaki korelasyon açısından KAK olguları incelendiğinde aralarında pozitif yönlü ancak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı ($p:0,11$) ($\rho:0,25$).
- Literatürde kolon adenomlarından histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı tübüler adenomda % 2-3, tübülovillöz adenomda % 6-8, villöz adenomda % 29-70 olarak bildirilmiştir (3,28). Bizim çalışmamızda kolon adenomlarında kanserleşme riski arttıkça Siklin D1 ekspresyonunun ve Ki-67 proliferatif indeksinin anlamlı olarak arttığı izlendi. Sonuç olarak, histopatolojik inceleme sonucunda arkitektürel yapısı tam olarak seçilemeyen ve kanser gelişimi açısından yorum yapılamayan küçük biyopsi örneklerinde Siklin D1 ve Ki-67'nin İHK'sal olarak değerlendirilerek rutin patoloji raporunda belirtilmesi, tamamı çıkarılamayan poliplerin kanserleşme riskini

belirlemede yardımcı olabilir ve hastaların takip sıklığının belirlenmesi ile tedavi planlamasında kullanılabilir.



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. Rosai J. Gastrointestinal tract. Large Bowel. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th ed. Philadelphia: Mosby, Vol I; 2011: 731-802.
4. Cooper HS. Intestinal Neoplasms. In: Mills SE (eds). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 6th Ed. Wolters Kluwer Health, 2015; 1505-1576.
5. Odze R, Goldblum JR. Epithelial Neoplasms of Large İntestine. Redston M.(editor) Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2'nd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 597-637.
6. 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.
7. Dobrucalı A. Kolorektal kanserde sınıflama ve etyopatogenez. Kolon, rektum ve anorektal bölge hastalıkları. 1. Baskı İstanbul: Tasarım yayıncılık, 2003: 395-412.
8. Donnellan R, Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia J Clin Pathol:Mol Pathol 1998;51:1-7.
9. Dere F. Anatomi ders kitabı. Adana 1990;615-632.
10. Alemdaroğlu K, Akcal T, Buğra D. Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları 2. baskı,İstanbul; TÜrk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği. 2004; 17-20.
11. Yıldırım M. Temel Anatomi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 2000: 254-256.
12. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004; 9 (1): 1-10.
13. Corman LM, Allison S.I, Kuehne JP. Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı.Adana: Nobel Tıp Kitabevi. 2004: 1-20.

14. 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.
15. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Cerrahinin İlkeleri. Geçim İE (çeviren). 7^{inci} baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2004; 1283-1394.
16. Mills SE. Colon. Dahl J, Greenson JK.(editors) *Histology for Pathologist*. 3th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 627-643.
17. Harpaz N, Saxena R. Modern Surgial Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. *Gastrointestinal Tract. Large İntestine* 2003; 1:749-852.
18. Bozfakıoğlu Y, Müslümanođlu M. Cerrahi Gastroenteroloji. Edit. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y, kolon hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1997; 4: 142-168.
19. Crawford JM, Kumar V. Robbins Temel Patoloji. In Çevikbaş U. *Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Sistem*. 7. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003: 563-590.
20. Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, France 2010; 131-81.
21. Boyle, P. and J.S. Langman, ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ*, 2000. 321(7264): p. 805-8.
22. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Smigal, C., Thun, MJ. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007.
23. Parkin DM1, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
24. Sökmen S. Apendektomi ve Kolorektal Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar. Ed: Erbil Y, Değerli Ü. *Cerrahide Komplikasyonlar*. Güneş Tıp Kİtabevleri; Ankara, 2008.498-522.
25. Cho NL, Redston M, Zabuer AG, Carothers AM, Hornick J, Wilton A, et al. Aberrant crypt foci in the adenoma prevention with celecoxib trial. *Cancer Prev Res* 2008;1:21-3

26. Winawer S, et al. The National Polyp Study: overview of program and preliminary report of patient and polyp characteristics. *Progress in clinical and biological research*, 1987. 279: p. 35-49.
27. Winawer S, et al. Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. Who Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990. 68(6): p. 789.
28. Burgart LJ: Colorectal polyps and other precursor lesions; need for an expanded view. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 959-970.
29. Owen DA. Alimentary Canal and Associated Organs. D.Carter, JK Greenson, HA Oberman, V Reuter, MH Stoler, S Emills. eds. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Philadelphia, USA Lippincott Williams Wilkins 2004; 1368-432.
30. Jass JR: Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 927-946.
31. 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 College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.
32. Arnaout AH, Dawson PM, Soomro S, Taylor P, Theodorou NA, Feldmann M, et al. HER2 (c-erbB-2) oncoprotein expression in colorectal adenocarcinoma: an immunohistological study using three different antibodies. *J Clin Pathol* 1992; 45: 726-727.
33. Swartz SI. *Principles of Surgery. Colon and rectum*, 7.Edition 1999, Vol 2, New York, 1283-1402.
34. Wang LC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB: Gastrointestinal polyps in children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 196-201.
35. 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.

36. Brosens LA, Van Hattem A, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56: 965-967.
37. 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.
38. 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.
39. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndrome: clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 476-490.
40. Dalton P, Chandrasoma P. *Gastrointestinal Pathology in Chandrasoma P. Colorectal malignant neoplasm*. 1st ed. Stamford Connecticut: Appleton & Lange 1999: 339-364.
41. Kumar V. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Gastrointestinal Tract. 2012. 570-603.
42. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 126-33.
43. Kirchner T, Reu S. Development of molecular-pathologic entities of colorectal Cancer *Pathologie* 2008; 29(2): 264-69.
44. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582 Ankara
45. Kang H, et al. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon & rectum*, 2005. 48(6): p. 1161-1168.
46. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. Colon and rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). *Sabiston textbook of surgery*. 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1348-432.

47. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, et al. MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. Clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer* 2000; 11: 2598-605.
48. Volmar K, Chan T, De Marzo A, et al. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Path* 2003; 23: 1243-52.
49. Popov Z, Hoznek A, Clombel M, et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997;15: 1472-81.
50. Compérat E, Camparo P, Haus R, et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch* 2006; 448: 319-24.
51. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-22.
52. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 377-82.
53. Ilıksı Gözü H, Ege AG, Sargın H, et al. Proliferation activity in parathyroid adenomas and its relation to the clinical parameters. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006;3; 57-61.
54. Al-Maghrabi J , Mufti S , Gomaa W, Buhmeida A, Al-Qahtani M, Al-Ahwal M. Immunoeexpression of cyclin D1 in colorectal carcinomas is not correlated with survival outcome. *Journal of Microscopy and Ultrastructure* 2015; 3(2): 62–67.
55. Sen A, Mitra S, Das RN, Dasgupta S, Saha K, Chatterjee U, Mukherjee K, Datta C, Chattopadhyay BK. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol* 2015;58:158-62.

56. Lin MX, Wen ZF, Feng ZY, He D. Expression and significance of Bmi-1 and Ki67 in colorectal carcinoma tissues. *Chinese Journal of Cancer* 2008 Dec;27(12): 1321-6.
57. Nassrat FL, Ali HH, Qasim BJ, Immunohistochemical expression of cyclin D1 in colorectal adenomas: a clinicopathological study. *Kasr Al Ainy Medical Journal* 2016; 22(3): 115.
58. Toru S, Bilezikçi B. Early changes in carcinogenesis of colorectal adenomas. *West Indian Medical Journal* 2012;61(1): 10-16.
59. Arber N, Hibshoosh H, Moss SF, Sutter T, Zhang Y, Begg M, Holt PR . Increased expression of cyclin D1 is an early event in multistage colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* 1996;110(3): 669-674.
60. Bahnassy AA, Zekri ARN, El-Houssini S, El-Shehaby AM, Mahmoud MR, Abdallah S, El-Serafi M. Cyclin A and cyclin D1 as significant prognostic markers in colorectal cancer patients. *BMC gastroenterology* 2004;4(1):22.
61. Stockmar-Von Wangenheim V, Caroline AS, Mönig SP, Schneider PM, Landsberg S, Drebber U, Baldus SE. p16, cyclin D1 and Rb expression in colorectal carcinomas. Correlations with clinico-pathological parameters and prognosis. *Molecular medicine reports* 2008; 1(1): 27-32.
62. Sheikh RA, Min BH, Yasmeen S, Teplitz R, Tesluk H, Ruebner BH, Lawson MJ. Correlation of Ki-67, p53, and Adnab-9 immunohistochemical staining and ploidy with clinical and histopathologic features of severely dysplastic colorectal adenomas. *Digestive diseases and sciences* 2003;48(1): 223-229.
63. Radovanovic-Dinic B, Nagorni A, Katic V, Stamenkovic I, Zlatic A. An immunohistochemical study of Ki-67 in colorectal adenoma. *Medicinski arhiv* 2008;63(1): 16-18.
64. Sousa WATD, Rodrigues LV, Silva Jr RGD, Vieira FL. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arquivos de gastroenterologia* 2012;49(1): 35-40.
65. Kouraklis G, Theocharis S, Vamvakas P, Vagianos C, Glinavou A, Giaginis C, Sioka C. Cyclin D 1 and Rb protein expression and their correlation with prognosis in patients with colon cancer. *World journal of surgical oncology* 2006;4(1): 5.

