

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanserler batı dünyasında en sık görülen üçüncü kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (1, 2). Türkiye’de de 2008 yılı verilerine göre her iki cinste yine en sık üçüncü kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Kolorektal kanserler, gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda genetik ve çevresel faktörlerin patogeneğinde rol aldığı önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Tıp teknolojisi ve buna paralel tıbbi bilgi birikimindeki büyük gelişmeler sonucunda kolon tümörlerinin, premalign/prekanseroz lezyonlar olarak tanımlanan çok erken aşamalarda ya da aşikâr kanserleşme gösteren lezyonların dahi çok erken evrelerde saptanabilmesi sayesinde tam kür şansı ya da prognozda belirgin düzelme söz konusudur (4,5).

Endoskopideki gelişmeler ve endoskopik tarama programlarının yaygınlaşması ile kolorektal tümöral lezyonlar ile ilgili önemli bilgi birikimi elde edilmiştir. Malign tümöral lezyonlar yanında malign epitelyal tümörlerin öncüsü olduğu anlaşılan premalign/prekanseroz lezyonların tanınması imkânı da bu sayede elde edilmiştir. Önceleri sadece morfolojik temele dayanan premalign-malign lezyonlar arasındaki ilişkileri ortaya koyan analizler bugün moleküler ve genetik analizler ile çok daha ileri bir düzeye taşınmıştır. Bu analizler sonucunda çok sayıda gen ve gen ürününün kolorektal karsinogenezdeki rolleri anlaşılmıştır. Kolorektal karsinogenezin moleküler genetik temelini aydınlatılmaya başlanması ile hedefe yönelik ya da kişiye özel tedavi yaklaşımları da gündeme gelmiştir. Kolorektal karsinogenezle ilişkisi açısından bugüne kadar çok sayıda gen ürünü incelenmiş olup bunlar arasında müsinler ve sitokeratinler de yer almaktadır. Müsinler, mukozal yüzeyleri örten visköz jeli oluşturan yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Bugün müsinlerin sadece mukozal yüzeyleri kayganlaştırıcı ve koruyucu özelliklerinin olmadığı, hücre ve doku homeostazının devamında da çok önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Normal kolon mukozası, prekanseroz lezyonlar ve malign epitelyal lezyonlarda müsinlerin kimyasal ve antijenik yapısındaki değişikliklerin kapsamlı analizleri, müsin moleküllerinin yapısındaki değişikliklerin kolorektal karsinogenez sürecinde kritik rol oynayabildiğini ortaya koymuştur. Bunun da ötesinde müsin profilindeki değişikliklerin malign epitelyal tümörlerin prognozu

hakkında öngörü sağlayabileceğine dair veriler de elde edilmeye başlanmıştır. Epitel hücrelerinin çatısını oluşturan (sitoskeleton) sitokeratin intermedier flamanlarının da benzer şekilde sadece epitel hücre çatısını oluşturmak ve hücrenin anatomik biçimini sağlamakla ilgili olmadıkları, bu temel görevlerinin dışında hücre içi sinyal iletimi ve hücreler arası etkileşimlere aracılık ederek hücre bölünmesi, diferansiyasyonu, hücre göçü gibi olaylarda da kritik rol alarak doku homeostazında belirleyici oldukları anlaşılmıştır. Sitokeratinlerin de müsinler gibi kolorektal karsinogenez ve tümör progresyonunda kritik süreçlerde rol aldıkları ve prognoz hakkında veriler sağlayabilecekleri görülmüştür.

Tüm bu bilgi birikimi, tümörlerdeki morfolojik spektrumun her aşamasının genetik ve moleküler düzeydeki detaylı ve kapsamlı analizleriyle elde edilmiştir. Salt morfolojik incelemelerden moleküler analizlere giden süreç, kolorektal karsinogenezde prekanseröz lezyonlardan malign lezyonlara uzanan morfolojik spektrumda yer alan lezyonların daha iyi anlaşılmasına, morfolojik değerlendirmenin detaylandırılmasına ve daha önceden önem atfedilmeyen bazı morfolojik değişikliklerin karsinogenez sürecinde kritik basamaklar olabileceğine dair önemli veriler elde edilmesine olanak sağlamıştır. Bu durum, klasik premalign lezyonların daha erken aşamalarda farkedilmesine ve tanınabilmesine olanak vermekte ve kolorektal karsinogenezde farklı yolların işlediğine işaret etmektedir.

Buradan yola çıkarak tez çalışmamızdaki amacımız, kendi kolorektal adenokarsinoma serimizde müsin profilini ve sitokeratin 7 ve 20' yi normal mukoza, prekanseröz lezyonlar ve farklı invazyon derinliği gösteren adenokarsinomalar ile bölgesel lenf düğümü metastazı odaklarında analiz ederek kolorektal karsinogenezde müsin ve sitokeratin profilindeki değişimleri analiz etmek ve çıkan sonuçlardan patolojik evreleme temelinde prognostik öngörü sağlayabilecek olası verileri değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Embriyoloji

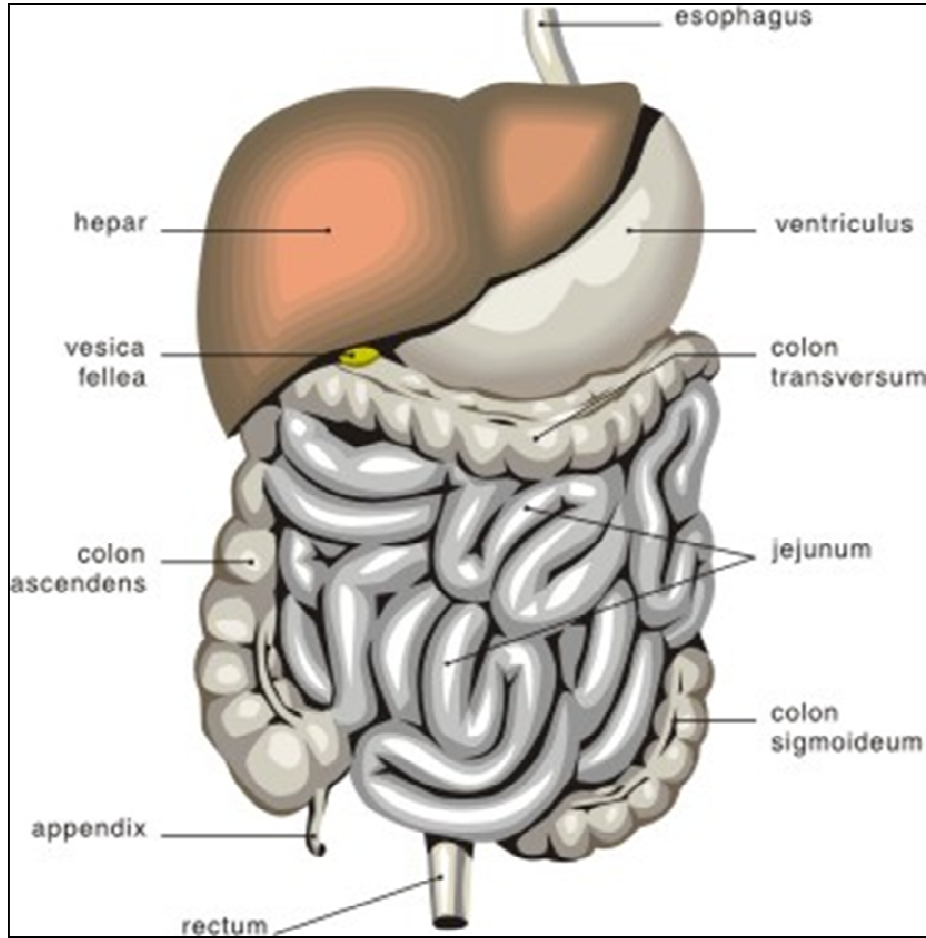
Embriyogenezde çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun ilk yarısı orta barsaktan (mid gut), transvers kolonun kalan yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın superior parçası ise son barsaktan gelişir (6). Orta barsak türevlerinin, orta barsak arteri süperior mezenterik arter tarafından kanlanması sağlanır. Embriyonal hayatta orta barsak uzayarak “U” şeklinde bir barsak ansı oluşturur ve umbilikal kordun proksimal kısmında bulunan ekstraembriyonik boşluk kalıntısına doğru çıkıntı yapar. Bu evrede umbilikalde, ekstraembriyonik boşlukla intraembriyonik boşluk arasında bağlantı vardır. Altıncı haftanın başında gelişen orta barsak ansının bu hareketine “fizyolojik umbilikal herni” denir. Barsak ansı, onuncu haftaya kadar umbilikal kese ile dar omfalomezenterik kanal (Yolk kesesi sapı) aracılığıyla bağlantılıdır. Fizyolojik umbilikal herni, orta barsak hızla büyüdüğü ve abdominal boşlukta yeterli yer kalmadığı için meydana gelir. Yetersiz boşluk aslında, gelişmenin bu döneminde karaciğer ve böbreklerin aşırı irileşmesi sebebiyle oluşur (6). Orta barsak, umbilikal kord içindeyken saatin aksi yönünde ve süperior mezenterik arter ekseninde 90 derece bir rotasyon yapar. Bu rotasyonla orta barsak ansının kraniyal kolu (ince barsaklar) sağa ve kaudal kolu (kalın barsaklar) sola gelir (6). Barsaklar onuncu haftada karın boşluğuna geri döner. Bunun sebebi tam olarak bilinmese de abdominal boşluğun gelişmesi ve karaciğer ile böbrek boyutlarının göreceli olarak azalması önemli faktörlerdir. İlk olarak ince barsaklar döner ve süperior mezenterik arterin arkasından geçerek karın boşluğunun orta kesimine yerleşir. Kalın barsaklar da saatin aksi yönünde 180 derecelik bir dönüş daha yaparak geri döner. Daha sonra karın boşluğunun sağ tarafına yerleşir. Karın arka duvarı büyümeye devam ettikçe çıkan kolon da belirginleşir. Son barsak türevlerinin tümü, son barsak arteri olan inferior mezenterik arter ile beslenir. İnen kolon mezenterinin sol tarafta karın arka duvarına yapışarak kaybolması ile inen kolon retroperitoneal olarak yerleşir. Sigmoid kolon mezenterisi varlığını sürdürür ancak embriyoda olduğundan daha kısadır. Son barsağın genişleyen terminal parçası olan kloaka, endoderm ile döşeli bir boşluk olup kloakal membran aracılığıyla yüzey ektodermi ile temas halindedir. Bu membran, kloakanın endodermi ile proktodeumun veya anal

çukurun ektoderminden meydana gelir. Kloakanın ventralinde, parmak benzeri bir divertikül olan allantois yerleşmiştir (6). Kloaka, allantois ve son barsak arasındaki açıda, mezenkimden gelişen ürorektal septumla dorsal ve ventral parçalara ayrılır. Septum, kloakal membrana doğru büyürken, septumda çıkıntılar gelişir ve bu çıkıntılar kloakanın yan duvarlarındaki kıvrımları oluşturur. Bu kıvrımlar birbirlerine doğru büyür, kaynaşırlar ve kloakayı iki parçaya ayıran bölmelenme meydana gelir. Böylece arkada rektum ve anal kanalın kraniyal parçası, önde ise ürogenital sinüs meydana gelir. Yedinci haftada, ürorektal septum kloakal membranla birleşir ve onu arkada bir anal membran ve önde geniş bir ürogenital membrana ayırır. Kloakal membran ile ürorektal septumun birleşme yeri, erişkinde perineal cismi yani perinenin fibröz merkezini meydana getirir. Anal membran, genellikle sekizinci hafta sonunda yırtılır ve sindirim kanalının son parçasını yani anal kanalı amnion kavitesi ile bağlantılı hale getirir. Erişkinde anal kanalın üst üçte ikilik kısmı son barsaktan, alt üçte birlik kısmı ise proktodeumdan gelişir. Proktodeumun ektoderminden gelişen epiteli ile son barsağın endoderminin birleşimi kabaca, anal sfinkterlerin alt sınırında yer alan düzensiz pektinat çizgi ile belirlenir. Bu çizgi, anal membranın yaklaşık eski yerini gösterir. Anüsün 2 cm yukarısı ise anokutanöz çizgidir. Bu çizgi ise prizmatik anal kanal epitelinin, çok katlı yassı epitele değiştiği yerdir. Anüste epitel keratinize olur ve anüs çevresindeki deri ile devam eder. Anal kanal duvarının diğer tabakaları ise splanknik mezenkimden gelişir (6).

## **2.2. Anatomi**

Kalın barsaklar, ileumun distal ucundan anüse kadar uzanır ve yaklaşık 1,5 m uzunluğundadır. Çekum, appendiks vermiformis, kolon, rektum ve anal kanal bölümlerine ayrılır (7). Kolonun başlangıcı, sağ inguinal bölgede, ileoçekal valf ile ileumdan ayrılan “çekum” ve ona bağlı “appendiks vermiformis” den ibarettir. Buradan yukarıya “çıkan kolon” (asendan kolon) olarak devam eder ve sağ lateral karın bölgesini geçerek sağ hipokondrium bölgesine ulaşır. Karaciğerin hemen altında “hepatik fleksura” (fleksura coli dextra) oluşturarak sola doğru kıvrılır ve batını “transvers kolon” olarak geçerek sol hipokondrium bölgesine gelir. Bu pozisyonda dalağın hemen altında “splenik fleksura” yı (flexura coli sinistra) oluşturarak aşağı doğru döner ve “inen kolon” (desenden kolon) olarak sol lateral

karın bölgesinden geçerek sol inguinal bölgeye ulaşır. Pelvis boşluğunun arka duvarında rektum olarak devam eder ve anal kanal olarak sonlanır. Rektum retroperitoneal bir kolon segmentidir (Şekil 1). Kolonun makroskopik yapısı, ince barsaklarla karşılaştırıldığında bazı farklılıklar gösterir. Kolon lümeni ince barsak lümeninden daha geniştir. Kolon serozal yüzünde peritonla kaplı “appendices epiploicae” olarak isimlendirilen yağ lobülleri bulunur. Kolon duvarında longitudinal musküler tabakanın fibröz kısımları, çekum ve kolonda çok daha belirgin rektumda ise daha az net olmak üzere, longitudinal uzanan bantlar şeklinde organize olur. Üç adet olarak izlenen bu bantlara “tenia coli” denir. Kolon genel görünüm itibarıyla ince barsaklardan farklı olarak düz tübüler bir görünüm yerine boğumlanmalar halinde bir görünüm sergiler. Bu boğumlara “haustra coli” denir (7).



**Şekil 1.** Kolonun genel anatomik görünümü

### 2.3. Histoloji

Kolonun genel histolojik tabakalanması ince barsaklarınkine benzerlik gösterir. Kolon duvar yapısında en içte mukoza, ortada muskularis propria ve en dışta seroza bölümleri bulunur. Rektum retroperitoneal bir segment olduğu için, en dışta seroza yerine perirektal yağ dokusu ile çevrelenir. İnce barsaklardan farklı olarak ise kolon mukozasında “plica circularis” denen mukozal kıvrımlanmalar mevcut iken villus yapısı görülmez. İnce barsaklara göre çok daha fazla goblet hücresi içeren mukozayı tek katlı prizmatik (kolumnar) epitel döşer. Elektron mikroskopik olarak prizmatik epitelin yüzeyinde mikrovillus yapılarının mevcut olduğu görülür ancak bu yapılar “çizgili kenar” (brush border) oluşturmaz (8). Mukozanın destek dokusu olan lamina propriada düz seyirli, uzun tubüler bez yapıları (kript) izlenir. Lieberkühn kriptaları olarak da bilinen bu kriptleri enterositler (kolumnar epitel hücreleri), goblet hücreleri ve enteroendokrin hücrelerden oluşan epitel tabakası döşer. Yüzey epitelinde olduğu gibi, kript epitelinde de ince barsaklarınkinden daha fazla goblet hücresi vardır. Bu hücreler, kalın barsakların sonlarına doğru epitelin hemen hemen tamamını kaplar. Lamina propria ile submukoza arasında, daha çok sirküler seyirli kas liflerinden oluşan “muskularis mukoza” bulunur (8). Lamina propria ve submukoza immün sistem hücrelerinden zengindir ve lenfoid folliküller içerebilir. Tunika muskularis içte sirküler, dışta longitudinal seyirli düz kas liflerinden oluşan kalın bir tabakadır. Seroza ince barsaklardakine benzer. Kolon boyunca çekum hariç bütün alanlarda periton altında yağ hücre lobülleri (appendices epiploica) izlenir. Histolojik yapısı, kalın barsağın diğer bölümlerinden görece farklılık gösteren appendiks vermiformis, bir ucu kapalı kör barsak segmentidir. Enine kesitlerde üçgen şeklinde izlenen lümeninde hemen hemen her zaman dökülmüş mukoza hücreleri ve gaita kalıntıları izlenir. Lamina propriada az sayıda kısa kriptler izlenir. Yüzey epiteli ve kript epiteli az sayıda goblet hücresi içerir. Lamina propria ve submukoza lenfoid folliküllerden zengindir. Bu özelliği ile appendiks vermiformis kolonda mukozal lenfoid doku organizasyonunun yoğun olarak izlendiği sahadır. Bu yoğun lenfoid folliküller nedeniyle genellikle muskularis mukoza seçilemez. Lenfoid folliküller arasında kalan bağ dokusu içinde de yoğun lenfosit, plazma hücresi ve makrofajlar bulunur (8).

## 2.4. Tümöral Hastalıklar

Kolonun primer tümörleri büyük çoğunlukla epitelyal karakterde olup mezenşimal ve lenfoid tümörleri de mevcuttur. Epitelyal tümörler içerisinde polipler, adenomalar ve adenokarsinomalar en sıklıkla görülür. Organ maligniteleri içerisinde kolorektal adenokarsinomalar her iki cinsten üçüncü sırada yer almaktadır. Gastrointestinal sistemdeki en sık malign tümör olarak kolorektal adenokarsinomalar görülmekte ve tüm gastrointestinal sistem malignitelerinin %70' ini temsil etmektedir. Kolorektal adenokarsinomaların önemli oranda öncül lezyonları olarak kabul edilen kolorektal adenomalar daha sık olarak görülürler. Yaşa göre görülme sıklıkları artar. Kırk yaşından önce kolon adenomalarının sıklığı %20-30 arasında iken 60 yaşından sonra bu oran %40-50' lere ulaşır. Her iki cinsinde eşit olarak etkilendiği adenomalarda familial formlar da tanımlanmıştır. Kolorektumda epitelyal neoplastik poliplerin (adenoma) yanında nonneoplastik benign polipler de mevcuttur. Bunlar içerisinde epitelyal komponentin baskın olduğu hiperplastik polipler yanında mezenşimal komponentlerin de eşlik ettiği hamartomatöz polipler (juvenil polipler, Peutz-Jeghers polipleri), inflamatuvar hücrelerin ve fibrozisin baskın olduğu inflamatuvar polipler ve anlamlı epitelyal ve mezenşimal komponent içermeyip hemen tamamen lenfoid hücrelerden oluşan lenfoid polipler de yer almaktadır. Tablo-1' de kolorektumda izlenen neoplastik ve nonneoplastik tümöral lezyonların basit bir sınıflandırması görülmektedir.

**Tablo 1.** Kolorektumun tümöral lezyonları

<b>Nonneoplastik Polipler</b>
<u>Hiperplastik Polipler</u> Serrated Polipler
<u>Hamartomatöz Polipler</u> Juvenil Polipler-Retansiyon Polipleri Peutz-Jeghers polipleri Familyal Polipozis Sendromları Juvenil Polipozis Sendromu Peutz-Jeghers Sendromu Cowden Sendromu Cronkhite-Canada Sendromu
<u>Inflamatuvar Polipler</u> Familyal Sendrom; Tuberoz Sklerozis
<u>Lenfoid Polipler</u>
<b>Neoplastik Epitelyal Tümörler</b>
<u>Benign Epitelyal Tümöral Lezyonlar</u> Aberran Kript Odağı Adenomatöz Polipler (Adenomalar) Tubuler Adenomatöz Polip Villöz Adenomatöz Polip Tubulovillöz Adenomatöz Polip Miks Adenomatöz-Hiperplastik Polipler Serrated Adenomalar Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) Sendromları Klasik FAP Atenüe FAP Gardner Sendromu Turcot Sendromu
<u>Malign Epitelyal Tümöral Lezyonlar</u> Adenokarsinoma Adenoskuamöz karsinoma İğsi Hücreli Karsinoma Skvamöz Hücreli Karsinoma İndiferansiye Karsinoma
<b>Nöroendokrin Neoplazmlar</b>
<b>Mezenşimal Tümörler</b> Lipoma Leiomyoma Leiomyosarkoma Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri Anjioma Anjiosarkoma Gastrointestinal Stromal Tümör Kaposi Sarkomu
<b>Lenfomalar</b> MALTOMA IPSID İntestinal T-Hücreli Lenfoma
<b>Sekonder Tümörler</b>



### **2.4.1. Nonneoplastik Polipler**

Kolon poliplerinin büyük çoğunluğu sporadik temelde oluşur ve sıklıkları yaşla artar. Kolonda tüm epitelyal poliplerin yaklaşık %90'ını hiperplastik polipler oluşturur. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber genellikle altıncı ve yedinci dekadlarda rastlantısal (insidental) olarak saptanırlar. 60 yaş ve üzerindeki kişilerin yaklaşık yarısında hiperplastik polip mevcuttur. Hiperplastik poliplerin, epitel hücrelerinin dökülmesinde yavaşlama ile matürleşen epitelyal hücrelerin yüzeyde birikmesi ve kalabalıklaşması sonucu mukozal mimaride ortaya çıkan distorsiyonla ortaya çıktıkları anlaşılmıştır. Hamartomatöz polipler glandların ve stromanın hamartomatöz karakterde kompozisyonundan ortaya çıkan polipoid lezyonlardır. Sporadik veya familyal formlarda olabilirler. Psödopolipler olarak da bilinen inflamatuvar polipler, şiddetli veya kronik inflamasyon ile ülserler çevresindeki mukozal alanlarda rejenerasyon temelinde gelişen poliplerdir. Bunlar esas olarak kronik şiddetli ve aktif inflamasyonun var olduğu inflamatuvar barsak hastalıklarında görülen poliplerdir. Lenfoid polipler esas olarak aşırı intramukozal lenfoid doku komponentlerinden oluşan mukozal kabarıklıklardır (9).

#### **2.4.1.1.Hiperplastik Polipler**

Hiperplastik polipler epitelyal hücre proliferasyonu ve dökülmesindeki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan lezyonlardır. Azalan hücre dökülmesi süreci matürleşen ve yaşlanan epitelyal hücrelerin dökülmek üzere göç ettikleri yüzeyel mukozada kalabalıklaşma ve sıkışmalarına neden olur. Bu durum mukozal distorsiyona yol açarak hiperplastik polip morfolojisinin temelini oluşturur. Hiperplastik polipler soliter ya da multiple lezyonlar olarak görülürler. Multiple olarak görülmeleri daha sık bir durumdur. Olguların yarısından fazlası rektosigmoid yerleşimlidir. Hiperplastik polipler genelde küçük boyutlu (<5 mm) lezyonlardır. Mukoza pililerinin tepelerinde hemisferik, düz yüzeyli, meme başına benzeyen kabarıklıklardır. Histolojik olarak non neoplastik epitelyal hücrelerle döşeli, iyi biçimlenmiş gland ve kript yapılarından oluşurlar. Epitel hücrelerinde olgun goblet hücresi ve absorptif hücre differansiyasyonu görülür. Epitel hücrelerinin dökülmesi geciktiği için, epitel hücrelerinin katlanmaları ile oluşan kalabalık bir görünüm,

kriptlerde birleşmeler sonucu düzensiz bir kript yapısı ve epitelde testere dişi görünümü meydana gelir (9). Bu histomorfolojik özellikler tanıtıcıdır. Hiperplastik polipler kalabalıklaşmış ve genişlemiş kript yapılarından meydana gelir. Kriptlerdeki genişleme bazaldan yüzeye doğrudur. Sayıca artmış kriptlerin bazalleri dar iken yüzeyde oldukça genişleme gösterirler. Bu kriptleri döşeyen mukozal epiteldeki bir diğer tanıcı özellik olan testere dişi görüntüsü (serrasyon) kriptlerin üst 1/3-1/2' lik kısımlarında söz konusudur. Kript bazalini döşeyen epitelde testere dişi morfolojisi görülmez. Hücre nükleusları bazalde yerleşimli olup atipi bulguları izlenmez. Küçük ve soliter hiperplastik poliplerin (<5mm) malign transformasyon riski taşımadığı kabul edilir. Ancak multiple hiperplastik poliplerle karakterli hiperplastik polipozis sendromlarında malign transformasyon riski söz konusudur. Bu hiperplastik polipozis sendromlarındaki hiperplastik poliplerin daha detaylı incelenmesinde sporadik hiperplastik poliplerden bir takım farklılıklara sahip oldukları ve bu farklı morfolojik özelliklerin bir kısmının malign transformasyonla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Söz konusu sendromalarda saptanan hiperplastik poliplerin en azından bir kısmında sitolojik düzeyde atipi bulguları mevcuttur. Atipinin derecesi yer yer adenomatöz epitelyal değişiklik karakterinde olup karakteristik adenomatöz polip odağını temsil edecek düzeylerde olabilir. Soliter hiperplastik polipler için de geçerli olmak üzere büyük bir hiperplastik polipde (>5 mm) adenomatöz epitelyal değişiklik odağı mevcut ise malign transformasyon riski söz konusudur (9,18).

#### **2.4.1.1.1. Serrated Polipler**

Serrated (testere dişi) mimari, polipoid barsak lezyonlarında sık görülen bir morfoloji olup, özellikle son yıllarda yeni bir ilgi odağı olmuş ve terminolojisi halen gelişmekte olan bir konudur. Bu grubun paradigmatic üyesi, Amerikalı patoloğların "hiperplastik polip", İngiliz patoloğların ise "metaplastik polip" olarak adlandırdığı lezyondur. Bu polip karakteristik olarak, sesil ve küçük boyutludur. Çoğunlukla 5 mm'den küçük olup bazen inverted morfoloji gösterebilir. Eğer pedüncüle veya büyük olursa, polibin başka bir kategoriye ait olabileceği düşünülmelidir. Erişkinlerin %30-50'sinde, eğer dikkatli bir kolon incelemesi yapılırsa hiperplastik poliplerin mevcut olduğu görülür (10). Mikroskopik olarak, apoptozun inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülen intraluminal katlantılar görülür. Bu katlantılar, polibe

karakteristik isminin verilme nedeni olup, genellikle epitelyum testere dişine benzetilir. Mitotik aktivite yalnızca bazalde artmıştır, bu nedenle normal mukoza ile benzerlik göstermekte olup, adenomatöz polip/villöz adenomalardan ayrılır. Epitel hücreleri, bazal yerleşimli nükleusa ve müsinle dolu geniş bir sitoplazmaya sahiptir. Yüzey epiteli altındaki bazal membran kalınlaşmış olup, hematoxilen-eozin boyalı kesitlerde bile saptanabilir niteliktedir. Yüzey epitelinde mikropapiller bir görünüm mevcut olup, sıklıkla “nükleer kırıntılar” ile infiltredir. Vakaların %8’ inde Paneth hücreleri mevcuttur. Serrated polip grubunda *traditional*, *sesil* ve *filiform* olarak adlandırılan üç varyant bulunur. Bu polipler, hiperplastik poliplerden daha büyük olma eğilimindedirler. Differansiyasyon ve mimari değişikliklere ek olarak, artmış CEA (karsinoembriyonik antijen) ekspresyonu, kan grubu antijenlerinin ekspresyonlarında değişiklik ve sialomüsin ekspresyonunda azalma mevcuttur. Daha da önemlisi, serrated adenomlar, adenomatöz poliplere benzer şekilde displastik değişiklikler de içerebilir. Böyle durumlarda “mikst hiperplastik adenomatöz polip” terimi kullanılır. Bu lezyonların müsin histokimyası, Ki67, p53 ve bcl-2 ekspresyonları, pür adenomatöz ve hiperplastik polipler arasındadır. Sesil serrated adenoma/polip, epitelde aşikâr displastik değişiklikler göstermez. Kriptlerde dilatasyon, kript bazallerinin dallanması veya kriptlerin horizontal oryantasyonu ve epitelde serrasyon bulguları ile karakterizedir. Sesil serrated adenomların yaklaşık yarısı MUC6 ekspresyonu gösterir ki bu diğer polipoid kolon lezyonlarında görülenden daha yüksek bir orandır. Günümüzde hiperplastik poliplerin de dâhil olduğu serrated morfoloji kategorisi, adenomatöz poliplerde görülenden farklı bir neoplastik yolağın morfolojik ekspresyonu olarak kabul edilmekte ve serrated poliplerin en azından bir kısmının malign transformasyon riski taşıyan displastik değişikliklere sahip olabileceği bildirilmektedir (11,12,13). Spesifik olarak, sesil serrated adenomun, serrated adenokarsinomun prekürsör lezyonu olduğu düşünülmektedir. İlginç olarak, bazı olguların inflamatuvar barsak hastalıkları zemininde geliştiği bildirilmiştir (14).

## **2.4.1.2. Hamartomatöz Polipler**

### **2.4.1.2.1. Juvenil Polipler**

Juvenil polipler mukozal epitelyum ve lamina proprianın fokal hamartomatöz malformasyonlarıdır. Çoğunlukla sporadik lezyonlardır ve çoğunluğu 5 yaş altındaki çocukluk çağında görülür. İzole lezyonlar olarak yetişkinlerin kolonunda da saptanır. Yetişkinlerde *retansiyon polibi* olarak adlandırılır. Hem çocukluk çağı hem de yetişkinlerde poliplerin %80' ini rektumda görülmekle beraber tüm kolon segmentlerinde de saptanabilir. Juvenil polipler büyük boyutlu lezyonlardır. Boyutları 1-3 cm arasında değişir. Yuzarlak biçimli, düzgün yüzeyli ve hafif lobüle görümlü olup pedünkülleri 2 cm uzunluğa erişebilir. Retansiyon polipleri daha küçük olmaya eğilimlidir ve boyutları genelde 1 cm' nin altındadır. Lamina propria lezyonunun büyük kısmını meydana getirir ve bu zeminde aşırı kistik dilate glandlar sıkıca bir arada izlenir (9). Stromal inflamasyon sıktır ve yüzey sıklıkla erozyone ve ülseredir. Bu özellik nedeniyle lezyon genellikle rektal kanama ile kendini belli ederken otoamputasyona sık rastlanır. Olguların %20'sinde hiperplastik mukozal değişiklikler mevcuttur. Hamartomatöz polipler malign potansiyele sahip değildir (9). Bununla beraber nadir otozomal dominant bir sendrom olan juvenil polipozis sendromunda 50-100 arasında juvenil polip gastrointestinal sistemde yer alır. Bu poliplerde adenomatöz epitelyal odakların gelişme riski olduğundan malign transformasyon riski de söz konusudur. SMAD4/DPC4 gen mutasyonları bazı olgularda saptanır (15-17).

### **2.4.1.2.2. Peutz-Jeghers Polipleri ve Sendromu**

Peutz-Jeghers polipleri mukozal epitel, lamina propria ve muskularis mukoza elemanlarının bir arada yer aldığı hamartomatöz karakterde lezyonlardır. Sporadik lezyonları soliter olarak izlenirken multiple lezyonlar çoğunlukla Peutz-Jeghers sendromunda görülür. Otozomal dominant karakterdeki bu sendromda tüm gastrointestinal sistem boyunca hamartomatöz polipler görülürken aynı zamanda dudaklar ve oral mukozada mukozal melanositik lezyonlar ile yüz, genital bölge ve palmar bölge derisinde de kutanöz pigmentasyonlar dikkati çeker. Peutz-Jeghers polipleri esas olarak incebarsak yerleşimli olup kolon ve diğer gastrointestinal sistem

bölgelerinde de görülebilir. Büyük boyutlu, pedüncüllü ve sert lobüle morfolojide olup karakteristik histolojiye sahiptirler. Büyük boyutlu olmaları nedeniyle önemli bir morbidite nedeni olarak intussusepsiyona yol açabilirler. Histolojik olarak dallanmalar gösteren konnektif doku stroması düz kas hücreleri içerir. Stroma bol goblet hücresi içeren normal intestinal epitelle döşeli aşırı miktarda glandlar ile çevrilidir. Poliplerin gastrointestinal sistemdeki dağılım oranları; mide %25, kolon %30 ve incebarsak %100 şeklindedir. Peutz-Jeghers polipleri malign transformasyon riski taşımazlar ancak sendromik hastalarda pankreas, meme, akciğer, overler ve uterusda artmış benign ve malign tümörlerin gelişmesi riski söz konusudur. Kolon adenokarsinoma gelişme riski eşlik eden adenomatöz lezyonlar varsa söz konusudur. Peutz-Jeghers sendromunun altında yatan genetik temel STK11(LKB1) genindeki mutasyondur (18).

#### **2.4.1.2.3. Cowden Sendromu**

Otozomal dominant geçişli bu hamartomatöz polipozis sendromunda üç germ yaprağından da gelişmiş organlarda lezyonlar ortaya çıkar. En sıklıkla tutulan yer gastrointestinal sistem ve mukokütanöz bölgelerdir. İntestinal hamartomatöz polipler, yüz derisinde trişilemmomalar, akrall keratozis ve oral mukozanın papillomatöz lezyonları en sıklıkla görülen lezyonlardır. Hamartomatöz lezyonların hiçbirinde malign transformasyon riski yokken tiroid ve meme kanseri gelişme riski yüksektir. Bu sendromda PTEN geninde germ-line mutasyonlar tanımlanmıştır (18).

#### **2.4.1.2.4. Cronkhite-Canada Sendromu**

Kalıtsal olmayan ve gastrointestinal hamartomatöz poliplerle karakterli, tırnak atrofisi, deri pigmentasyonu ve alopesi gibi ektodermal anomalilerin eşlik ettiği bir sendromdur. Etiyopatogenezi bilinmemektedir (18).

### **2.4.2. Neoplastik Polipler**

#### **2.4.2.1. Aberran Kript Odağı**

Aberran kripler, kolonik karsinojenlere maruz kalmış hayvan modellerinde, tüm kolon mukozasının metilen mavisi ile incelenmesiyle tanımlanmıştır. Benzer değişiklikler insanlarda da bulunur. Mikroskopik olarak kripler genişlemiş ve

hiperplastik karakterde olup displastik epitelle dōşenme mevcuttur. Displastik epitelyal değişiklik nedeniyle goblet hücrelerinde kayıp dikkat çekicidir. Bu değişiklikler adenomatöz epitelyal değişikliğin/adenomatöz poliplerin tanımlanabilen en erken halidir ve bazı otörlerce “mikroadenoma” terminolojisi tercih edilmektedir (19,20). Bu değişiklikleri tanımlamak için “diminitif polip/adenoma” terminolojisi de kullanılmaktadır. Bu yapılar kolon adenokarsinomlu hastalarda daha sıklıkla eşlik eden lezyonlar olarak görülürler (21).

#### **2.4.2.2.Tubuler Adenomatöz Polip-Tübüler Adenoma**

Adenomatöz poliplerin en sık rastlanan formu tubuler adenomalardır. Gastrointestinal sistemde en sık kolonda görülür. Tüm kolon boyunca lokalize olabilir. Kolonda görülen tubuler adenomaların %40’ ı sağ, %40’ sol kolon ve %20’ si rektum yerleşimlidir. Otopsi serilerinde %30-35 oranında insidental olarak saptanırlar. Sıklığı yaş ile artış gösterir. Beyazlarda sıklığı daha fazladır ve nispeten sağ kolona yerleşme eğilimindedir. Çoğu asemptomatiktir fakat torsiyone olursa kanama yapabilirler. Eğer boyutları çok artarsa, dışkılama alışkanlıklarında değişikliklere veya intussusepsiyona yol açabilirler. Makroskopik olarak çoğu 1 cm’ nin altındadır. Nadiren çapları 2,5 cm’ yi aşar. Küçük boyutlu olanlar düzgün yüzeylidir. Daha büyük olanlar kaba lobülasyonlar yapmaya eğilimlidir. Büyük tubuler adenomaların yüzeylerinde erozyon, ülserasyon ve buna bağlı kanama alanları görülebilir. Tubuler adenomalar sesil veya pedünküle, soliter veya multipl karakterde olabilirler. Tübüler adenomaların yaklaşık yarısı soliter özelliindedir. Multipl olanları, buldukları lokalizasyonda kümelenme eğilimi gösterir. Saplı poliplerde, pedünkül dar bir tabanla kolon duvarına tutunur. Sesil olanları ise geniş bir tabanla kolon mukozasına oturur ve makroskopik olarak protrüde, düz veya çökük morfolojide olabilir. Düz ve çökük lezyonların sıklığı, daha duyarlı endoskopik ve diğer görüntüleme teknikleri ile daha sık olarak saptanmaya başlanmıştır. Mikroskopik olarak tubuler adenomalar, adenomun %75’ inden fazlasını meydana getiren tubuler kript yapılarından oluşur. Normal mukoza ile karşılaştırıldığında, birim yüzey alanına düşen kript/gland ve hücre sayısında artış mevcuttur. Kalabalıklaşmış epitelyal hücreler boyutça artmış, hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu olup sık mitoz gösterirler. Sitoplazmalarında bazofilik

boyanma izlenir. Kriptleri döşeyen atipik karakterdeki epitelyal hücrelerde displazi derecesi ile artan oryantasyon kaybı mevcuttur. Tüm bu displastik epitelyal değişiklikler adenomatöz epitelyal değişiklikler olarak da adlandırılır. Adenomatöz epitelyal değişikliklerin derecesi yani displazi derecesi polipten polipe ve büyük poliplerin kendi içerisinde bile değişkenlik gösterir. Adenomatöz epitel pedünkülü sararak pedünkülün oturduğu kolon mukozasında da devam edebilir. Protrüde, düz ve deprese lezyonların histopatolojik özellikleri aynıdır. Müsin üretimi değişken olmakla birlikte, genellikle azalmıştır. İmmünohistokimyasal olarak, özellikle atipinin yüksek olduğu alanlarda CEA boyanma artışı ve çeşitli keratin tiplerinin ekspresyonunda artış görülür. Akım sitometri ile adenomatöz poliplerin %35'inde anöploidi saptanmaktadır. Az sayıda vakada mutant p53 ekspresyonu görülür iken hemen tüm olgularda artmış bcl-2 ekspresyonu saptanır (9,18).

#### **2.4.2.3.Villöz Adenomatöz Polip-Villöz Adenoma**

Villöz adenoma tubuler adenoma göre daha seyrek rastlanan bir polip morfolojisidir. İleri yaşlarda ve çoğu olguda rektum veya sigmoid yerleşimli çoğunlukla sesil ve soliter lezyon olarak görülür. Villöz adenomaların büyük bölümü sesil karakterde olmakla beraber %10' undan daha azı pedünküllüdür. Çok büyük boyutlara (10 cm' ye varan) ulaşabilir. Yoğun müsin sekresyonu yapar ve çok büyük boyutlu villöz adenomalarda bu durum sıvı/elektrolit dengesizliğine yol açabilecek kadar şiddetli olabilir. Villöz adenoma yumuşak kıvamlı olduğu için rektal tuşede atlanabilir. Geniş bir tabanla mukozaya oturan villöz adenomalarda lümeneye doğru parmaklı çıkıntılar oluşturan villöz uzantılar karakteristiktir. Bu karakteristik villöz mimari polibe, kadifemsi ya da karnabahar görüntüsü verir. Bir adenomatöz polibe, villöz adenoma diyebilmek için villöz mimarinin, polibin %50' sinden daha fazlasını meydana getirmesi şartı aranır. Tubuler adenomalarda da kısmen de olsa villöz mimari görülebilir. Ancak bu oranın, tubüler adenoma diyebilmek için %25' i aşmaması gerekir. Mikroskopik olarak, villöz uzantılar, çok dar lamina propria/stroma mesafesi içeren displastik epitelle çevrili oldukça uzun mukozal yapılar olarak izlenir. Daha az oranda mukozanın derin kısımlarında tubuler kript yapıları da görülebilir. Displazi derecesi tubuler adenomalarda görülenden genelde daha şiddetlidir. Bu nedenle bir villöz adenomun, özellikle de büyük boyutlarda (>4

cm) ise malign transformasyon odağı içermesi tubuler adenoma göre daha yüksek bir olasılıktır. Ayrıca villöz adenomaların çok büyük bir kısmı sessiz olup geniş bir tabanla mukozaya oturduğundan, olası malign transformasyonun daha erkenden kolon duvarını invaze etme riski söz konusudur (9,18).

#### **2.4.2.4. Tubulovillöz Adenoma**

Tubuler adenomalarda parsiyel villöz mimariye rastlanabilmektedir. Bazı serilerde villöz mimari görülme oranı %35'lere varmaktadır (22). Villöz mimari görülme sıklığı polip boyutu ile ilişkilidir. Çapı 1 cm' den daha büyük olan tubuler adenomalarda villöz mimari görülme oranı %76' dır. Bir adenomatöz polipin tubulovillöz adenoma olarak tanımlanabilmesi için villöz mimari oranı %25-50 arasında olmalıdır. Bir adenomatöz polipte villöz konfigürasyon oranı ile in situ ya da invaziv karsinoma görülme oranı paralellik gösterir (18).

#### **2.4.3. Adenomatöz Poliplerde Displazi Derecesi ve Malign Transformasyonun Tayini**

Adenomatöz poliplerde displazi derecesi yaş, polip sayısı, polip boyutu ve polip morfolojisi ve villöz mimarinin oranı ile ilişkilidir. Displazi derecesi geleneksel olarak hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir. Bugün ikili derecelendirme sistemi tercih edilmekte ve düşük dereceli displazi ile yüksek dereceli displazi olarak kategorizasyon yapılmaktadır. Düşük dereceli displazi, geleneksel sınıflandırmada hafif ve orta şiddetli displaziye karşılık gelirken yüksek dereceli displazi şiddetli displazinin karşılığıdır. Bazı otörler ve sınıflandırmalar yüksek dereceli displaziye, in situ karsinoma ile eşdeğer kabul etmekte ve aynı kategoride değerlendirmektedir. Bunun nedeni yüksek dereceli displazi ile in situ karsinomanın benzer prognostik özellikler göstermesidir. DSÖ 1989 sınıflandırmasında in situ karsinoma ve intramukozal karsinoma birlikte, yüksek dereceli displaziden ayrı ve bir üst kademe lezyonlar olarak belirlenirken DSÖ 2000 sınıflandırmasında in situ karsinoma, şiddetli displazi ile birlikte yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi kategorisi altında bir arada değerlendirilmiştir. DSÖ 2000' de intramukozal karsinoma ayrı bir kategori olarak belirlenmiştir (24). Revize edilmiş Viyana sınıflandırmasında ise "Kategori 4; Mukozal yüksek dereceli neoplazi" kavramı altında "yüksek dereceli displazi",



“noninvaziv karsinoma-karsinoma in situ”, “invaziv karsinoma için şüpheli” ve “intramukozal karsinoma” alt kategorileri toplanmıştır. Her üç sınıflandırmada da “submukozal karsinoma invazyonu” en erken aşikâr karsinoma evresi olarak en son kategori olarak kabul edilmektedir. Displazi terminolojisinde de değişikliğe gidilmiştir. Displazi terimi yerine “intrepitelyal neoplazi” veya “neoplazi” terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır (24). DSÖ 2000’ de displazi terminolojisinin yerini “intraepitelyal neoplazi” kavramı alırken Revize Viyana sınıflandırmasında daha geniş bir kavram, “neoplazi” terimi kullanılmıştır. Neoplazi, düşük ve yüksek dereceli olarak ayrılmış ve “mukozal düşük dereceli neoplazi” düşük dereceli displaziyi kapsar iken “mukozal yüksek dereceli neoplazi” terminolojisi altında yüksek dereceli displazi, in situ karsinoma ve intramukozal karsinoma alt kategoriler halinde toplanmıştır (24) (Tablo 2). Ancak displazi teriminin çok yaygınlaşmış ve dile yerleşmiş olması nedeniyle halen kullanımı çok yaygındır.

Adenomatöz poliplerde epitel her zaman displastiktir. Displazi çoğunlukla düşük derecelidir. Displazi hem mimari hem de sitolojik düzeyde değerlendirilir. Düşük dereceli displazide kripleri döşeyen epitelde nükleer polarite kaybı çok hafif derecededir ya da yoktur. Bununla beraber nükleomegali, hiperkromazi, nükleus/sitoplazma oranında hafif de olsa bir artış, hafif nükleer pleomorfizm ve sitoplazmik bazofili mevcuttur. Nükleuslar bazalde yerleşimlidir. Mitotik figürlerde artış izlenir. Goblet hücrelerinde belirgin kayıp mevcuttur. Displazi derecesinin tayininde sitolojik atipi düzeyi yanında mimari atipinin değerlendirilmesi de önemlidir. Düşük dereceli displazide kriplerin sayısında artış olmakla beraber bir miktar lamina propria mesafesi hala kolaylıkla izlenebilir. Kripler basit tubuler görünümde olup tomurcuklanma ve distorsiyone görünüm gibi mukozal mimaride belirgin sapma izlenmez. Buna karşın yüksek dereceli displazide mukozal mimarideki atipi dikkati çekecek derecede farklıdır. Lamina propria mesafesi güçlülükle seçilebilir. Kript/stroma oranı belirgin derecede daha yüksektir. Kriplerde distorsiyon ve tomurcuklanmalar görülür. Sitolojik atipi derecesi de daha yüksektir. Nükleus/sitoplazma oranı belirgin derecede yükselmiş olup nükleusların boyu hücre boyuna yaklaşır. Kromatin boyanma paterni de değişiklik gösterir. Hiperkromazi derecesi artmıştır ya da veziküler kromatin paterni izlenebilir. Nükleer pleomorfizm, stratifikasyon ve polarite bozukluğunun derecesi artar. Nükleuslarda genişleme ile

birlikte yuvarlaklaşma da dikkati çeker. Nükleolomegali belirginleşir. İn situ karsinomanın yüksek dereceli displaziden ayırımı güçtür. Yüksek dereceli displazide tanımlanan sitolojik ve mimari atipi in situ karsinomada daha da şiddetlenir. Ayırım bir dereceye kadar subjektivite gösterir. İn situ karsinomanın sadece yüksek dereceli displaziden değil aynı zamanda intramukozal karsinomadan ayırımı da güçtür. Sitolojik ve mimari atipi düzeyleri in situ ve intramukozal karsinomalarda benzer derecelerde olup invazyon tayini burada önemlidir. Bu, adenomatöz polipteki histopatolojik açıdan malign transformasyonun en erken aşamasıdır. Lamina propriaya sınırlı invazyon “intramukozal karsinoma” olarak isimlendirilir. İntramukozal karsinomayı karakterize eden özellikler; yüksek dereceli displazi odağında kribriform yapı ya da solid hücre tabakası oluşturacak şekilde konfluen patern ya da yine lamina propriaya sınırlı abortif mikroasiner yapı veya tek tek, izole atipik hücrel infiltrasyondur. Sitolojik atipi düzeyinde tüm kriterlerin daha da şiddetli olarak görülmesi yanında altı çizilmesi gereken bir özellik, invazyon alanlarında nükleolomegalinin ileri derecede belirgin hale gelmesidir (24).

Adenomatöz poliplerde bir diğer çok önemli nokta, “polibin kanserleşmesi” ya da “malign polip” denen durumdur. “Kanserleşmiş polip” diyebilmek için neoplastik invazyonun submukozaya ulaşması gerekir. DSÖ 1989, 2000 ve Viyana sınıflandırmaları anımsanacak olursa bu aşama ayrı ve neoplastik transformasyonun derecelendirmesinde en üst basamak olarak yer almakta ve “invaziv karsinoma-aşikar invaziv karsinoma” olarak tanımlanmaktadır. İn situ karsinoma ya da intramukozal karsinoma odağı içeren adenomatöz polipler “kanserleşmiş polip-malign polip” değildirler. Bu poliplerin klinik ve biyolojik davranışları benign adenomalar gibidir. Bu nedenle ilgili sınıflandırma şemalarında “in situ” ya da “intramukozal karsinoma” odağı içeren adenomatöz polipler şiddetli displazi ile birlikte aynı kategoride olacak şekilde “yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi” ya da “mukozal yüksek dereceli neoplazi” başlıkları altında değerlendirilmektedirler. Neoplastik invazyonun submukoza aşamasının önemi, tümör hücrelerinin submukozaya ulaşması ile lenfatik ve hematojen yayılım riskinin ortaya çıkmasıdır. Malign polip ya da kanserleşmiş polip tayininde sap (pedünkül) invazyonundan ayrıca bahsetmek gerekir. Çünkü bir adenomatöz polipte submukoza mesafesini, düz ya da çökük bir adenomada olduğu gibi kolaylıkla seçemeyebiliriz. Saplı adenomatöz

poliplerde pedünkül, lenfovasküler yapıları içeren konnektif dokudur. Sap invazyonu doğrudan submukoza invazyonu demektir. Bu nedenle sap invazyonunun doğru değerlendirilmesi, kanserleşmiş bir polipte doğru evreleme için önem arzeder. Sap invazyonu gösteren kanserleşmiş polipte cerrahi tedavi, intramukozal karsinoma gösteren polipte uygulanan basit polipektomi yerine segment rezeksiyonu olacaktır (24).

**Tablo 2.** Kolorektal Displazi/İntraepitelyal Neoplazi Derecelendirmesi

DSÖ 1989	DSÖ 2000	Revizyone Viyana Sınıflandırması
		Kategori 1; Neoplazi için negatif
		Kategori 2; Neoplazi için belirsiz
Düşük dereceli displazi	Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi	Kategori 3; Mukozal düşük dereceli neoplazi Düşük dereceli adenoma Düşük dereceli displazi
Yüksek dereceli displazi	Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi	Kategori 4; Mukozal yüksek dereceli neoplazi Yüksek dereceli adenoma/displazi
Karsinoma in situ	İntramukozal karsinoma	Karsinoma in situ İnvaziv karsinoma için şüpheli İntramukozal karsinoma
İnvaziv karsinoma	İnvaziv karsinoma	Kategori 5; Submukozal karsinoma invazyonu

Bir adenomatöz polipte malign transformasyon riski birbiri ile ilişkili üç özellikle bağlantılıdır; polip boyutu, histolojik tip (mimari) ve displazi şiddeti. Buna göre aşağıdaki özellikler bir adenomatöz polipte malign transformasyon riskinin ne olabileceği hakkında ipuçları verebilir;

1. Çapı 1 cm' den küçük olan tubuler adenomalarda kanserleşme riski çok düşüktür.
2. Kanserleşme riski en yüksek adenomatöz polipler, çapı 4 cm' den büyük sesil villöz adenomalardır.
3. Şiddetli displazi çoğu kez villöz mimari alanlarında izlenir.

Bununla beraber displazinin tüm dereceleri ve hatta invaziv karsinoma odağı ile her histolojik tipteki ve her boyuttaki adenomatöz poliplerde karşılaşılabılır. Bu nedenle salt endoskopik ve makroskopik inceleme ile malign transformasyon tayini yapılamaz. Mutlak olarak tüm adenomatöz poliplerin eksizyonu ve histopatolojik olarak incelenmeleri hayati önem taşır.

Adenomatöz poliplerde görülebilen bazı histomorfolojik özellikler hatalı malignite tanısına yol açabilir. Adenomatöz poliplerde zaman zaman muskularis mukoza altında atipik gland kümeleri görülebilir ve invazyon sanılarak hatalı malignite tanısına yol açabilir. Bu şekilde atipik gland kümeleri ile karşılaşmak nadir olmadığından gerçek invazyon durumundan ayırımında aşağıdaki kriterler yardımcıdır (18);

1. Derinde yerleşmiş glandların sitolojik atipi düzeyleri yüzeysel olanları ile aynı derecededir.
2. Glandların çevresinde desmoplazi yerine gevşek, ödemli, inflame bir stroma ve seyrek muskularis mukoza lifleri yer alır.
3. Glandların çevresinde bol miktarda hemosiderin granülleri mevcuttur.

Adenomatöz poliplerin yüzeylelerinde erozyon, ülserasyon, granülasyon dokusu gelişimi ve kanama sıklıkla görülebilen sekonder değişikliklerdir. Bu değişiklikler adenomatöz epitelde yaygın ve yoğun rejeneratif değişikliklere neden olabilir. Şiddetli rejeneratif değişiklikler, adenomatöz epitelde belirgin polarite kaybı ve nükleer stratifikasyona yol açarak şiddetli displaziyi hatta in situ veya invaziv karsinomu taklit edebilir.

Bir diğer hatalı malignite tanısına yol açabilecek durum, glandlarda kistik dilatasyon ve rüptür gelişmesi ile stromada müsün gölcüklerinin oluşmasıdır. Bu durum özel bir kolit formu olarak tanımlanır ve kolitis sistika profunda olarak isimlendirilir. Bu durum, polip sapının tekrarlayan salınımları sonucu ortaya çıkabilir. Benzer değişiklikler, biyopsi prosedürü nedeniyle de görülebilir. Bu durum yanlış müsünöz karsinoma tanısına yol açabilmesi nedeniyle önemlidir (18,23).

#### **2.4.4. Herediter Polipozis Sendromları**

Gastrointestinal sistemin herediter polipozis sendromları, genel olarak adenomatöz ve hamartomatöz polipozis sendromları olarak iki gruba ayrılır. Adenomatöz polipozis sendromları familiyal adenomatöz polipozis koli sendromu (FAP) ve MUTYH ilişkili polipozis sendromu (MAP) olarak ayrılırken FAP sendromları klasik FAP, atenüe FAP, Gardner sendromu ve Turcot sendromu olarak sınıflandırılır (18,23). Hamartomatöz polipozis sendromlarından daha önce bahsedildiği için burada adenomatöz polipozis sendromları anlatılacaktır.

##### **2.4.4.1. Klasik Familiyal Adenomatöz Polipozis Koli Sendromu (FAP)**

Tüm kolon boyunca yüzlerce, hatta binlerce polip varlığıyla karakterize ailesel bir sendromdur. Bu polipler, ne ışık ne de elektron mikroskopik olarak sporadik tubuler adenomatöz poliplerden hiçbir farklılık göstermezler. Sadece bazıları aberran kript, flat adenoma, deprese adenoma veya villöz adenoma morfolojisi gösterebilir. Bu sendrom, yüksek derecede penetransa sahip otozomal dominant kalıtmı bir hastalıktır (18). Sorumlu olan gen (APC) kromozom 5q21 pozisyonunda lokalizedir. Olguların küçük bir kısmında MYH geninde germline mutasyon saptanmıştır (23). FAP sendromunda tümörler, genelde yaşamın ikinci dekadı gibi, sporadik adenomatöz poliplerin ortaya çıkışından çok daha erken saptanabilir hale gelirler. Semptomların ortaya çıkışından önce, moleküler analizler kullanılarak germline mutasyonlar saptanarak çok daha erken dönemde tanı konulabilir.

FAP sendromunda tüm kolon çeşitli boyutlarda adenomatöz poliplerle kaplıdır. Bir hastanın kolonunda multipl adenomatöz polipler olması, o hastanın FAP sendromu olduğu anlamına gelmez. Klasik FAP sendromu tanısı verebilmek için kolonda en az 100 adet adenomatöz polip saptanmalıdır. Bu sayının altındaki adenomatöz poliplerin varlığında (ortalama 30 polip) atenüe FAP sendromu (AFAP) olarak tanımlanan durum söz konusudur. Klasik FAP sendromunda poliplerin sayısı genelde binlerle ifade edilir. Tüm kolon mukozası halı gibi binlerce poliple kaplı haldedir. Adenomatöz poliplerle bu sendromda sindirim sisteminin diğer bölgelerinde de karşılaşılır. Mide, incebarsaklar ve ampulla wateri bölgesinde de adenomatöz polipler görülür. Ancak FAP sendromu olgularında ileumda saptanan

polipoid lezyonlarının çoğunun lenfoid polipler, midede saptanan lezyonların çoğunun ise fundik gland polipleri olduğu unutulmamalıdır (18).

FAP sendromlu hastalarda yapılan mikrootoradyografik çalışmalarda, yüksek DNA sentezinin polip yüzeyindeki epitel hücrelerinde olduğu gibi poliplerin arasında kalan normal görünümlü mukozal alanlarda da devam ettiği gösterilmiştir. Yine benzer olarak, hem poliplerde hem de normal morfolojideki mukozal epitel hücrelerinde, intestinal mukozal proliferasyon için gerekli olan ornitin dekarboksilaz enzim aktivitesi yüksek olarak bulunmuştur. Poliplerde KRAS aktivitesi poliplerin dörtte birinde mevcut olup, bu durum sporadik olgularla benzerlik göstermektedir. FAP sendromu olgularında, morfolojik olarak normal izlenen mukozada da bu mutasyonların arttığı bildirilmiştir (9,18). Ayrıca, FAP sendromu olgularındaki poliplerde, sporadik adenomlara göre daha az yapısal anormallik tespit edilmiştir. Her iki durumda da en sık karşılaşılan karyotip değişiklikleri sayısal anomalilerdir (18).

Klasik FAP sendromunda kolondaki adenomatöz poliplerin kanserleşme riski %100' dür. Klasik FAP sendromunda karsinomatoz transformasyon, sporadik olgulara göre yaklaşık 20 yıl daha erken ortaya çıkar. Otuzlu yaşlarında çoğu olguda kolon adenokarsinomu gelişirken 40' lı yaşlarında tüm hastalar kolon adenokarsinomu tanısı alır. Bu nedenle FAP sendromunda kanserleşme olmadan tüm olgularda profilaktik total kolektomi kesin olarak önerilir. Anal kanalın korunduğu total kolektomilerde ise geride bırakılan rektal güdük, adenomatöz epitelyal değişiklikler için yakından takip edilir (18).

FAP sendromu olgularında, mesane, pankreas, tiroid, ampulla wateri ve adrenal gland gibi diğer organlarda da in situ ve invaziv karsinoma gelişme riski söz konusudur. FAP ile ilişkili diğer neoplaziler arasında hepatoblastoma, multipl endokrin neoplaziler ve nazofaringeal anjiofibroma da bulunmaktadır (18).

FAP sendromunun bir diğer varyantı olan *atenüe FAP sendromu (AFAP)*, "*herediter flat adenoma sendromu*" olarak da bilinir. Bu sendromda poliplerin sayısı 100' den azdır. Ortalama 20-30 polip bulunur. Poliplerin morfolojisi de farklılık gösterir. Polipler düz (flat) morfolojidedir. Polipler daha çok sağ kolonda

lokalizedir. Olguların sadece %10' u APC geninde germline mutasyonlara sahiptir. Kolon dışı tümörler ve tümör benzeri lezyonlar da görülebilir. AFAP sendromunda kanser gelişme riski %50 civarındadır ve kolorektal kanser gelişimi, sporadik kolorektal kanserli olgulara göre 10 yıl daha erken ortaya çıkar (23).

#### **2.4.4.2. MUTYH ile ilişkili Adenomatöz Polipozis Sendromu (MAP)**

Otozomal resesif geçişli bir adenomatöz polipozis sendromudur. APC geninde mutasyon görülmez. Burada mutasyonu saptanan gen, bir DNA tamir geni olan MUTYH (MYH) geni olup 1p34.1 lokalizedir. Polip sayısı değişken olup çoğunlukla 10-100 arasındadır. Polipler değişik histolojik fenotipte olabilir. Çoğu polip düşük dereceli displazi gösteren konvansiyonel adenom morfolojisindedir. Adenomatöz polipler yanında hiperplastik polipler ve sesil serrated adenomalar/polipler de görülebilir. Kolorektal kanser gelişimi risk çok yüksektir. Kolon dışı maligniteler özellikle duodenum kansri gelişme riski de artmıştır (23).

#### **2.4.4.3. Gardner Sendromu**

FAP sendromunun bir varyantıdır. Kolondaki multiple adenomalara ilave olarak gastrointestinal sistem harici tümör ve tümör benzeri lezyonların eşlik ettiği görülür. Bu lezyonlar osteomalar, epidermoid kistler, dental anomaliler ve desmoid tümörlerdir. Adenomatöz polipler ince barsak ve midede de görülebilmektedir. Kolon poliplerinde adenokarsinoma gelişim potansiyeli, klasik FAP ile aynı iken bu olgularda periampuller alanda karsinom gelişim riski de artmıştır (18).

#### **2.4.4.4. Turcot Sendromu**

FAP sendromunun daha nadir görülen bir diğer varyantıdır. Adenomatöz poliplere ilaveten santral sinir sistemi tümörleri eşlik eder. Turcot sendromlu olguların 2/3' ünde APC gen mutasyonu söz konusu olup medulloblastoma eşlik eden santral sinir sistemi tümürüdür. Kalan 1/3' lük kısımda ise DNA tamir genlerinden birinde mutasyonlar söz konusu olup bu olgularda eşlik eden santral sinir sistemi tümörü olarak glioblastoma görülür (9).

## **2.4.5. Kolorektal Karsinomalar**

### **2.4.5.1. Epidemiyoloji**

Kolorektal karsinomalar özellikle batı dünyasında daha sık görülen neoplazilerdir. Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve diğer Anglo-Sakson bölgelerinde sıklığı yüksek olup, Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde sıklığı düşüktür (18). Dünyada 2008 verilerine göre 1,23 milyon yeni kolorektal karsinoma olgusu tanı almıştır. Kolorektal kanserler 2008 yılında yeni tanı konan tüm kanserler içinde %9,7' lik bir paya sahiptir. Dünyada erkekler arasında akciğer, prostat ve mideden sonra en sık dördüncü kanser iken kadınlarda meme ve serviks uteri kanserlerinden sonra üçüncü en sık kanserdir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde, hem kadınlar hem de erkekler arasında en sık görülen üçüncü kanser türü olup kanserden ölümlerde ikinci sıradadır (25). Türkiye'de de 2008 verilerine göre hem erkekler, hem de kadınlarda üçüncü en sık görülen kanser türüdür (3). Sık görülmesi yanında aynı zamanda gastrointestinal kanalın en tedavi edilebilir kanser türüdür. Genç siyahlarda sıklığının biraz daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (18). Kadınlar ve erkekler hemen hemen eşit olarak etkilenir. Ortalama etkilenme yaşı 62'dir. Genç yaşlarda görülen karsinomlarda (40 yaş altı) genellikle tutulum yeri distal kolon ve rektum olup sıklıkla agresif seyir gösterir. Bu olgularda herediter kolorektal kanser sendromlarıyla beraberliği gösterilmiştir. İleri yaşta saptanan olgularda, medüller tip tümörlerin görülme sıklığı daha yüksektir (18).

### **2.4.5.2. Etiyoloji ve Çevresel Etkenler**

Kolorektal karsinomun nedeni ve patogenezi hem çevresel, hem de genetik faktörlere bağlıdır. Çevresel faktörler daha çok diyetle ilişkilidir. Özellikle yağ ve hayvansal proteinden zengin bir diyet, intestinal mikroflora ve intraluminal materyalin kimyasal özelliklerini değiştirmektedir. Kolorektal karsinom sıklığını arttırdığı saptanan diyet özellikleri arasında aşırı kalorili diyet, absorbe edilmeyen bitkisel liflerden fakir diyet, rafine karbonhidratlardan zengin diyet, aşırı kırmızı et tüketimi, koruyucu mikrobeyinlerden (probiyotiklerden) fakir diyet sayılabilir (9,18).

Riskli diyet, lif içeriğinin az olması ile dışkı hacminin azalması ve konstipasyona neden olarak feçesin barsaktan geçiş süresinde uzama ve kolon



florasında değişime yol açmaktadır. Değişen bakteriyel floranın karbonhidratları indirgemesi ile oluşan ürünler potansiyel olarak toksik oksidatif ürünlerdir. Konstipasyon nedeniyle pasaj süresi uzadığı için bu toksik ürünlerin kolon mukozası ile daha uzun süre teması söz konusudur. Ayrıca kırmızı et ile yüksek oranda kolesterol alımı, karaciğerden safra asitlerinin sentezini arttırmaktadır. Safra asitleri barsak bakterileri tarafından potansiyel karsinojenlere dönüştürülmektedir. Rafine diyetler, oksijen radikallerini etkisizleştirmede rol alan antioksidan A, C, E vitaminlerinden fakirdir. Dolayısıyla yağ ve proteinden zengin, liften fakir diyet kolon karsinomunun öncü lezyonları olarak kabul edilen adenomatöz epitelyal değişikliklerin gelişmesi için uygun bir zemin hazırlamaktadır.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, aspirin ve diğer nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların (NSAİD) kolorektal karsinoma karşı koruyucu etkisini desteklemektedir. Halk sağlığı çalışmaları, on yıl süre ile günde 4-6 tablet aspirin kullanan kadınlarda kolon karsinomu insidansının azaldığını göstermiştir. Son iki çalışmada, daha önce kolorektal karsinom veya adenomu olan hastalarda, adenomların tekrarlama riskinin aspirin kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (robbins kaynak 94). Bu kimyasal koruma mekanizmasının tam olarak anlaşılmasına rağmen, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu yoluyla etkili olabileceği düşünülmektedir. COX-2 enzimi inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumludur. İnflamasyonun kronik süreçte karsinogenezle ilişkisini açıklaması bakımından bu gözlem önem taşımaktadır. COX-2 enzimi neoplastik epitelde aşırı derecede eksprese edilmekte ve kronik inflamatuvar bir mikroçevre zemininde anjiogenezin indüklenmesi ve apoptozun baskılanması ile sürecin gelişmesi için uygun zeminin hazırlandığı düşünülmektedir. Bu bulgular temelinde, Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), FAP hastalarında COX-2 inhibitörlerinin koruyucu olarak kullanılmasına onay vermiştir (9).

#### **2.4.5.3. Kolorektal Karsinogenezis**

Familyal kanser sendromlarının dışındaki kolorektal karsinomaların çoğu sporadik olarak meydana gelir. Diğer organlardaki kanserlerin büyük bir bölümünde olduğu gibi, kolorektal karsinomlarda da tümör gelişme riski ile ilişkili olan bazı

durumlar mevcuttur ancak başlatıcı olaylardan bağımsız olarak, kolorektal malign tümörlere öncülük eden iyi tanımlanmış genetik değişiklikler dizisi vardır. Fearon ve Vogelstein'in önerdikleri model, kolorektal kanser gelişiminde bir sekans örneği olarak hemen tüm yazarlar tarafından kabul edilmektedir (9). Bu örneğin patolojik temeli *adenoma-karsinoma sekansı* olup, aşağıdaki gözlemlere dayanarak ortaya konmuştur:

- Adenoma sıklığı yüksek olan toplumlarda kolorektal karsinoma sıklığı da yüksektir.
- Kolon ve rektumda adenomaların dağılımı ile kolorektal karsinomaların dağılımı hemen hemen aynıdır.
- Adenomatöz poliplerin en sık tespit edildiği ortalama yaş, kolorektal karsinomalardan birkaç yıl daha öncedir.
- Erken dönemde invaziv bir karsinoma tespit edildiği zaman genellikle karsinoma odağına komşu çevre dokuda adenomatöz değişiklikler izlenmektedir.
- Kanser riski direkt olarak adenoma sayısı ile ilişkilidir. Familiyal adenomatöz polipozis sendromlarında kanser gelişim oranı çok yüksektir.
- Adenom gelişimi açısından hastaların sürekli izlendiği programlarda, adenomaların hepsi çıkarıldığı zaman kolorektal kanser sıklığının şaşırtıcı biçimde azaldığı görülmüştür.

Günümüzde kolorektal karsinoma gelişiminde patogenetik olarak farklı iki yolak olduğu kabul edilmektedir. Her iki yolakta da birbirini takip eden basamaklar halinde çok sayıda genetik mutasyonun birikimi görülür. Buna karşın bu yolaklarda rol oynayan genler ve mutasyonların birikme mekanizmaları farklıdır (9).

#### **2.4.5.3.1. APC/β Katenin Yolağı**

APC-β Katenin yolağı, bir seri onkogen ve tümör baskılayıcı gende, birbirini takip eden mutasyonların birikimi ile meydana gelen kromozomal dengesizlik ile karakterizedir. Bu yolakta kolon karsinomunun moleküler gelişimi, histomorfolojik olarak da ayırt edilebilen bir seri aşama üzerinden olur. Başlangıçta kolon

mukozasında lokal epitel proliferasyonu varken, bunu küçük bir adenoma oluşması takip eder. Adenoma zamanla büyüyerek displastik hale gelir ve sonunda invaziv karsinoma gelişir. Buna *adenoma-karsinoma sekansı* denir (Şekil 2). Bu yolda izlenen genetik değişiklikler ise şöyledir;

- a. **Adenomatöz Polipozis Koli (APC) Gen Kaybı:** APC geni, kromozom 5q21 lokalizasyonlu olup, bu genin mutasyonu Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromunun genetik temelidir. Otozomal dominant kanser sendromlarında, kanserin gelişimi için 1970'lerde Knudson tarafından "first hit" ve "second hit" kavramları geliştirilmiştir (9). "First hit" (ilk vuruş, ilk darbe) ile açıklanan doğuştan APC geninin bir allelinin mutasyonla devre dışı kalmasıdır. APC geninin bir allelinin kaybı FAP sendromunun ortaya çıkması için zemin yaratır. Kolon ve gastrointestinal sistemin diğer mukozal bölgelerinde, normal koşullara göre risk söz konusudur. Doğumdan sonra diğer allelin de mutasyona uğraması ile risk daha da artar. İlave mutasyonlar ile adenomatöz epitelyal değişiklikler meydana gelir ve adenoma gelişimi görülür. Adenomatöz yönde değişime uğramış kolon mukozasında karsinomatöz değişikliklerin gelişmesi hızlanır. APC mutasyonuna eklenen diğer genlerdeki mutasyonlarında birikimi ile adenokarsinoma gelişimi ortaya çıkar. APC geni normalde bir tümör baskılayıcı gendir. Bu çift fonksiyonlu tümör baskılayıcı gen, mikrotübül demetlerini bağlayan ve hücre göçü ile adezyonunu kontrol eden bir proteini kodlar. APC aynı zamanda Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağında önemli bir mediyatör olan  $\beta$ -katenin düzeyini kontrol eden bir bekçi (*gate-keeper*) proteini olarak rol oynar. Bu sinyal yolağı normal barsak epitelinin gelişiminde kritik bir role sahiptir. Ayrıca kolorektal karsinomların gelişmesinde de etkilidir. Kolorektal karsinomların %80'inden fazlasında inaktif APC, APC mutasyonunun olmadığı kanserlerin de %50'sinde  $\beta$ -katenin mutasyonları vardır.  $\beta$ -katenin, kaderin temelli hücre adezyon kompleksinin bir üyesi olup eğer nükleusa geçerse bir transkripsiyon faktörü olarak rol oynar. E-kaderin'e bağlanmadığı zaman hücre-hücre adezyonuna katılmaz. Böyle durumlarda sitoplazmik bir degradasyon kompleksi (APC, Aksin, GSK-3 $\beta$  ve  $\beta$ -katenin'den oluşur)  $\beta$ -katenin'in fosforilasyonuna ve degradasyonuna yol açar. APC mutasyonunda,

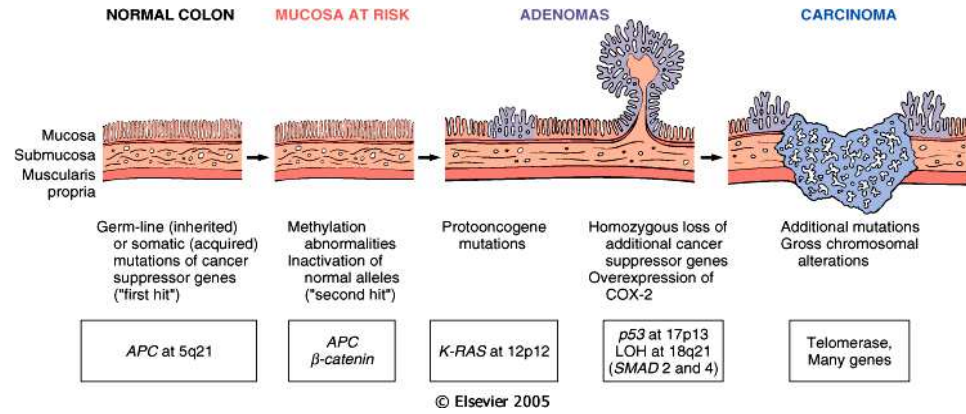
sitoplazmada  $\beta$ -katenin birikir ve nükleusa geçerek T-hücre faktörü veya lenfosit çoğaltıcı faktör (TCF veya LEF) proteinleri olarak bilinen bir transkripsiyon faktörü ailesine bağlanır. TCF, DNA bağlayan bölgeye,  $\beta$ -katenin de bir transaktivasyon bölgesine katılır.  $\beta$ -katenin-TCF kompleksi ile aktive edilen genlerin c-myc ve siklin D1 gibi hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenleyen genler olduğu düşünülmektedir. Normal APC gen fonksiyonu, hücre adezyonunu yönlendirir ve hücre proliferasyonunu düzenler. APC fonksiyonunun olmayışı hücre adezyonunu azaltır ve hücre proliferasyonu artırır. APC geninde tanımlanan mutasyonlar “missense” mutasyonlar ve delesyonlar olup kısalmış (budanmış) APC proteininin üretilmesi ile sonuçlanır. Mutant  $\beta$ -katenin, normal hücrelerde  $\beta$ -katenini fosforile eden ve degrade eden bir kinaz olan GSK-3 $\beta$ 'ya bağlanma affinitesini kaybeder. Sporadik karsinomaların %80'inde APC mutasyonu mevcuttur (9).

- b. **K-RAS Mutasyonu:** K-RAS hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan bir faktördür. K-RAS geni, kolon karsinomalarında ve adenomalarında en sık görülen aktive olmuş onkogendir. K-RAS mutasyonu 1 cm'den daha küçük çaplı adenomaların %10'undan azında, 1 cm'den büyük adenomların yaklaşık %50'sinde ve karsinomların hemen hemen %50'sinde görülür (9).
- c. **SMAD'ların Kaybı:** Kolon karsinomalarında ortak bir özellik de 18q21'de allel kaybıdır. Önceleri bu bölgede bulunan DCC geninin (deleted in colon cancer) kolorektal karsinogenezi engelleyen bir supressör gen olduğu düşünülürdü. Buna karşın DCC' nin her iki allelinin de bulunmadığı mutant farelerin kolon mukozalarında hiçbir anormallik görülmediğinden, kolorektal karsinogenezde DCC' nin rolü tartışmalıdır. SMAD2 ve SMAD4 genleri de 18q21'de bulunurlar ve TGF- $\beta$  sinyalinde rol oynarlar. SMAD4'ün eksikliği, gastrointestinal karsinoma gelişme riskini artırır (9).
- d. **p53 Kaybı:** Kolon karsinomalarında %70-80 oranında kromozom 17p' de haritalanan p53' de mutasyonlar mevcuttur. Bu durum adenomlarda çok nadirdir. Kolon karsinogenezinde p53 mutasyonlarının geç evrelerde ortaya çıktığı gösterilmiştir. p53 geni, hücre siklusunun düzenlenmesinde rol

oynayan çok önemli bir tümör baskılayıcı gen olup “genomun bekçisi” olarak tanımlanır (9).

- e. **Telomeraz Aktivasyonu:** Telomerler kromozomun stabilize edilmesinde rol oynarlar ve hücre yaşlanana kadar her hücre bölünmesi sırasında kısalırlar. Telomeraz, katalitik alt ünite olarak telomerik revers transkriptaz (TERT) içeren bir ribonükleoprotein kompleksidir. Telomeraz aktivitesi, telomer stabilitesini sağlayarak bütün karsinoma hücreleri için gerekli olan hücre ölümsüzlüğüne neden olmaktadır. Adenomların çoğunda telomeraz aktivitesi yoktur, fakat kolorektal karsinomlar da dâhil olmak üzere insan kanserlerinin büyük bir çoğunluğunda telomeraz aktivitesi artmıştır (9).

Buraya kadar anlatılan genetik olayların spesifik bir sıralama içinde olmalarından ziyade mutasyonların üst üste birikmesi çok daha önemlidir.



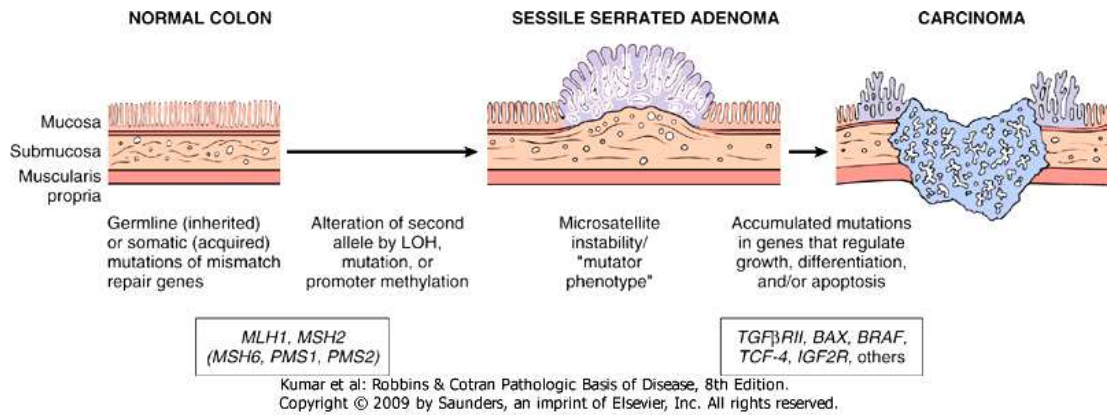
Şekil 2. Adenoma-karsinoma sekansı ve APC/ β Katenin yolağı (9)

#### 2.4.5.3.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

Kolorektal karsinoma gelişiminde rolü olan ikinci yolak, DNA yanlış eşleşme (mismatch) onarım genlerindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan genetik hasar üzerinden yürür. Bu yolak, herediter nonpolipozis kolorektal karsinoma (HNPCC) sendromundan ve sporadik olguların da %10-15'inin patogenezinde sorumludur. Etkilenen genler APC/β-katenin yolağındaki genlerden farklıdır ancak benzer şekilde mutasyonların birikmesi karsinoma gelişimi için gereklidir. Bir diğer farklılık da, APC/ β-katenin yolağındaki gibi genetik değişiklikler ile paralellik gösteren

histomorfolojik değişiklikler spektrumu bu yolda görölmez (Şekil 3). DNA yanlış eşleşme onarım genlerindeki inaktivasyon sonucu ortaya çıkan DNA onarımındaki bozukluklar temel patolojidir ve muhtemelen kolorektal karsinoma gelişiminde tetiğın çeken mekanizmadır. Beş genin herhangi birindeki germline mutasyonlar DNA onarımını etkiler ve familiyal HNPCC sendromunun gelişmesinden sorumludur. İnsandaki DNA yanlış eşleşme onarım genleri; hMSH2 (kromozom 22p22), hMLH1 (kromozom 3p21), MSH6 (kromozom 2p21), hPMS1 (kromozom 2q31-33) ve hPMS2 (kromozom 7p22) olup bu genlerin ürünleri DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataları düzeltici bir rol üstlenirler ve “koruyucu genler” (care-taker) adını alırlar (9). Mutasyonların büyük çoğunluğu (%90) MSH2 ve MLH1 genlerinde olur. Yanlış eşleşme onarım genlerindeki mutasyonlar mikrosatellitlerde değişikliklere yol açarak mikrosatellit kararsızlığı geliştirir. Mikrosatellitler, insan genomunda tekrarlayan sekans parçalarıdır. İnsan genomu yaklaşık 50.000 ile 100.000 mikrosatellit içerir. Bu sekansların replikasyon sıklığı yüksek olduğundan DNA replikasyonu sırasında yanlış dizilme eğilimi vardır. Normal hücrelerde yanlış dizilmeler koruyucu genler tarafından düzeltilirler. DNA onarım genlerinden birinde kalıtsal mutasyonun olduğu (Knudson’un ilk vuruşu) HNPCC’li hastalarda diğer allel normaldir. Bu hastaların mide, kolon ve endometriyum gibi bazı organlarındaki hücrelerde bilinmeyen nedenlerle ikinci bir somatik mutasyona (Knudson’un ikinci vuruşu) bir yatkınlık vardır. Bu ikinci mutasyon ile normal allel de inaktive olunca “heterozigositenin kaybı” denen durum ortaya çıkar. Tek allel normal iken yani birey ilgili DNA yanlış eşleşme onarım geninin mutasyonu açısından heterozigot iken kanser gelişimine karşı hala dirençlidir. Ancak normal allel de mutasyonla devre dışı kalınca heterozigozite kaybolmuş olur ve bu durumda ilgili onarım geni fonksiyonunu kaybeder. Bu durumda mutasyon oranı normalden 1000 kat daha fazla olur ve HNPCC tümörlerinin çoğunda mikrosatellit instabilitesi gösterilmiştir. Sporadik kolon karsinomlarının yaklaşık %10-15’inde DNA onarım genlerinde benzer mutasyonlar mevcuttur. Mikrosatellit sekanslarının çoğu genlerin kodlanmayan bölgelerinde bulunur ve bu nedenle bu genlerdeki mutasyonlar muhtemelen zararsızdır. Bununla birlikte, bazı mikrosatellit sekanslar, genlerin kodlanmakta olan bölümlerinde veya hücre çoğalmasını düzenleyen genlerin promoter bölgelerinde bulunur. Tip II TGF-  $\beta$

reseptörü ve bax bu genlere örnektir. TGF-  $\beta$  sinyali, kolon epitel hücrelerinin çoğalmalarını inhibe ederken bax geni de apoptoza yol açar. Yanlış eşleşmelerin onarımı bozulduğunda, hem bu genlerde hem de çoğalmayı düzenleyen diğer genlerde mutasyon birikimi gerçekleşir ve hepsi topluca kolorektal karsinogeneizde rol alabilir. Yanlış eşleşme onarımındaki bozukluklarla oluşan tümörlerde adenoma/karsinoma sekansı görülmez. Buna karşın daha çok sağ kolonda görülen ve hiperplastik polip morfolojisindeki bazı poliplerde mikrosatellit instabilitesi saptanmıştır. Bu lezyonlar prekanseröz olabilir (9). Yanlış eşleşme onarım yolu üzerinden gelişen tümörlerde bazı ayırt edici morfolojik özellikler özellikle son dönemlerde tanımlanmıştır. Bu tümörlerin proksimal kolonda daha sıklıkla görülmesi, histolojik tiplerinin sıklıkla müsinöz adenokarsinoma olması, tümörde ve tümöre komşu alanlarda daha dikkat çekici düzeylerde lenfositik infiltrasyonun izlenmesi bu özellikler arasında sayılabilir. Genel olarak bu tümörler APC yolu üzerinden gelişen aynı evredeki tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir (9).



**Şekil 3.** Mikrosatellit insatabilite yolu (9)

#### 2.4.5.3.2.1. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinoma Sendromu (HNPCC, Lynch Sendromu)

HNPCC, DNA yanlış eşleşme tamir genlerinden birinde germline mutasyonların meydana gelmesiyle oluşan bir sendromdur. Bu genlerden en sık mutasyona uğrayanları MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2' dir. Mutasyonlar sonucunda

yüksek derecede mikrosatellit instabilitesi meydana gelir. Etkilenen hastaların 1.derece akrabalarında direkt genetik geçiş nedeniyle %50 kolorektal karsinoma gelişme riski vardır. Karsinoma daha sıklıkla proksimal kolonda görülür. Bu hastalarda kolanjiokarsinoma, uterin korpus ve mesane gibi diğer organ tümörlerinin de sıklığında artış mevcuttur (18). Kolonik adenomalar az sayıdadır ve adenomaların ortaya çıkışı, genel erişkin nüfusa göre daha erken yaşlarda olmaktadır. Bununla birlikte bu sendromda kolonda sıklıkla çoklu maligniteler gelişir ve bunların genellikle kendilerine öncülük eden bir adenom ile ilişkisi gösterilemez (9).

#### **2.4.5.4.Makroskopik Özellikler**

Tüm kolorektal karsinomlar genel olarak in situ lezyonlar olarak başlar ve farklı morfolojik paternler şeklinde gelişme gösterir. Proksimal kolon (sağ kolon) tümörleri, çekum ile çıkan kolonun bir duvarına sınırlı kalmakta ve ekzofitik polipoid kitleler halinde gelişme eğilimi göstermektedir. Distal kolondaki (sol kolon) karsinomları ise saptandıklarında barsağı annüler tarzda saran ve çoğunlukla lümeni daraltan lezyonlar şeklindedir. Annüler görünümdeki tümöral lezyonun kenarları kabarık-kalkık ortası ise ülser-çökük görünümde izlenir. Bu makroskopik görünüm ülserovejetan gelişim paternidir. Annüler gelişim nedeniyle lümende meydana gelen obstrüksiyon tümörün proksimalinde kalan kolon segmentinde belirgin dilatasyona yol açar (9). Kolon karsinomalarının çoğu polipoid, ülseratif, infiltrate kitle görünümündedir. Polipoid kitleler, iyi sınırlanma gösterir ve normal barsak mukozasından keskin sınırlarla ayrılır. Diğerleri daha az kabarıklık göstermekte olup genellikle yüzeyleri ülseredir. Japon literatüründe bu türün bir alt varyantı “flat veya deprese karsinoma” olarak tanımlanır ve öncüsü olarak bir polipoid lezyon görülmez (18). Bu tümörler, polipoid tiplere göre daha fazla derin doku invazyonu ve lenfovasküler yayılım gösterir. Genellikle tümör sınırları makroskopik ve mikroskopik olarak paralellik gösterir. Midede sık görülen yüzeyel lateral yayılım, kolonda yok denecek kadar azdır ancak yine de görülebilir. Retrograd intramural yayılım, olguların %5’inden daha azında saptanır (18). Kolon karsinomalarının kesit yüzü gri-beyaz renkli olup solid özelliktedir. Tümör makroskopik olarak iyi sınırlanma gösterebilir ya da barsak duvarı ve komşu organ ve dokulara belirgin parmak benzeri infiltrasyonlar gösterebilir. Müsin içeriği yüksek tümörlerin kesit



yüzleri jelatinöz ve parlak görünümde olup salgılanan yoğun mukus yüzünden barsak katmanlarında ayrılmalar ortaya çıkabilir (18). Kolorektal karsinomaların makroskopik değerlendirmesinde önemli bir nokta tümörün kolon duvarına sınırlı olup olmadığıdır. Bazı tümörler kolon duvarını penetre ederek perikolik dokulara lokal invazyon gösterebilir veya büyük venleri invaze edebilir. Bazı rezeksiyonlarda ise kolon segmentinin birden fazla noktasında tümör kitleleri ve/veya eşlik eden polipler bulunabilir. Bu nedenle gönderilen materyaller dikkatle değerlendirilmeli ve kaydedilmeli hatta imkân varsa fotoğraflanmalıdır.

#### **2.4.5.5.Mikroskopik Özellikler**

Kolon malign epitelyal tümörlerinin %90' ından daha büyük kısmını adenokarsinomalar meydana getirir. Adenokarsinomalar değişen derecelerde müsin üreten, çoğunlukla iyi/orta derecede differansiye adenokarsinomalardır. Tümörü oluşturan atipik glandlarda kolumnar hücreler, goblet hücreleri ve daha nadiren nöroendokrin hücreler ve çok daha nadir olarak da Paneth hücreleri değişen kombinasyonlarda görülebilir (18). Tümöre karşı tümör dokusu içinde ve/veya çevresindeki kolon duvarında sınırlayıcı bir zon görüntüsü veren, yoğunluğu değişken bir inflamatuvar ve desmoplastik yanıt görülebilir. Bu inflamatuvar infiltrasyonda çoğunlukla T lenfositler görülmekle beraber B lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve S-100 pozitif dendritik hücreler de bulunabilir. Nadiren tümörde IL-5 üretimine bağlı olarak çok sayıda eozinofil lökosit de görülebilir (18). Tümörün yüzeyi papiller veya villöz konfigürasyon gösterebilir. Bu görünüm, rezidüel villöz bir adenomdan veya mikropapiller patternden ayırt edilmelidir. Tümör, barsak duvarının tüm katlarını tutarak perikolik yağ dokusuna, perinöral alanlara ve venlere penetre olabilir. Ven tutulumu prognostik önem taşıdığı için elastik lif boyaları (Verhoeff-van Gieson) veya düz kas aktini (smooth muscle actine-SMA), fascin gibi immünohistokimyasal boyalarla daha detaylı değerlendirilebilir. Nadiren tümör stromasında metaplastik osseöz doku görülebilir (18).

Tümör komşuluğunda rezidüel mukozal polipler görülebilir, ancak bu bölgede mukozal glandlarda hiperplastik değişiklikler daha sık izlenmektedir. Bu alanlarda hücre boyları uzun, glandlar daha kıvrımlı görünümde ve goblet hücreleri normal

mukozaya göre artmış sayıdadır. Müsin sekresyonunda artışın da eşlik ettiği bu değişikliklere “transizyonel mukoza” denmektedir. Bu durum aslında reaktif bir değişiklik olup diğer neoplastik durumlarda ve anastomoz hatları gibi neoplastik olmayan durumlarda da saptanabilmektedir (18).

#### **2.4.5.6. Histolojik Tipler**

Herhangi ayırtettirici bir histomorfolojinin olmadığı adenokarsinomalar konvansiyonel ya da başka şekilde spesifiye edilemeyen adenokarsinoma olarak adlandırılır. Bunun yanında histomorfolojileri ile farklı şekilde isimlendirilmeyi hak eden birkaç adenokarsinoma varyantı tanımlanmıştır. Bunların bir kısmı DSÖ 2010 (Tablo 3) sınıflandırmasında adenokarsinoma varyantı ya da malign epitelyal tümör başlığı altında yer almaktadır (23). DSÖ 2010 sınıflandırmasında yer almamakla birlikte literatürde karşılaşılan varyantların da aşağıda kısaca özelliklerinden bahsedilmektedir.

##### **2.4.5.6.1. Müsinöz Adenokarsinoma**

Tümör hücre grupları arasında geniş ekstrasellüler müsin gölcüklerinin yer aldığı özel bir kolorektal karsinoma tipidir. Müsinöz tümörler, kolorektal karsinomaların yaklaşık %15’ini oluşturur ve daha çok rektumdan gelişir. Müsinöz karsinoma tanısının verilebilmesi için müsin gölcükleri, tümör kitlesinin en az yarısını oluşturmalıdır. Moleküler olarak bu tümörlerde yüksek oranda mikrosatellit dengesizliği saptanmaktadır. Müsinöz karsinomalarda, MUC2 protein çekirdeği içeren O-asetile müsin formları yüksek oranda sekrete edilmektedir. Symonds ve Vickery’nin çalışmalarına göre %31’i villöz adenoma, %7’si ülseratif kolit, %8’i diğer kolitler ve %5’i ise pelvik bölgeye uygulanmış radyasyon hikâyesi ile ilişkilidir. Müsinöz karsinomalar, konvansiyonel adenokarsinomalara göre adenomalarla daha fazla ilişkilidir ve tanı anında daha ileri evrededir. Rektum yerleşimli ve/veya ileri evre müsinöz karsinomalarda prognoz konvansiyonel adenokarsinomalara göre daha kötüdür (18).

#### 2.4.5.6.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinoma

*Linitis plastica* tipi karsinoma olarak da bilinen bu histolojik tip daha genç yaşlarda görülen nadir bir histolojik varyanttır. Olguların 1/3' ünde mikrosatellit instabilite saptanır. Mide taşlı yüzük hücreli karsinomuna benzer şekilde kolon duvarını diffüz olarak infiltre eder. Serrated ve adenomatöz polip yüzeyinden geliştiği de bildirilmiştir. Sıklıkla lenf düğümlerine, peritoneal yüzeylere ve overlere metastaz yapma eğilimindedir. Peritoneal yüzeylere yayılım gösterdiğinde malign asite neden olur. Karaciğer metastazı daha nadir görülür ve saptandığında hastalık çok ilerlemiştir, prognoz kötüdür. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde medikal tedaviye daha iyi yanıt alınmaktadır. Mikroskopik olarak tümör çok az gland yapısı oluşturur ya da hiç gland görülmez. İnfiltrasyon diffüz tarzdadır. Müsinöz karsinomun tersine müsinin büyük bölümü intrasellülerdir. İntrasellüler müsin birikimi nükleusun periferine doğru itilmesine ve taşlı yüzük hücre morfolojisinin oluşmasına neden olur (18). Kolorektumun primer taşlı yüzük hücreli karsinomu tanısını vermeden önce hastanın mide ve memesinin olası primer odak açısından araştırılması gerekir. CK7-/CK20+ immünprofili primer için kolona işaret ederken CK7+/CK20- immünprofili ise daha çok kolona metastatik bir taşlı yüzük hücreli karsinoma işaret eder. Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinomalar memeninkinden farklı olarak, midedekine benzer şekilde MUC2, MUC5AC ve CDX2 eksprese ederler. Kolonda taşlı yüzük hücre morfolojisinde hücreler, psödomembranöz kolitlerde ve diğer inflamatuvar patolojilerde de görülebildiği için tanı verirken dikkatli olunmalıdır. Bazı müsin üreten kolorektal karsinomalarda hem intrasellüler hem de ekstrasellüler müsin üretimi beraber görülür. Bu olgular için “mikst müsinöz-taşlı yüzük hücreli karsinoma” terimi kullanılmaktadır. Taşlı yüzük hücreleri ne kadar fazlaysa prognoz o kadar kötüdür (18).

#### 2.4.5.6.3. Mikropapiller Karsinoma

Meme, mesane, akciğer ve diğer organlarda görülenlere benzer şekilde kolorektal karsinomaların %20'sinde bu nadir pattern izlenebilmektedir. Bu bulgu, artmış lenfovasküler invazyon ve lenf düğümü tutulumu ile ilişkili olduğu için prognozu kötüdür ve sağkalımı düşüktür (18).

#### **2.4.5.6.4. Serrated Adenokarsinoma**

Bazı moleküler değişikliklerle karakterize, yakın zamanda tanımlanmış bir kolorektal karsinoma varyantıdır. Neoplastik yolak olarak serrated adenoma ile benzerlik gösterir ve serrated adenomadan geliştiği düşünölmektedir. Bu varyant kolorektal karsinomaların %7,5' inden sorumludur ve proksimal yerleşimli tümörlerin ise %10-15' ini oluşturur. Tümörde serrated, müsinoz veya trabeköler bir gelişim patterni mevcut olup tümör hücrelerinde geniş eozinofilik sitoplazma varlığı ve kromatin kondensasyonu görölmektedir. Hücre polaritesi korunmuştur ve tümörde nekroz izlenmez. (18).

#### **2.4.5.6.5. Kribriform Komedo Tip Adenokarsinoma**

Nadir görölen bir varyanttır. Memede görölenlere benzer şekilde santrali nekrozlu büyük kribriform glandlar halinde histomorfolojik patern gösterir. Genellikle mikrosatellit stabildirler (18).

#### **2.4.5.6.6. Bazaloid Karsinoma**

Çok nadir rastlanan bir varyanttır. Anal kanalda görölen karşılığına benzer. Nadiren kolorektum ve splenik fleksura düzeyinde saptanır. Mikroskopik olarak solid tabakalar ve adalar halinde izlenen, adaların periferinde palizatlanma bulgusu gösteren bazaloid karakterde hücrelerden meydana gelir (18).

#### **2.4.5.6.7. Berrak Hücreli Karsinoma**

Spesifik bir tip olmayıp kolorektal adenokarsinomun minör morfolojik bir varyantı olarak kabul edilir. İntrasitoplazmik glikojen akümüasyonu sonucu sitoplazma berrak bir görünümde izlenir. Sıklıkla sol kolonda lokalizedir. İmmünohistokimyasal olarak PAS ve CEA ile pozitif olarak boyanırken müsinoz antikoları ile reaksiyon göstermez (18).

#### **2.4.5.6.8. Hepatoid Adenokarsinoma**

Gastrik lokalizasyonlu hepatoid adenokarsinoma ile benzerdir. Trabeköler veya solid gelişim patterni gösteren, geniş eozinofilik veya berrak sitoplazmalı poligonal hücrelerden meydana gelir. Genellikle serum alfa-fetoprotein (AFP)

düzeyleri yüksektir. Sıklıkla vasküler invazyon bulgusuna rastlanır. İmmünohistokimyasal olarak adenokarsinoma alanlarında sitoplazmik karakterde, hepatoid alanlarda ise kanaliküler patternde poliklonal karsinoembriyonik antijen ile (pCEA) boyanma gösterir (18).

#### **2.4.5.6.9. Medüller (Solid, Az Diferansiye) Karsinoma**

Genellikle kadınlarda çekum veya sağ kolon lokalizasyonludur. Andifferansiye karsinoma olarak da adlandırılır. Az differansiye adenokarsinomun alt tipi olduğu düşünülmektedir. Bazı hücrel ve mimari özellikleri ile nöroendokrin karsinomaları andırır fakat nöroendokrin belirleyiciler için negatiftir (18). Patogenezinde DNA yanlış eşleşme tamir genlerinde mutasyonlar rol alır. Histomorfolojik olarak çevre dokulara ekspansil tarzda infiltre olur. İyi sınırlı tümör tabakaları halinde gelişim paterni gösterir. Organoid ve trabeküler morfolojide de gelişim gösterebilir. Müsin üretimi çok az derecededir ya da yoktur. Tubül/gland formasyonu oluşturmaz. Tümör adalarının çevresinde çok yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. Az differansiye adenokarsinomadan, immünohistokimyasal olarak MLH1 ve MSH2 ekspresyonu olmayışıyla ayrılır. Genellikle sitokeratinler, CEA, EMA, kalretinin, MUC1, MUC2, CDX2 ve TF3 pozitiftir. Klinik davranışı, morfolojik görünümü ile çelişir şekilde beklendiği kadar agresif değildir. Lenf düğümü metastazı görülmez ya da çok nadirdir (18).

#### **2.4.5.6.10. Anaplastik (İğsi Hücreli, Dev Hücreli, Sarkomatoid) Karsinoma**

Klinik seyri diğer organlarda görülen eşdeğerlerine benzer şekilde oldukça agresiftir. Bazı anaplastik karsinomalar medüller karsinoma ile karışabilir. Belirgin prognoz farkı nedeniyle ayırıcı tanı önemlidir (18).

#### **2.4.5.6.11. Skuamöz Differansiyasyonlu Adenokarsinoma (Adenoskuamöz Karsinoma)**

Çekum lokalizasyonunda daha sık görülmekle beraber kolonda tüm lokalizasyonlarında görülebilir. Glandüler komponentle yakın ilişkide skuamöz komponent varlığı ile karakterlidir. Çok nadiren pür skuamöz hücreli karsinoma formları da bildirilmiştir. Ülseratif kolit ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Klinik seyir agresiftir. İmmünohistokimyasal olarak skuamöz alanlar CD44 ekspresyonu gösterir (18).

#### **2.4.5.6.12. Trofoblastik Differansiyasyonlu Adenokarsinoma**

Fokal trofoblastik diferansiyasyon görülebilir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde hCG ekspresyonu mevcuttur. Nadiren tüm tümör koryokarsinoma morfolojisi gösterebilir (18).

#### **2.4.5.6.13. Nöroendokrin Differansiyasyonlu Adenokarsinoma**

Gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde olduğu gibi, farklı morfolojik özellikler gösterebilir:

- I. **Fokal Nöroendokrin Diferansiyasyonlu Adenokarsinoma:** Tüm adenokarsinomaların %15-50'sinde fokal nöroendokrin diferansiyasyon görülmektedir. Prognosa etkisi saptanmamıştır. İmmünohistokimyasal olarak kromogranin-A gibi belirleyiciler ile nöroendokrin diferansiyasyon saptanabilir. Kemoterapi ve radyoterapiyi takiben gelişen sonrası daha sık görülür (18).
- II. **Miks Adenonöroendokrin Karsinoma:** Mikst bir kompozisyon şeklinde tipik adenokarsinomanın bariz nöroendokrin differansiyasyon gösteren alanlar içermesi ile karakterlidir. Bu durum, kript bazallerindeki endodermal kökenli multipotent hücrelerin, neoplastik süreçte farklı yönlere differansiyasyon göstermesiyle açıklanmaktadır (18).
- III. **Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinoma:** Görünüm olarak nöroendokrin karsinoma özellikleri gösterirler ancak daha büyük hücrelerden oluşan ve organoid pattern gösteren tümörlerdir. Bu tümörlere atipik karsinoid veya yüksek dereceli nöroendokrin karsinoma da denir (18).
- IV. **Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinoma:** Akciğerdeki karşılığına benzer morfolojidedir. Olguların çoğu sağ kolon yerleşimlidir. Elektron mikroskopik olarak tümör hücre sitoplazmalarında dens-kor sekretuar granüller saptanabilir. İmmünohistokimyasal olarak NSE ve diğer nöroendokrin belirleyiciler ile pozitiflik mevcuttur. Bu olguların çoğu villöz adenoma

zemininden gelişir. Lenf düğümleri ve karaciğere erken dönemde metastaz görülür. Prognozları kötüdür (18).

#### **2.4.5.6.14. Andiferansiye Karsinoma**

Bu nadir varyantda adenokarsinoma yönünde diferansiyasyonun histomorfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtları yoktur. Malign epitelyal tümör olduğuna dair sınırlı ve değişken histolojik özellikler görülür. Bazılarında mikrosatellit insatabilitesi gösterilmiştir (18, 23).

#### **2.4.5.7.Sitolojik Özellikler**

Kolorektal karsinomaların tanısında sitolojik yöntemlerin kullanımı pratikte yaygın değildir. Detaylı kolon temizliği gerektirmesi ve diagnostik lavmanların yapılma zorunluluğu klinisyenler tarafından kabul görmemesine neden olmaktadır. Distal yerleşimli lezyonlar bu teknikle saptanabilir. Fiberoptik bir kolonoskopla fırça sitolojisi elde edilebilir. Uygulaması henüz geniş çapta kabul görmemiştir (18).

**Tablo 3.** Kolorektal Epitelyal Tümörlerin DSÖ 2010 Sınıflandırması (23).

## **EPİTELYAL TÜMÖRLER**

### **Premalign Lezyonlar**

Adenoma

Tubuler

Villöz

Tubulovillöz

Displazi (İntraepitelyal Neoplazi), Düşük Dereceli

Displazi (İntraepitelyal Neoplazi), yüksek dereceli

### **Serrated lezyonlar**

Hiperplastik Polip

Sesil Serrated Adenoma/Polip

Traditional Serrated Polip

### **Hamartomalar**

Cowden Sendromu Polibi

Juvenil Polip

Peutz-Jeghers Polibi

### **Karsinomalar**

Adenokarsinoma

Kribriform Komedo Tip Adenokarsinoma

Medüller Karsinoma

Mikropapiller Karsinoma

Müsinöz Adenokarsinoma

Serrated Adenokarsinoma

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinoma

Adenoskuamöz Karsinoma

İğsi Hücreli Karsinoma

Skvamöz Hücreli Karsinoma

Andiferansiye Karsinoma

### **Nöroendokrin neoplazmlar**

Nöroendokrin Tümör (NET)

NET G1 (Karsinoid)

NET G2

Nöroendokrin Karsinoma (NEK)

Büyük Hücreli NEK

Küçük Hücreli NEK

Miks Adenonöroendokrin Karsinoma



#### **2.4.5.8.Histokimyasal Özellikler**

Kolon mukozasında hem yüzey epitelinde enterositler arasında, hem de kriplerde çok sayıda goblet hücresi bulunmaktadır ve bu hücrelerden salgılanan münler kolon mikroçevresine karşı bariyer oluşturarak hem mukozanın korunmasında hem de kayganlaştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Münlerin neoplastik olaylarda, tümör progresyonu, invazyon ve metastaz gibi durumlarda da rol aldıkları anlaşılmıştır. Tümör hücrelerinin sağkalımında ve konak immün yanıtından korunmalarında da rol oynarlar.

Histokimyasal olarak münler, nötral münler ve asidik münler olarak iki gruba ayrılmakta olup asidik münler de kendi içlerinde sülfatlanmış (sülfomünler) ve karboksile münler (siyalomünler) olarak sınıflandırılırlar. Hem intrasellüler hem de ekstrasellüler asidik münler dokuda sıklıkla Mayer müsikarmin boyası ile histokimyasal olarak tespit edilebilmektedirler. PAS (Periyodik Asit-Schiff) boyası dokuda münleri boyadığı gibi glikojeni de boyamaktadır. Bu nedenle mün analizi için PAS uygulamasından önce dokuya diastaz uygulanması ve böylece glikojenin ortadan kaldırılması muhtemel bir karışıklığın önüne geçmektedir. PAS ve Mayer müsikarmin boyaında münler, dokuda özellikle ekstrasellüler alanlarda sırasıyla pembe ve leylak renginde boyanır. Alcian blue boyası temel olarak asit mukopolisakkaritleri göstermek için kullanılır. Parafin kesitlere uygulanan alcian blue pH 2,5 boyasında goblet hücrelerinde hem sülfomünler hem de siyalomünler açık mavi-turkuaz renginde boyanırlar. Dokuda asidik ve nötral münlerin ayırt edilebilmesi için PAS ve alcian blue boyaarı birlikte uygulanır. Bu işlemde nötral münler pembe-leylak rengi, asidik münler ise mavi renkte boyanma göstermektedirler. Sülfomünlerin ve siyalomünlerin ayrımı için ise high iron daimine ve alcian blue boyaarı beraber uygulanır. Böylelikle sülfomünler kahverengi boyanarak siyalomünlerden ayırt edilir (26-28).

#### **2.4.5.9.İmmünohistokimyal Özellikler**

Kolorektal karsinomaların hemen tümünde CEA pozitifliği mevcuttur. CEA pozitifliği tümör hücrelerinin yüzeyinde diffüz ve homojen bir dağılım sergilemektedir. Normal mukoza hücrelerinde ve iyi differansiye tümörlerde ise

polarite gösterip hücre yüzeyine lokalize olmaktadır. CEA'nın immünohistokimyasal boyanma özelliği ve serum düzeyleri arasında paralellik mevcuttur ancak tümörün evresi ve differansiyasyon derecesi ile ilişkili değildir (18). Kolorektal karsinomlarda değişen oranlarda sitokeratin pozitifliği görülür. En sık görülen pattern CK7-/CK20+ immünprofilidir. Bunun tersi oldukça nadirdir. Bu nedenle CK7-/CK20+ immünprofili, primeri bilinmeyen metastatik tümör odakları araştırılırken kolorektal karsinomaları diğer organ kanserlerinden ayırt etmeyi sağlar. Bununla beraber az differansiye adenokarsinomalarda CK7 pozitifliği gibi aberran immünreaktiflik saptanabilir (18).

CDX2 kaudal tip bir homeobox geni olup intestinal epitel hücrelerinin proliferasyon ve differansiyasyonunda önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörünün üretiminden sorumludur. Kolorektal karsinomaların çok büyük bir bölümünde CDX2 ekspresyonu görülür. Bununla beraber over, mesane, akciğer ve pankreatikobiliyer karsinomalar gibi müsin üreten diğer organ tümörlerinde de ekspresyonu görülebilir (18).

TAG-72 (Tumor Associated Glycoprotein) immünohistokimyasal olarak B72.3 monoklonal antikoru ile saptanabilen bir epitoptur. İnvaziv kolorektal karsinomaların tümünde saptanabilmekle beraber hiperplastik ve adenomatöz poliplerin çoğunda, hatta normal mukozada bile eksprese edilebilmektedir. Reaktivite derecesi ve ekspresyon patterni değişkenlik gösterir (18).

Kolon karsinomlarında, özellikle az differansiye olanlarda, HLA-A, B ve C ile kan grubu antijen ekspresyonlarında azalma mevcuttur. Bu tümörler, kan grubu "substance H" reaktivitesi kazanmaktadırlar. İyi differansiye tümörlerde ise sekretuar immünoglobulin komponentine karşı kuvvetli reaktivite izlenmektedir (18).

Kolorektal karsinomalarda differansiyasyondan bağımsız olarak immünreaktiflik saptanan diğer antijenik epitoplarda villin (fırçamsı kenar mikrovilluslarının aksiyal mikrofilamentleri ile ilişkili bir sitoskeletal protein), cathepsin-B (lizozomal bir sistein proteinaz), neruopilin-1 SRCA2 (birçok hücre içi fonksiyonda görevli bir ATP az) ve kaderin-17 (karaciğer-barsak kaderini) sayılabilir. Kalretinin kolorektal

karsinomaların çok az bir kısmında özellikle andifferansiye olanlarda eksprese edilebilir. Mezotelyoma için diagnostik bir belirteç olduğu unutulmamalıdır (18).

Kolorektal karsinomaların büyük kısmında hCG pozitifliği mevcuttur. Bu durum sıklıkla az differansiye ve müsinöz karsinomalarda görülür. Plasental alkalin fosfataz (PLAP) kolorektal karsinomaların yaklaşık %10'unda eksprese edilmektedir. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle kolorektal karsinomalarda negatiftir veya tümör hücrelerinin çok az bir kısmında pozitiflik görülebilir (18).

Rasemaz (AMACR) bir prostatik adenokarsinoma belirteci olmasına rağmen kolon adenokarsinomalarının yaklaşık yarısında eksprese edilir ve potansiyel olarak yanlış tanıya neden olabilir (18).

Müsinler, apomüsin protein iskeletine O-glikozid bağıyla bağlı, oligosakkarid içeren yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Müsin sentezi ve sekresyonu, intestinal mukoza gibi glandüler karakterdeki dokuların genel özelliklerinden birisidir (28). Müsinler genel olarak sekrete edilen müsinler ve transmembran müsinler olarak iki grup halinde incelenmekte olup, günümüzde tüm organ sistemleri göz önüne alındığında 20'den fazla müsin türü tanımlanmıştır (30). Normal kolorektal epitelde MUC1 (membrana bağlı apomüsin) nadiren eksprese edilmekle birlikte MUC2 (intestinal tip sekretuar apomüsin) goblet hücrelerinde yaygın olarak saptanmaktadır (31-33). Kolorektal tümörlerde ise MUC1 ekspresyonunun ve MUC2 süpresyonunun, tümör progresyonu ve metastaz varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (34, 35). Özellikle adenoma-karsinoma sekansı boyunca gelişen kolorektal karsinomalarda MUC1 ve MUC2 ekspresyonlarının, hem adenoma fazında displazi derecesiyle, hem de karsinoma aşamasında malign transformasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). MUC4 transmembranöz bir glikoprotein olup normal trakeobronşiyal ve intestinal mukozada hem kolumnar hem de goblet hücrelerinde eksprese edilmektedir (36). Hiperplastik ve adenomatöz poliplerde MUC4 ekspresyonu değişmezken serrated poliplerde ekspresyonunun azaldığını bildiren yayınlar mevcuttur (37). MUC5AC asıl olarak gastrik ve trakeobronşiyal mukozada sekrete edilmektedir (38). Mide kardiya, korpus ve fundus glandularının yüzeyel kısımlarında eksprese edilmekle birlikte, normal kolon mukozasında %20'den az oranlarda saptanır. Ancak prekanseröz ve fetal kolon mukozasında

ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir (1, 39, 40). MUC6 yapısal olarak MUC5AC'ye benzerlik gösteren gastrik tip bir müstindir. MUC5AC yüzey epitelinde eksprese edilmekteyken MUC6 glandlarda eksprese edilir (41). MUC6' nın kolon adenomalarında %44 oranında aberran olarak eksprese edildiğini bildirir yayınlar mevcuttur (42, 43). Ancak kolorektal karsinomada MUC6 geninin ekspresyonu üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Konvansiyonel kolon adenokarsinomalarının immünohistokimyasal ana müstin tipleri MUC1 ve MUC3 olup müstinöz karsinomun ana sekretuar müstin molekülü MUC2'dir (18). Bazı az differansiye karsinomalarda MUC13 pozitifliği saptanabilir. Pankreatikobiliyer karsinomalardan farklı olarak kolon karsinomalarında MUC5AC ekspresyonu genellikle görülmez (18).

#### **2.4.5.10. Elektron Mikroskopik Özellikler**

Ultrastrüktürel olarak kolorektal karsinomaların önemli bir özelliği fırçamsı kenara tutunan ve hücre membranına dik uzanım gösteren belirgin mikrofilament demetlerinin varlığıdır. Bu özellik, indifferansiye kolorektal karsinomaların tanısında yararlı olabilir, ancak diagnostik değildir. Çünkü ince barsak, safra kesesi, pankreas ve mide intestinal tip adenokarsinomalarında da tümör hücrelerinde bu özellik görülebilir (18).

#### **2.4.5.11. Moleküler Genetik Özellikler**

Kolon karsinomlarının çeşitli familiyal tiplerinin tanımlanmasıyla bu tümörlerde genetik bazı değişiklikler anlaşılmaya başlandı (44). APC ve DNA yanlış eşleşme onarım genleri gibi genlerdeki somatik mutasyonların sporadik kolorektal karsinomlarda da olduğu gösterildi (45, 46). Kolorektal karsinogenez modeli halen 1980'lerde Fearon ve Vogelstein'in yayınladığı haliyle kabul edilmektedir ancak birçok varyasyon mevcuttur. Tüm kolorektal karsinomaların karsinogenez sürecinde aynı yolağı izlemediği artık bilinmektedir. Olguların %15'inde mikrosatellit instabilitesine neden olan DNA yanlış eşleşme onarım gen mutasyonları mevcuttur. Bu mutasyonların özellikle HNPCC sendromu (47, 48) ile sağ kolon kaynaklı ve sıklıkla serrated poliplerden köken alan sporadik karsinomaların etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (49-51). Mikrosatellit instabilite ile ilişkili tümörler müstinöz

morfolojide veya az differansiye olma eğiliminde olup belirgin immün/inflamatuar yanıt, sınırlı büyüme patterni ve sağ kolon lokalizasyonu özellikleri göstermektedir. Yayınlanan bir çalışmada, tümörü infiltre eden lenfositlerin, mikrosatellit instabilitesinin en iyi histolojik belirteci olduğu bildirilmiştir (52). Ancak etkilenen yanlış eşleşme onarım geninin tipine bağlı olarak farklılıklar görülebilmektedir (53).

Kolorektal karsinomlarda sık olarak somatik mutasyonu saptanan genler; KRAS, BRAF, PIK3 ve CTNNB1 (B-Katenin) olarak sayılabilir (49). Özellikle metastatik olan kolorektal karsinomlarda RAS onkogen mutasyonu yaklaşık %40 oranında görülmektedir (54, 55) ve bu durum, tümörün antiepidermal büyüme faktör reseptör tedavisine yanıt vermeyeceği anlamına gelmektedir (56).

B-katenin, APC proteini ile ilişkili bir gen olup, hem APC gen mutasyonuna bağlı olarak, hem de CTNNB1 (B-katenin geni) mutasyonuna bağlı olarak fonksiyonunu kaybedebilir ve olguların büyük çoğunluğunda immünohistokimyasal olarak gösterilebilen aberran nükleer lokalizasyon ile saptanabilir (57-59).

Kolorektal karsinomalarda sıklıkla hasarlanan tümör süpressör genleri ise p53, APC, DPC4/SMAD4, DCC ve MCC'dir (46, 49). p53 genindeki mutasyonlar, kolorektal karsinoma olgularının büyük çoğunluğunda moleküler tekniklerle gösterilmekte olup immünohistokimyasal olarak saptanan anormal gen ürünü mutant proteinin overekspresyonudur. Bir diğer önemli nokta, normal mukoza ile karsinoma arasında kalan "transizyonel mukoza" mutant p53 için negatiftir (60).

#### **2.4.5.12. Klinik Özellikler**

Kolorektal karsinomalar yıllarca semptom vermeden sinsiçe gelişebilir. Semptomlar tanı konmasından genellikle aylar önce saptanabilir. Çekum ve sağ kolon kanserleri sıklıkla halsizlik, güçsüzlük ve demir eksikliği anemisi nedeniyle yapılan taramalarda saptanır. Sol kolon lezyonları gizli kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklikler veya sol kadranda kramp tarzında ağrı ile kendini gösterebilir. Teorik olarak sol kolon lezyonları olan hastalarda belirgin barsak fonksiyon değişiklikleri, melena, diyare, kabızlık gibi bulgular olduğu için, erken dönemde saptanma şansı yüksektir. Bununla birlikte, rektum ve sigmoid kolon

karsinomaları daha proksimaldeki lezyonlara göre saptandıkları anda daha ileri evrede olma eğilimindedir ve bu yüzden daha kötü prognoz gösterirler. Yaşlı bir erkekte demir eksikliği anemisi saptanırsa ve anemiye yol açabilecek başka bir neden de yoksa o kişide gastrointestinal bir kanserin altta yatan neden olması büyük bir olasılıktır. Kadınlarda durum bu kadar kesin değildir. Menstrüel kayıplar, çok sayıda gebelik, anormal uterin kanamalar da bu duruma yol açabilir. Kolorektal karsinomalarda tanı anında güçsüzlük, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik belirtilerin gelişmiş olması hastalığın belli bir aşama kaydettiğinin göstergesidir (18).

Kolon karsinomalarının yaklaşık yarısı rektosigmoid bölgede yerleşim gösterir. Sağ kolon yerleşimli karsinomalar ise siyah ırkta, ileri yaşta ve divertiküler hastalığı olanlarda daha sık görülür. Olguların %3-6'sında multisentrik karsinomalar mevcuttur (18). Tümör sol kolon yerleşimli olduğunda intestinal obstrüksiyon yapma eğilimi daha yüksektir. Perforasyon tümör odağında veya obstrüksiyonun proksimalinde kalan dilate segmentte görülebilir. Çekum yerleşimli tümörlerin ¼'ünde akut appendisit semptomları görülebilir (18).

#### **2.4.5.13. Metastaz Özellikleri**

Kolorektal karsinomaların en sık metastaz yaptığı bölgeler serozal ve mezolenf düğümleri ile karaciğerdir. Metastazlara özellikle az differansiye alanlar içeren ve infiltratif büyüme patterni gösteren tümörlerde sık olarak rastlanmaktadır. Lenf düğümü metastazı prognostik yönden çok önemli olduğundan rezeksiyon materyallerindeki lenf düğümleri mutlaka incelenmelidir. Bazen metastatik odaklar 1 veya 2 mm çapındaki küçük lenf düğümlerinde bile bulunabilir. Bazı yazarlara göre bir kolorektal karsinoma rezeksiyon materyalinde değerlendirilmesi gereken minimum lenf düğümü sayısı 14-15 iken diğer bazı otörlere göre bu sayı ortalama 8'dir (18). Metastatik lenf düğümünde metastatik odağın lenf düğümü kapsülünü aşmış ve perikapsüller venlere ulaşmış ve ulaşmadığı da mutlaka değerlendirilmelidir. Lenf düğümünde mikrometastazlar kolaylıkla atlanabilir. Bu nedenle H&E boyalı çok sayıda seri kesitle inceleme yapmak, gerekli olan durumlarda immünohistokimyasal yolla keratin ve diğer belirteçler ile şüpheli lenf düğümlerini değerlendirmek gerekebilir. Gelişmiş merkezlerde PCR ile CK19/20 ve mutant

KRAS araştırılarak da şüpheli lenf düğümleri analiz edilebilmektedir (18). Rezeksiyon materyallerinin değerlendirilmesinde zaman zaman serozal lenf düğümü metastazları ile karışabilen perinöral, perivasküler ve intravasküler yerleşimli veya subserozada izole halde tümör nodülleri bulunabilir. Bu yapılara “perikolonik tümör depozitleri” denir ve lenf düğümü metastazlarından ayırt edilmesi, doğru evreleme için önemlidir. Kan damarı invazyonu olan tümörlerin çoğunda karaciğer metastazlarına da sık rastlanır. Karaciğer dışında diğer sık metastaz saptanan organlar periton, akciğer ve overlerdir. Nadir olarak santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kaviteye de metastazlar görülebilir (18).

#### **2.4.5.14. Evreleme ve Derecelendirme**

İlk kez 1937’de İngiliz patoloğ Cuthbert Dukes tarafından kolorektal karsinomalarda prognozu tahmin etmek için bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 4) (18). Zamanla bu sistemde revizyonlara gidilmiştir. 1954 yılında Amerikalı patoloğlar Astler ve Coller tarafından B ve C evreleri alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 5) (61). Günümüzde bu şemalara ilaveten DSÖ tarafından geliştirilmiş ve zamanla revizyone edilen TNM sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 6 ve Tablo 7) (23).

**Tablo 4.** Dukes Evrelendirme Sistemi

EVRE	AÇIKLAMA
A	Tümör mukoza, submukoza ve muskularis propria infiltridir.
B	Tümör mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozaya infiltridir.
C	Lenf düğümü metastazı mevcuttur.
D	Uzak metastaz mevcuttur.

**Tablo 5.** Modifiye Astler-Coller Evrelendirme Sistemi

EVRE	AÇIKLAMA
A	Tümör mukozaya sınırlıdır.
B1	Tümör muskularis propriaya infiltridir.
B2	Tümör subserozaya infiltridir.
B3	Tümör serozaya çıkmış ve komşu organ tutulumu vardır.
C1	B1'e ek olarak lenf düğümü metastazı mevcuttur.
C2	B2'ye ek olarak lenf düğümü metastazı mevcuttur.
C3	B3'e ek olarak lenf düğümü metastazı mevcuttur.

**Tablo 6.** TNM Evrelendirme Sistemi (DSÖ 2010)

T (Primer Tümör)	AÇIKLAMA
Tx	Saptanamayan primer tümör.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozaya infiltridir.
T2	Tümör muskularis propriaya infiltridir.
T3	Tümör subseroza, peritonsuz perirektal veya perikolik dokulara infiltridir
T4	Tümör serozaya ve/veya komşu organlara infiltridir.
T4a	Tümör serozaya infiltridir.
T4b	Tümör komşu organlara infiltridir.
N (Metastatik Lenf Düğümü)	AÇIKLAMA
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiştir.
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yoktur.
N1	1-3 adet bölgesel lenf düğümü metastazı vardır.
N1a	1 adet bölgesel lenf düğümü metastazı vardır.
N1b	2 veya 3 adet bölgesel lenf düğümü metastazı vardır.
N1c	Lenf düğümü metastazı olmaksızın subseroza, peritonsuz perikolik/perirektal dokularda tümör depozitleri-satellitler vardır.
N2	4 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf düğümü metastazı vardır.
N2a	4-6 adet bölgesel lenf düğümü metastazı vardır.
N2b	7 adet veya daha fazla sayıda bölgesel lenf düğümü metastazı vardır.
M (Uzak Organ Metastazı)	AÇIKLAMA
M0	Uzak organ metastazı yoktur.
M1	Uzak organ metastazı vardır.
M1a	Sadece bir uzak organda metastaz vardır.
M1b	Birden fazla uzak organda ve peritonda metastaz vardır.



**Tablo 7.** TNM Evrelendirme Sistemi Evre Grupları

<b>EVRE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre I</b>	T1,T2	N0	M0
<b>Evre II</b>	T3,T4	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T3	N0	
<b>Evre IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>Evre IIC</b>	T4b	N0	
<b>Evre III</b>	Herhangi bir T	N1,N2	M0
<b>Evre IIIA</b>	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
<b>Evre IIIB</b>	T3,T4a	N1	
	T2,T3	N2a	M0
	T1,T2	N2b	
<b>Evre IIIC</b>	T4a	N2a	
	T3,T4a	N2b	M0
	T4b	N1,N2	
<b>Evre IVA</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
<b>Evre IVB</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

Kolorektal adenokarsinomalar iyi (grade I), orta (grade II) ve az differansiye (grade III) olmak üzere üçlü histolojik diferansiyasyon derecelendirme sistemine (gradeleme sistemi) göre derecelendirilirler (Tablo 8) (23). Grade 4 kategori sadece andiferansiye karsinoma için kullanılır. Derecelendirmede, displazide olduğu gibi tekrarlanabilirliği artırmak için “düşük grade” ve “yüksek grade” kategorileri kullanılmaya başlanmıştır. İyi ve orta diferansiye adenokarsinomalar için düşük grade adenokarsinoma, az diferansiye adenokarsinomalar için yüksek grade adenokarsinoma terminolojisi daha yüksek bir düzeyde tekrarlanabilirlik sağlamaktadır. Derecelendirme sadece konvansiyonel adenokarsinomalar (başka yönde spesifiye edilemeyen adenokarsinomalar) için uygulanır. Diğer morfolojik varyantlar kendi prognostik özelliklerini taşıdıkları için ayrıca derecelendirilmezler. Bazı adenokarsinomalar heterojen histomorfoloji gösterebilirler. Bu durumda derecelendirme diferansiyasyonun en az olduğu alanlardan yapılmalıdır. Yüksek seviyede mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) adenokarsinoma ve andiferansiye adenokarsinomalar düşük dereceli adenokarsinom davranışı gösterirler. Derecelendirme prognoz ile ilişkili olduğu için önemlidir (23, 62).

**Tablo 8.** Kolorektal adenokarsinomaların histolojik diferansiyasyonlarını derecelendirme (grade) kriterleri (DSÖ 2010)

Kriterler	Kategori	Grade	Tanımlayıcı kategori
Glandüler mimari >%95	İyi diferansiye	1	Düşük
Glandüler mimari %50-95	Orta diferansiye	2	Düşük
Glandüler mimari 0-%49	Az diferansiye	3	Yüksek
Yüksek seviyede MSI	Değişken	Değişken	Düşük

#### 2.4.5.15. Tedavi ve Prognoz

Kolorektal karsinoma için standart tedavi prosedürü cerrahi rezeksiyon olmakla beraber uygulanacak cerrahi rezeksiyonun şekli ve yaygınlığı tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde ilk tercih ileokolektomidir. Distal kolonda, özellikle rektum peritoneal refleksiye distalindeki tümörlerde geleneksel tedavi yaklaşımı abdominoperineal rezeksiyondur. Deneyimli merkezlerde özenle seçilmiş hastalarda sfinkter koruyucu cerrahinin de çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir (18, 63). Kolonun diğer kısımlarındaki karsinomalarda ise klasik olarak anterior rezeksiyon uygulanır. Rezeksiyona tutulum potansiyeli yüksek olan lenf düğümü bölgelerinin disseksiyonu da eklenir. Anastomoz hatlarında lokal nüksler görülebilir. Bu durum operasyon sırasında tümörden dökülen hücrelere bağlı olabilir. Lokal nüksü azaltmak için çeşitli operasyon prosedürleri vardır. Operasyon sonrası bir yıl boyunca yapılacak düzenli endoskopik kontroller, tedavi edilebilecek lokal nükslerin takibi açısından oldukça önemlidir. Preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi için çeşitli merkezlerde halen devam eden çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, postoperatif kemoradyoterapinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu ve nüksü azalttığı bildirilmektedir (18).

Kolorektal karsinoma hastalarında küratif bir rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranlarının %40-60 arasında olduğu bildirilmektedir (18, 23). Cerrahinin başarısız olduğu olguların %90' ında lokal nüksler ve/veya lenf düğümü metastazları görülmekle birlikte nükslerin 2/3' ü ilk 2 yıl içinde, %91'i ise ilk 5 yıl içinde meydana gelmektedir (18, 64). AJCC Kolorektal Çalışma Grubu Konsensus

Konferansı'nda (65), kolorektal karsinoma için prognostik önemi olduğu belirtilmiş faktörler tablo 9' da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Kolorektal karsinoma için prognostik faktörler

Yaş	Cerrahi sınırlar	Lenf düğümü tutulumu ve reaksiyon paterni	DNA ploidi
Cinsiyet	Tümör derinliği	Evre	Hücre proliferasyon indeksi
Lokalizasyon	Tümör histolojik tipi	Grade	Claudin-1 kaybı
Tümör odak sayısı	Asiner morfoloji	İnflamatuar reaksiyon	18q'da allelik kaybı
Lokal yayılım	Nöroendokrin diferansiyasyon	Tümör tomurcuklanması	Fascin
Tümör çapı	Tümör anjiogenezi	Perinöral invazyon	Serum CEA seviyesi
Tümör sınırları	Müsin profili	Rb ve p16INK4A ekspresyonları	TGF-B1 mutasyonları
Obstrüksiyon	Vasküler invazyon	hCG ekspresyonu	KRAS, p53, c-myc durumu
Perforasyon	Perikolik tümör depozitleri	Bcl-2 ekspresyonu	HLA-DR ekspresyonu

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup çalışmaya farklı olgulara ait 20 aberran kript odağı (AKO), 20 tubuler adenomatöz polip (AP) ile 48 kolorektal adenokarsinoma (ACa) olgusu dâhil edildi. Kolorektal adenokarsinoma olgularının rezeksiyon materyallerinde, tümörden uzak normal kolon duvarı alanlarından örneklenmiş 20 ayrı olgunun normal kolon mukoza örnekleri de kontrol grubu (KG) olarak tayin edildi. ACa grubundaki 48 olgunun 27' sinde bölgesel (serozal-perirektal lenf düğümleri) lenf düğümü metastazı mevcut idi. Bu 27 olguya ait metastatik lenf düğümü odakları, ayrı bir grup olarak belirlenen metastatik odak grubunu (Met LAP) meydana getirdi. ACa olguları, tümör invazyon derinliğine göre sınıflandırıldığında; 13 olgu T2, 20 olgu T3 ve 15 olgu T4 kategorilerinde yer aldı. T2 adenokarsinoma olgularından 4' ü Tokat Devlet Hastanesi Patoloji Servisi arşivine kayıtlı olgular idi. Diğer tüm olgular (aberran kript odağı ve adenomatöz polip olguları da dâhil) Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanısı konmuş ve arşivlenmiş olgulardı. Çalışma kapsamındaki tüm olgular 2007-2012 yılları arasında tanısı konmuş olgulardı. Tüm olguların parafin blok ve hazır boyalı kesitleri, tanıların teyidi için tekrar değerlendirildi ve uygun parafin bloklar seçildi. AKO ve AP grubundaki doku örnekleri kolonoskopik biyopsi ile edilmiş örneklerdi. KG' nun normal kolon mukoza örnekleri, ACa grubunun primer tümör doku örnekleri ve Met LAP grubunun metastatik lenf düğümü tümör doku örnekleri rezeksiyon materyallerinden elde edildi. ACa grubunda 26 olgunun tümörü sol kolon, 22 olgununki sağ kolon yerleşimli idi. AP grubunda tüm polipler düşük dereceli displazi gösteren tubuler adenoma histolojisinde idi. AKO olgularında displazinin derecesi de düşük dereceliydi.

#### 3.1. İmmünohistokimyasal Boyama

Tüm olguların seçilen parafin bloklarından 4 mikrometre kalınlığında parafin kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal analiz için kesitler bir gece 37 santigrad derecede etüvde bekletildi. Ardından 60 santigrad derecedeki etüvde 1 saat bekletilerek deparafinizasyon işlemine başlandı. Takiben ksilen ve derecelendirilmiş alkol serisinden geçirilerek deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Antijen geri

kazanma işlemi iki farklı solüsyon kullanıldı. Sitokeratin-7 (CK7), sitokeratin-20 (CK20), ve MUC4 primer antikoları için EDTA, MUC2 ve MUC6 primer antikoları için pH' sı 6 olan sitrat solüsyonu kullanıldı. MUC1 ve MUC5AC primer antikoları için antijen geri kazanma işlemi uygulanmadı. Antijen geri kazanma işlemi mikrodalga fırında ve her biri 5 dakika olan dört aşamada gittikçe azalan enerji uygulanarak gerçekleştirilen kaynatma işlemiyle yapıldı. Endojen peroksit kaynaklı özgül olmayan zemin boyanmasını azaltmak amacıyla kesitlere hidrojen peroksit uygulandı. Takiben boyanma ve sinyal kalitesini arttırmak ve özgül olmayan boyanmayı önlemek için protein blokajı yapıldı. Bu işlem sonrası primer inkübasyon işlemine geçildi. Primer inkübasyonda kullanılan primer antikoların dilüsyon, klon ve diğer özellikleri tablo-10' da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Çalışmada kullanılan primer antikoların özellikleri

Antikor	Dilüsyon	Klon	Marka	Antijen Geri Kazanma	İnkübasyon Süresi
MUC1	1/50	Rabbit Poliklonal	Thermo Scientific	Yok	30 dakika
MUC2	1/50	Mouse monoklonal M53	Thermo Scientific	Sitrat	20 dakika
MUC4	1/200	Mouse monoklonal	Abcam	EDTA	30 dakika
MUC5AC	1/100	Mouse monoklonal 45M1	Thermo Scientific	Yok	30 dakika
MUC6	1/25	Mouse monoklonal CLH5	Thermo Scientific	Sitrat	20 dakika
CK7	1/100	Mouse monoklonal OV-TL 12/30	Thermo Scientific	EDTA	15 dakika
CK20	1/50	Mouse monoklonal Ks20.8	Thermo Scientific	EDTA	20 dakika

Tüm antikoların primer inkübasyonu etüvde 37 santigrad derecede ve önerilen süreler içerisinde gerçekleştirildi. Primer inkübasyon işlemi sonrası biotinle konjuge edilmiş keçi kaynaklı serum (sekonder antikor) ile sekonder inkübasyon işlemine geçildi. Ardından sinyalleri görünür hale getirmek için streptavidin-peroksidaz ve amino-etil-karbazol (AEK) kesitlere uygulandı. Son aşamada Mayer hematoksilen ile kesitler boyandı ve aköz bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. Her bir primer antikor için uygun pozitif ve negatif kontroller kullanıldı. Pozitif kontroller olarak MUC1 için MUC1 pozitif meme invaziv duktal karsinoma, MUC2 için incebarsak mukozası, MUC4 için pankreas parankimi, MUC5AC ve MUC6 için

mide mukozası, CK7 için akciğer parankimi ve CK20 için kolon mukozası doku örnekleri kullanıldı. Negatif kontrol olarak dokular primer antikör yerine fosfat tampon solüsyonu (FTS) ile inkübe edildi.

***İmmünohistokimyasal boyama basamakları;***

1. Dört mikrometre kalınlığında hazırlanmış parafin kesitler 60 santigrad derece sıcaklıktaki etüvde 60 dakika bekletildi.
2. Takiben kesitler, ksilen içeren 3 ayrı şişede her bir şalede 5'er dakika olacak şekilde deparafinizasyon işlemine devam edildi.
3. Kesitler azalan alkol serisinden, sırasıyla %100, %95 ve %80'lik etanol içeren şalelerin her birinde 5'er dakika bekletilerek geçirildi.
4. Kesitler distile su ile yıkandı.
5. MUC2 ve MUC6 uygulanacak kesitler deparafinizasyon işleminden sonra, "antijen geri kazanma" işlemi için sitrat tampon solüsyonu içeren kap içerisine alındı ve mikrodalga fırında 4 kez farklı güçlerde (sırasıyla 750W, 500W, 350W, 350W olacak şekilde) 5'er dakika kaynatıldı. CK7, CK20 ve MUC4 uygulanacak kesitlere ise aynı işlemler sitrat yerine EDTA solüsyonu kullanılarak uygulandı.
6. Kaynatma işleminden sonra, kesitleri içeren kap oda sıcaklığında 20 dakika boyunca soğumaya bırakıldı.
7. Takiben kesitler distile su ile yıkandı.
8. Kesitler kurulandıktan sonra hidrofobik kalem ile dokuların etrafı çizildi.
9. Kesitler fosfat tampon solüsyonu içerisine alındı.
10. Endojen peroksit kaynaklı özgül olmayan zemin boyanmasını azaltmak amacıyla kesitlere 10 dakika süreyle hidrojen peroksit uygulandı.
11. Kesitler FTS içeren 3 ayrı şalede 3 kez yıkandı.
12. Kesitlere özgül olmayan zemin boyanmasını önlemek amacıyla 10 dakika süreyle oda ısısında **ultra V blok** (protein blokajı) uygulaması yapıldı.
13. Takiben kesitlere yıkama yapılmadan sadece lam üzerindeki **ultra V blok** akıtıldı.

14. Kesitlere primer antikor damlatıldı. Primer antikor dokuyu kaplayacak şekilde uygulandı ve primer antikorların prospektüsünde belirtildiği şekilde inkübasyona bırakıldı.
15. İnkübasyondan sonra kesitler FTS ile 3 kez yıkandı.
16. Yıkama sonrası kesitlere **biotinlenmiş keçi kaynaklı polivalan antiserum** damlatılıp 15 dakika 37 santigrad derecede inkübe edildi.
17. Kesitler FTS ile 3 kez yıkandı.
18. Kesitlere **streptavidin peroksidaz solüsyonu** damlatılıp 37 santigrad derecede 15 dakika inkübe edildi.
19. Kesitler FTS ile 3 kez yıkandı.
20. **AEK kromojen** kesitlerin üzerine damlatılıp 37 santigrad derecede 15 dakika inkübasyona bırakıldı. AEK kromojen, kullanımdan 10 dakika önce karanlık ortamda hazırlandı ve uygulama da karanlık ya da loş ışık ortamında gerçekleştirildi.
21. Kesitler distile su ile yıkandı.
22. Kesitlere zemin boyanması için **Mayer hematoksilen** uygulandı. Mayer hematoksilen 1 dakika uygulandı.
23. Kesitler çeşme altında bol su ile yıkandı.
24. Kesitler aköz kapama maddesi ile kapatıldı.

### 3.2. İmmünohistokimyasal Boyaların Değerlendirilmesi

Işık mikroskobu ile incelemede tüm antikorlar için geçerli olmak üzere boyanmanın en optimum olduğu alanlar seçildi ve değerlendirmeler bu alanlarda yapıldı. Tüm antikorlar için yüzeysel mukoza epitel, kript/gland epitel ile tümör hücrelerinin membranöz ve sitoplazmik boyanması anlamlı kabul edildi (Resim 1-7). Değerlendirme boyanma yaygınlığına göre yapıldı. Boyanma şiddeti değerlendirmede ayrıca skorlanmadı. Skorlamada, tablo 11’ de gösterilen semikantitatif derecelendirme şeması kullanıldı. Bu şemadaki skorlama sistemine göre olgular değerlendirilerek skorlandı. Literatürde, müsin ve sitokeratin pozitifliği için eşik değer olarak ekspresyon yaygınlığının farklı değerlerinin kullanıldığı dikkati çekmiştir (2, 3, 5, 7-9, 12, 14, 26). Literatürde sıklıkla %5 veya %30 ekspresyon yaygınlığı düzeylerinin eşik değer olarak kabul edildiği görülmektedir (2,

5, 7-9, 12, 26). Mevcut çalışmada eşik değer olarak hem %5 hem de %30 boyanma yaygınlığı esas alınmış ve analizler birbirinden bağımsız olarak bu iki eşik değer temelinde yapılmıştır.

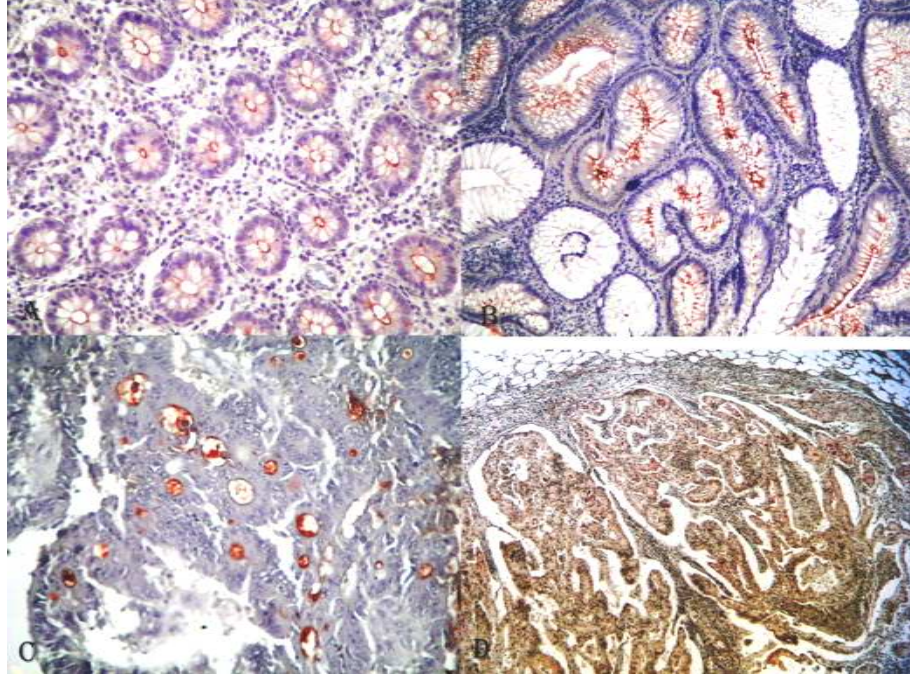
**Tablo 11.** İmmünohistokimyasal boyanmayı değerlendirmek için kullanılan semikantitatif değerlendirme şeması

<b>Boyanma Yaygınlığı</b>	<b>Skor</b>
Boyanma Yok	0
Boyanma <%5	1
Boyanma %5 - %30 arasında	2
Boyanma %30-%60 arasında	3
Boyanma >%60	4

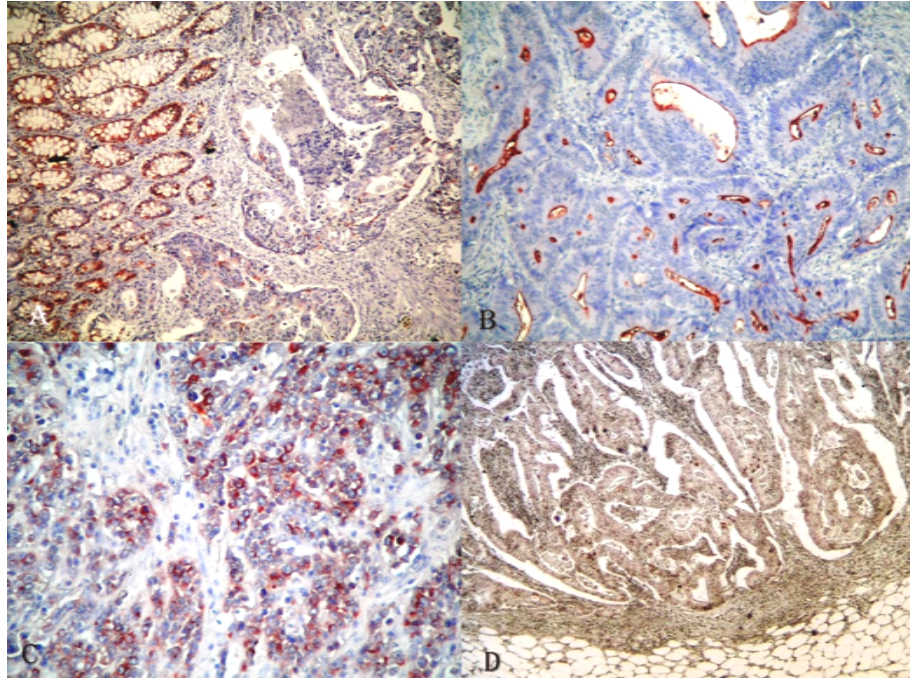
### **3.3. İstatistiksel analiz**

Verilerin analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi (one-way ANOVA), Mann Whitney U-Testi, Bağımsız Gruplarda t Testi ve Ki-kare Testleri kullanıldı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için “one-way ANOVA” testi uygulandı Farkın önemli olduğu durumlarda gruplar ikişer ikişer Post Hoc testlerinden MannWhitney U-Testi ile karşılaştırıldı. Kategorize edilebilir değişkenleri karşılaştırmada Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlam düzeyi olarak  $p \leq 0.05$  için kabul edildi.

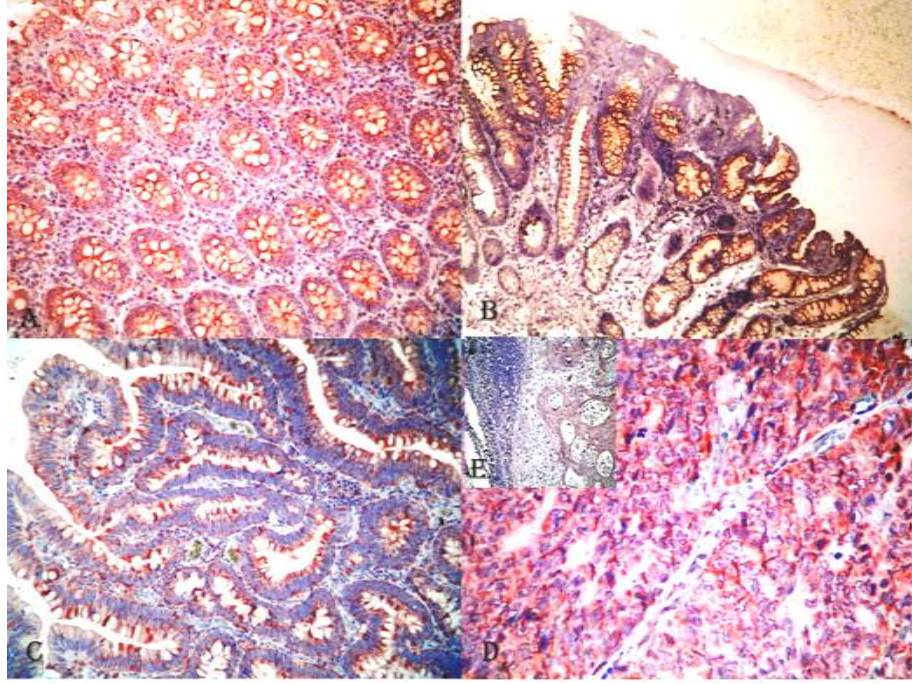




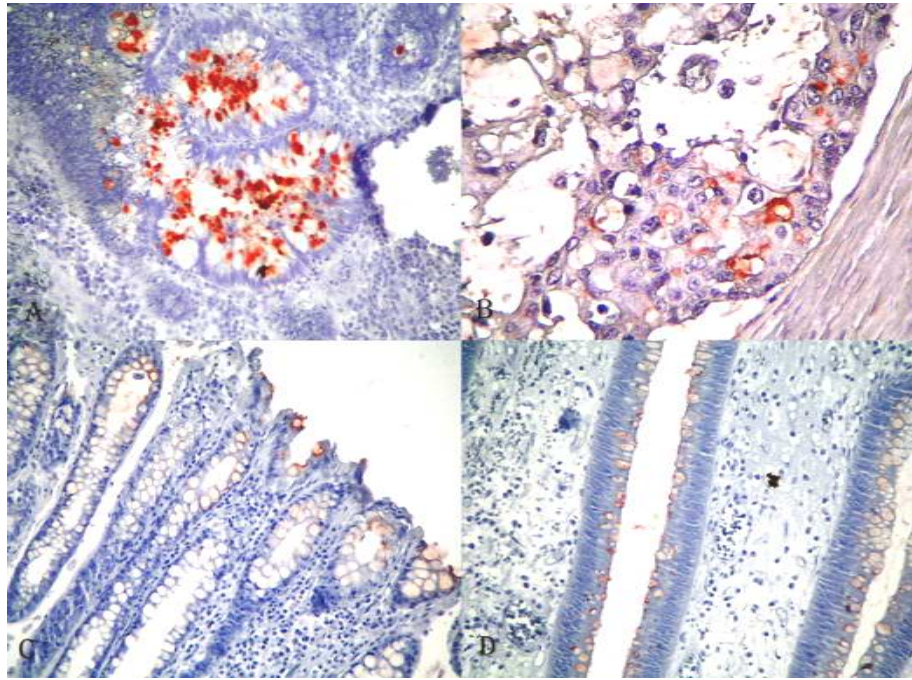
**Resim 1.** Normal kolon mukozası kriptleri (A; AEK, X20) ile adenomatöz polip (B; AEK, X10), primer tümör (C; AEK, X10) ve metastatik tümör odaklarındaki (D; AEK, X5) atipik glandların luminal kenarlarında izlenen MUC1 ekspresyonu.



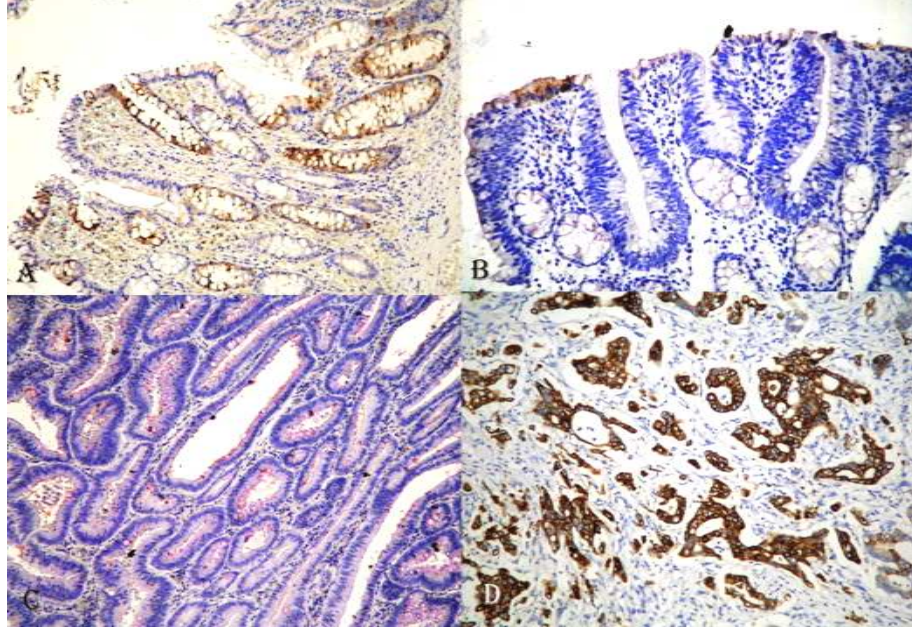
**Resim 2.** Tümörün üzerini örten normal kolon mukozasındaki kriptlerde sitoplazmik (A; AEK, X5), adenomatöz polipteki glandlarda lüminal (B; AEK, X10) , primer tümörde membranöz (C; AEK, X10) ve metastatik odakta sitoplazmik (D; AEK, X5) MUC2 ekspresyonu



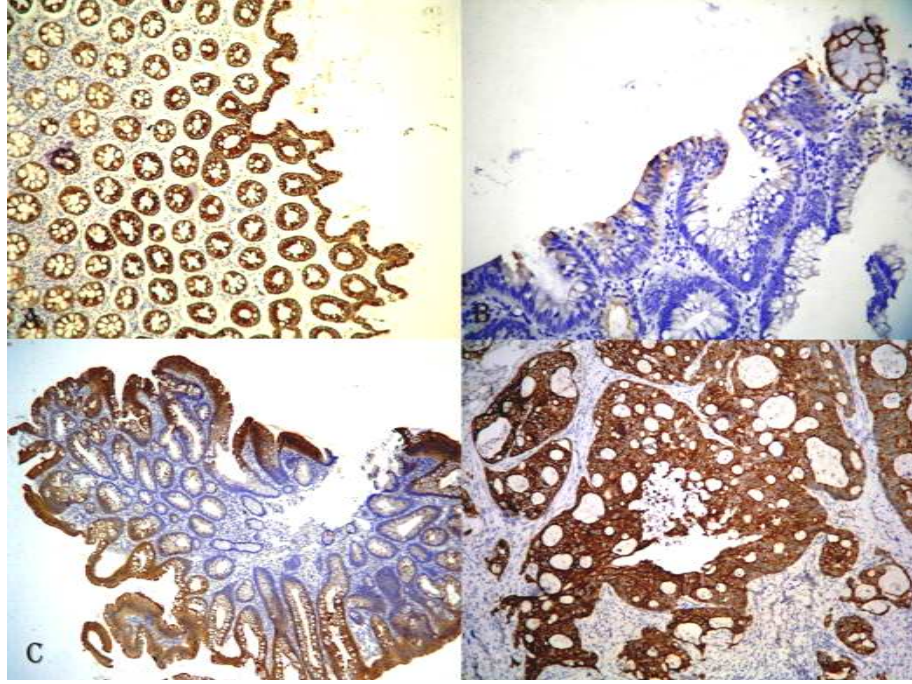
**Resim 3.** Normal kolon mukozası (A), aberran kript odağı (B), adenomatöz polip (C) ve primer-metastatik tümör odaklarında [D ve E (küçük resim)] sitoplazmik/membranöz MUC4 ekspresyonu (AEK, X10).



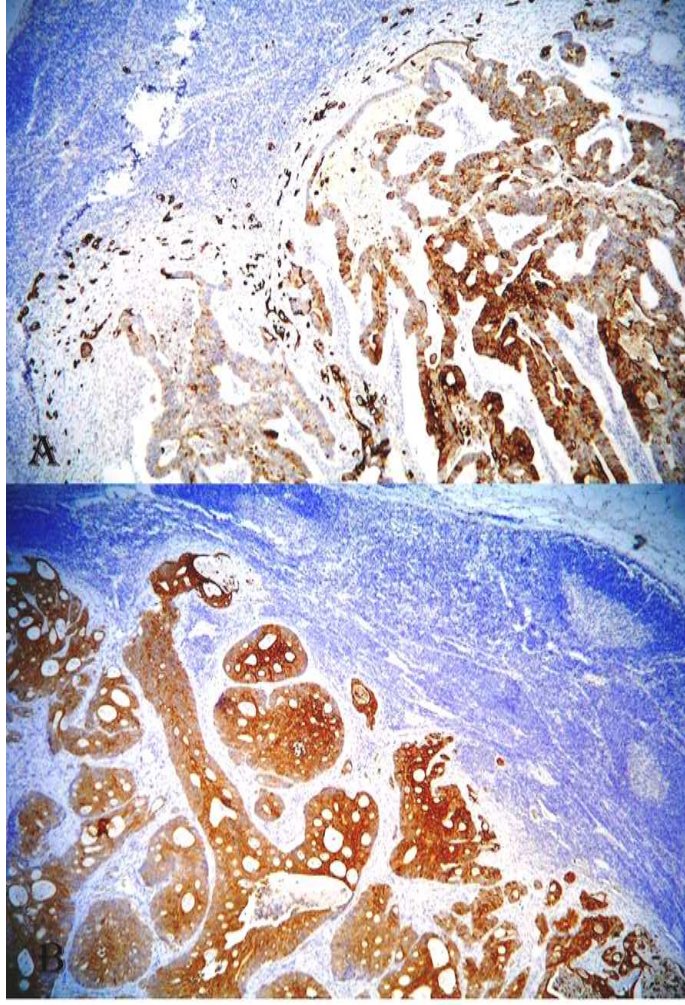
**Resim 4.** Adenomatöz polip (A; AEK, X20) ve adenokarsinomada (B; AEK, X40) sitoplazmik MUC5AC ekspresyonu. Normal kolon mukozasında (C; AEK, X10) ve adenomatöz polipte (D; AEK, X20) membranöz MUC6 ekspresyonu



**Resim 5.** Benign ve malign kript/glandlarda membranöz CK7 ekspresyonu. Normal kolon (A; AEK, X5), Aberran kript odağı (B; AEK, X10), Adenomatöz polip (C; AEK, X10) ve primer adenokarsinoma odağı (D; AEK, X10).



**Resim 6.** Benign ve malign kript/glandlarda membranöz/sitoplazmik CK20 ekspresyonu. Normal kolon (A; AEK, X5), Aberran kript odağı (B; AEK, X10), Adenomatöz polip (C; AEK, X5) ve primer adenokarsinoma odağı (D; AEK, X10).



**Resim 7.** Metastatik lenf düğümü tümör odaklarında sitoplazmik/membranöz CK7 (A; AEK, X5) ve CK20 (B; AEK, X5) ekspresyonu.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Adenokarsinoma Grubu (ACa Grubu) Analizi

ACa grubu 48 olgudan oluşmaktaydı. Grubun yaş ortalaması 66,1 iken yaş aralığı 33-92 idi. 65 yaşından küçük olguların sayısı 26 (%54,2) iken 65 yaş ve üzeri olguların sayısı 22 (%45,8) idi. Çalışma grubunun 27' si erkek (%56,3) iken 21' i (%43,8) kadın idi. Tümör çapı ortalaması 50,1 mm olarak saptandı. Tümör çapı değer aralığı 15-120 mm arasında idi. 40 mm eşik değerine göre olgular sınıflandırıldığında 40 mm' den büyük tümöre sahip olguların sayısı 28 (%58,3) iken 40 mm ve daha küçük boyutlu tümöral lezyon gösteren olguların sayısı 20 (%41,7) idi. Histolojik diferansiyasyon derecesine göre 13 olgu (%27,1); grade I, 29 olgu (%60,4); grade II ve 6 olgu (%12,5); grade III olarak sınıflandı. Tümör invazyon derinliğine göre 13 olgu (%27,1) T2, 20 olgu (%41,7) T3 ve 15 olgu (%31,3) T4 idi. Tümörün lokalizasyonuna göre 26 olgu (%54,2) sol kolon yerleşimli iken 22 olgu (%45,8) sağ kolon yerleşimli idi. Olguların 27' sinde (%56,3) bölgesel lenf düğümü metastazı var iken 21 (%43,8) olguda bölgesel lenf düğümü metastazı saptanmadı (Tablo 12).

Klinikopatolojik verilerin analizinde tümör invazyon derinliğinin tümör lokalizasyonu, ortalama tümör çapı ve lenf düğümü metastaz durumu ile anlamlı ilişkiler gösterdiği saptandı (Tablo 13). Sağ kolon yerleşimli tümörlerin %50' si (11 olgu) T4 tümörler iken sol kolon lokalizasyonlu tümörlerin sadece %15,4' ü (4 olgu) T4 invazyon derinliği göstermekteydi ( $\chi^2=7,555$ ,  $p=0,023$ ) (Grafik 1). Tümör invazyon derinliği ile kategorize edilmiş tümör çapı arasında ilişki saptanmazken ( $\chi^2=3,524$ ,  $p=0,172$ ), tümör invazyon derinliğine göre tümör çapı ortalamaları arasındaki fark önemli idi ( $\chi^2=8,342$ ,  $p=0,015$ ) (Tablo 13). T4' de tümör ortalama çapı 64,67 mm iken, T3 ve T2' de sırasıyla 47,5 ve 37,31 mm idi. İstatistiksel anlamlı fark T2 ve T4' ün tümör ortalama çapları arasında idi ( $z=-2,621$ ,  $p=0,008$ ) (Grafik 2). Tümör invazyon derinliği bölgesel lenf düğümü metastazı ile de anlamlı ilişkiye sahipti ( $\chi^2=22,634$ ,  $p=0,0001$ ). T2' deki olguların %15,4' ü (2 olgu) lenf düğümü metastazına sahip iken T3' deki olguların %95' inde (19 olgu), T4 olgularının ise %40' ında (6 olgu) lenf düğümü metastazı mevcut idi (Grafik 3).

Tümör lokalizasyonu, istatistiksel anlam ortaya çıkmamakla beraber, tümör boyutu ile ilişkiliydi. Sağ kolon yerleşimli olguların %72,7' sinin (16 olgu) tümör çapı 40 mm' den daha büyük iken sol kolon yerleşimli olguların ise %46,2' sinin (12 olgu) tümör çapı bu değerin üstünde idi ( $\chi^2=3,462$ ,  $p=0,063$ ).

ACa grubunda müsin ekspresyonu analiz edildiğinde, MUC1, MUC2 ve MUC4 ile sırasıyla 13 (%27,1), 13(%27,1) ve 7(%14,6) olguda pozitiflik görüldüğü saptanırken MUC5AC ve MUC6 ile hiçbir olguda pozitif kabul edilecek düzeyde ekspresyon görülmedi. MUC5AC ile skor 1 ve skor 2 düzeylerinde ekspresyon gösteren üçer olgu toplamda 6 olgu (%12,6) mevcut idi. MUC6 ile de skor 1 ve skor 2 düzeylerinde ekspresyon gösteren ikişer olgu, toplamda 4 olgu (%8,4) mevcut idi (Tablo 12).

CK7 ile ACa grubunda sadece 2 olgu (%4,2) pozitif iken, CK20 ile 25 olgu (%52,1) pozitif idi. CK7 ile 39 olguda skor 0 iken skor 1 ve skor 2 düzeydeki ekspresyon gösteren olguların sayısı sırasıyla 4 (%8,3) ve 3 (%6,3) idi. CK20 ile skor 0 olan olgu sayısı 5 (%10,4) iken skor 1 ve skor 2 olan olguların sayısı sırasıyla 4 (%8,3) ve 13 (%27,1) idi. CK20 analizinde 1 olgu teknik nedenlerden dolayı analiz dışında kaldığından CK20 analizleri 47 olgu üzerinden gerçekleştirildi (Tablo 12).

Cinsiyete göre parametreler analiz edildiğinde cinsiyetin CK20 pozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiği saptandı. Erkek olguların %38,5' i (10 olgu) CK20 için pozitif iken kadın olguların %71,4' ünde (15 olgu) CK20 pozitifliği saptandı. Fark anlamlı idi ( $\chi^2=5,071$ ,  $p=0,024$ ) (Tablo 14).

Tümör lokalizasyonu ile MUC1 ve MUC2 pozitiflikleri arasında anlamlı ilişki dikkati çekmekteydi (Tablo 14). Pozitiflik için eşik değerin %30 olarak kabul edildiği analizlerde sol kolon yerleşimli tümörlerin %15,4' ü (4 olgu) MUC1 için pozitif iken sağ kolon yerleşimli tümörlerin %40,9' u (9 olgu) MUC1 için pozitif idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $\chi^2=3,931$ ,  $p=0,047$ ). Benzer bir ilişki MUC2 pozitifliği ile de saptandı. Sol kolon lokalizasyonu gösteren tümörlerin %11,5' inde (3 olgu) MUC2 pozitifliği mevcut iken sağ kolon yerleşimli tümörlerin %45,5' inde (10 olgu) MUC2 pozitifliği saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=6,941$ ,  $p=0,008$ ).

Tümör invazyon derinliği, MUC2 pozitifliği ile anlamlı ilişki göstermekte idi. T4 olguların %53,3' ü (8 olgu) MUC2 pozitifliği gösterirken T3 ve T2' de bu oran sırasıyla %10 (2 olgu) ve %23,1 (3 olgu) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $\chi^2=8,296$ ,  $p=0,016$ ) (Tablo 14).

MUC1ve MUC2' nin birlikte ekspresyon durumu klinikopatolojik parametreler ile analiz edildiğinde anlamlı sonuçlara ulaşıldı. Pozitiflik için eşik değerin %30 olarak kabul edildiği analizde MUC1/MUC2 ekspresyon durumu tümör invazyon derinliği ve tümör lokalizasyonu ile anlamlı ilişki göstermekteydi (Tablo 15). MUC1+/MUC2+ immünprofil T4 olguların %83,3' ünde (5 olgu) görülür iken diğer immünprofiller MUC1+/MUC2-, MUC1-/MUC2+ ve MUC1-/MUC2- T4 olguların sırasıyla 0, %42,9 ve %25' inde saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $\chi^2=14,144$ ,  $p=0,028$ ). MUC1+/MUC2+ immünprofili tümör lokalizasyonu ile de anlamlı ilişki gösterdi. MUC1+/MUC2+ immünprofile sahip olguların tamamı (6 olgu) sağ kolon lokalizasyonlu iken diğer immünprofilleri (MUC1+/MUC2-, MUC1-/MUC2+ ve MUC1-/MUC2-) gösteren olguların sırasıyla %57,1, %42,9 ve %67,9' u sağ kolon yerleşimliydi ( $\chi^2=9,59$ ,  $p=0,022$ ). MUC1-/MUC2- immünprofili gösteren olgular da ağırlıklı olarak sağ kolon lokalizasyonlu idi (Tablo 15).

Tümör invazyon derinliğine göre MUC5AC ve MUC6 ekspresyonlarını analiz ettiğimizde istatistiksel anlamı olmamakla beraber skor 2 düzeyinde ekspresyonların T4 olgularında görüldüğü dikkati çekmekte idi. Eşik değerin %30 kabul edildiği bu analizde MUC5AC ve MUC6 için pozitif olgu mevcut değildi (Tablo 14). Analiz, ekspresyon skoru üzerinden yapıldığında MUC5AC ile T3 olgularının hiçbirinde ekspresyon görülmez iken (skor 0) T2' de sadece 2 olguda (%15,4) ekspresyon saptandı. Bunların biri skor 1 değeri de skor 2 düzeyinde ekspresyon göstermekteydi. T4' de ise toplam 4 olguda (%26,6) MUC5AC ekspresyonu mevcut idi. Bunların 2' si skor 1 iken diğer 2' si de skor 2 düzeyinde ekspresyon göstermekteydi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $\chi^2=7,610$ ,  $p=0,107$ ). Benzer bir durum MUC6 ekspresyonu ile de söz konusu idi. T2 ve T3' de birer olgu (sırasıyla %7,7 ve %5) skor 1 düzeyinde ekspresyon gösterirken T4' de 2 olgu (%13,3) skor 2 düzeyinde ekspresyon göstermekte idi ( $\chi^2=6,310$ ,  $p=0,177$ ).

Müsin ekspresyon skorlarının pozitif ve negatif olarak sınıflandırmasında pozitiflik için eşik değeri %5' e çektiğimizde yani skor 2 düzeyindeki ekspresyonları da pozitif olarak kabul ettiğimizde MUC2 ve MUC6 ekspresyonları ile tümör invazyon derinliği arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı sınıra yaklaşmaktaydı. Buna göre T2 ve T3 olguların hiçbirinde MUC6 pozitifliği saptanmazken T4 olguların %13,3' ü (2 olgu) MUC6 için pozitif idi ( $x^2=4,847$ ,  $p=0,089$ ). MUC2 analizinde ise T2' deki 5 olgu (%38,5) ve T3' deki 6 olgu (%30) MUC2 için pozitif iken T4' de 10 olgu (%66,7) MUC2 için pozitif idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı sınıra yakındı ( $x^2=4,937$ ,  $p=0,085$ ) (Tablo 16).

Eşik değerin %5 kabul edilmesi ile MUC6 ekspresyonunun anlamlı ilişkiye ulaştığı bir diğer parametre ortalama tümör çapı idi. Burada MUC6 için negatif olan 46 olgunun ortalama tümör çapı 48,8 mm iken MUC6 için pozitif olan 2 olgunun ortalama tümör çapı 80 mm idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $t=2,016$ ,  $p=0,05$ ) ancak bu analize göre MUC6 pozitif grupta sadece 2 olgu yer almakta idi (Tablo 16).

Eşik değerin %5' e çekilmesi ile yapılan analizlerde, tümör invazyon derinliği ile anlamlı ilişki gösteren bir diğer parametre CK20 ekspresyonu idi. T2 ve T3' deki olguların sırasıyla %92,3 ve %90' nı CK20 için pozitif iken T4' de bu oran %57,1' e düştü. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $x^2=6,732$ ,  $p=0,035$ ) (Tablo 16).

Eşik değerin %5 olarak kabul edildiği analizlerde CK20 ekspresyonu histolojik diferansiyasyon derecesi ile de anlamlı ilişkiye ulaşmaktaydı. Grade I ve grade II olguların sırasıyla %84,6 (11 olgu) ve %89,3' ü (25 olgu) CK20 için pozitif iken grade III olguların %66,7' si (4 olgu) CK20 için negatif idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $x^2=8,039$ ,  $p=0,018$ ) (Tablo 16).

Metastaz durumunun analizlerinde, metastazın MUC4 pozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiği saptandı. Bölgesel lenf düğümü metastazı olmayan olguların %28,6' sı (6 olgu) MUC4 için pozitif iken metastaz olan olgularda bu oran %3,7 (1 olgu) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,034$ ) (Tablo 14).



#### 4.2. Adenomatöz Polip (AP) Grubu Analizi

AP grubu analiz edildiğinde yaş ortalaması 58, 3 idi. Yaş aralığı 39 ila 81 arasında değişmekteydi. Ortalama polip çapı 7,6 mm, değer aralığı 3-18 mm arasında idi. Polip çapının, 5 mm eşik değer kabul edildiğinde, 9' u (%45) 5 mm' den küçük, 11' inin (%55) 5 mm ve daha büyük çapa sahip olduğu saptandı. Cinsiyet dağılımında olguların 11' i (%55) erkek, 9' u (%45) kadın idi (Tablo 17).

Müsin ve sitokeratin ekspresyon skorları, %30 eşik değerine göre pozitif ve negatif olarak sınıflandırıldığında aşağıdaki pozitiflik oranları elde edildi (Tablo 17);

MUC1 3 olguda (%15), MUC2 10 olguda (%50), MUC4 2 olguda (%10), MUC5AC 2 olguda (%10), MUC6 sadece 1 olguda (%5) pozitif idi. CK7 hiçbir olguda pozitif değildi. Sadece 7 olguda (%35) skor 1 düzeyinde ekspresyon gözlemlendi. İki olgu teknik nedenlerden dolayı analiz dışında kaldı. CK20 5 olguda (%25) pozitif iken 2 olgu teknik nedenlerden dolayı analiz dışında kaldı.

Eşik değer %5 olarak baz alındığında ise şu sonuçlar elde edildi;

MUC1 7 olguda (%35), MUC2 16 olguda (%80), MUC4 15 olguda (%75), MUC5AC 8 olguda (%40) ve MUC6 4 olguda (%20) pozitif olarak saptandı. CK7 ile hiçbir olgu pozitif değil iken CK20 ile 14 olgu (%70) pozitif idi.

Polip çapının 5 mm eşik değere göre müsin ve sitokeratin pozitifliği ile ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi (Tablo 18 ve 19).

#### 4.3. Gruplar Arası Müsin Ekspresyon Profili Analizi

Müsin ekspresyonlarının gruplar arasında [KG, AKO, AP, ACa (T2, T3, T4) ve Met LAP] olası ilişkilerini analiz etmek için eşik değer %30 kabul edildiğinde şu sonuçlara ulaşıldı (Tablo 20);

MUC1 için gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişkiye ulaşılmadı ( $\chi^2=8,386$ ,  $p=0,078$ ). KG ve AKO gruplarında olguların %95' i (19 olgu) MUC1 için negatif iken AP grubunda 3 olgu (%15), ACa grubunda ise 13 olgu (%27,1) MUC1 için pozitif idi. Met LAP grubunda ise sadece 3 olgu (%12) MUC1 pozitif idi.

MUC2 ekspresyonu için ise istatistiksel anlamlı ilişki mevcut idi ( $\chi^2=12,414$ ,  $p=0,015$ ). AP ve ACa grubunda sırasıyla olguların %50 (10 olgu) ve %27,1' i (13 olgu) MUC2 için pozitif iken AKO ve KG' da pozitiflik oranları sırasıyla %20 (4 olgu) ve %5 (1 olgu) idi. Met LAP grubunda sadece 4 olgu (%16,7) MUC2 pozitif sonuç gösterdi.

MUC4 ekspresyonu analizi istatistiksel anlamlı bir sonuç göstermedi ( $\chi^2=2,390$   $p=0,665$ ). MUC4 pozitifliği en büyük oranda KG' da %25 (5 olgu) oranında görülürken diğer gruplarda buna yakın değerlerde MUC4 pozitifliğine ulaşıldı. AKO, AP, ACa ve Met LAP grupları için sırasıyla 2 olgu (%10), 2 olgu (%10), 7 olgu (%14,6) ve 4 olgu (%16,7) MUC4 için pozitif idi.

MUC5AC için AP grubu hariç diğer tüm gruplarda pozitif sonuç görülmedi. AP grubunda ise sadece 2 olgu(%10) MUC5AC için pozitif idi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=11,473$ ,  $p=0,022$ ). MUC5AC pozitifliği için eşik değer %5' e çekildiğinde ise istatistiksel anlam güçlenmekte idi. Bu durumda, KG' da pozitiflik yine görülmez iken AKO ve AP grubu sırasıyla %15 (3 olgu) ve %40 (8 olgu) oranlarında MUC5AC için pozitif idi. ACa ve Met LAP gruplarında sırasıyla 3 olgu (%6,3) ve 1 olguda (%4) pozitiflik saptandı ( $\chi^2=21,844$ ,  $p=0,0001$ ).

MUC6 için de benzer bir sonuç elde edilmekle beraber istatistiksel anlama ulaşılmadı ( $\chi^2=5,643$ ,  $p=0,227$ ). MUC6 analizinde sadece AP grubunda ve sadece 1 olguda (%5) pozitiflik saptandı.

Eşik değerinin %5 kabul edilmesi durumunda ise elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibiydi (Tablo 21);

MUC1 pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı ilişki saptandı. KG ve ACa grubunda MUC1 pozitifliği sırasıyla %55 ve %52,1 oranlarında iken AKO grubunda %10 idi ( $\chi^2=15,246$   $p=0,004$ ).

MUC2 pozitifliği de gruplar arasında anlamlı ilişki gösterdi. AP grubunda pozitiflik oranı %80 iken Met LAP grubunda pozitiflik oranı %25' e düşmekte idi. Diğer gruplarda ise yaklaşık aynı seviyelerde, %40-50 düzeylerinde MUC2 pozitiflik oranları saptandı ( $\chi^2=13,716$   $p=0,008$ ).

MUC4 pozitifliği de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekte idi. KG, AKO ve AP gruplarında MUC4 pozitifliği sırasıyla %60, %50 ve %75 seviyelerinde iken ACa ve Met LAP gruplarında bu oran %29,2 ve %33,3'e düşmekteydi ( $\chi^2=15,489$  p=0,004).

MUC5AC ekspresyonu KG' da görülmez iken AP grubunda çok daha yüksek bir oranda (%40) olmak üzere MUC5AC pozitifliği ortaya çıktı. AKO ve ACa grubunda MUC5AC pozitiflik oranı sırasıyla %15 ve %6,3 idi ( $\chi^2=21,844$  p=0,0001).

MUC6 pozitifliği açısından fark izlenmedi. AP grubunda MUC6 pozitifliği %20 iken ACA ve Met LAP gruplarında sırasıyla %4,2 ve %4 idi. AKO grubunda pozitiflik görülmez iken KG' da %5 oranında MUC6 pozitifliği saptandı ( $\chi^2=8,580$  p=0,072).

#### 4.4. Gruplar Arası CK7 ve CK20 Ekspresyon Profili Analizi

CK7 ekspresyonu tüm çalışma grubunda sadece 4 olguda (%3,1) gözlemlendi. Bu 4 olgunun gruplara dağılımı ise AKO; 1 olgu (%5), Met LAP; 1 olgu (%4,3) ve ACa; 2 olgu (%4,2) şeklindeydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $\chi^2=1,757$ , p=0,780) (Tablo 22). ACa grubu kendi içinde tümör invazyon derinliğine göre analiz edildiğinde T2' de 1 olgu (%7,7) ve T3' de de 1 olgu (%5) CK7 için pozitif idi. Fark anlamlı değildi ( $\chi^2=1,636$ , p=0,441) (Tablo 14).

Eşik değer %5 kabul edildiğinde de CK7 pozitifliği için gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ( $\chi^2=2,371$ , p=0,668) (Tablo 23). Yine %5 eşik değere göre ACa grubunda tümör invazyon derinliğine göre CK7 pozitifliği analizinde de istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $\chi^2=2,744$ , p=0,254) (Tablo 16)

CK20 ekspresyonu gruplar arasında anlamlı ilişki gösterdi ( $\chi^2=27,695$ , p=0,0001) (Tablo 22). CK20 pozitifliği en yüksek KG' da saptandı. KG' da 16 olgu (%80) CK20 için pozitif iken ACa grubunda 25 olgu (%53,2), Met LAP grubunda 14 olgu (%63,6) CK20 için pozitif idi. Bu oran, AP grubunda %27,8 (5 olgu) iken en düşük oran %5,3 (1 olgu) ile AKO grubunda saptandı. ACa grubu kendi içinde analiz edildiğinde ise istatistiksel anlam saptanmadı ( $\chi^2=4,336$ , p=0,114) (Tablo 14). T3

olguların %70' i (14 olgu) CK20 için pozitifken, T2' deki olguların %46,2' si (6 olgu), T4' deki olguların %35,7' si (5 olgu) CK20 için pozitif idi.

CK20 pozitifliği için eşik değeri %5' e çekildiğinde gruplar arasındaki ilişki daha da kuvvetli hale geldi ( $\chi^2=42,266$ ,  $p=0,0001$ ). KG' da olguların tamamı CK20 için pozitif sonuç verirken AKO (%5,3), AP (%27,8), ACA (%53,2) ve Met LAP (%63,6) gruplarında pozitiflik oranı daha düşük ancak devamlı bir artış eğilimindeydi (Tablo 23). Bu eşik değere göre CK20 pozitifliği ile tümör invazyon derinliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki ortaya çıkmaktaydı. Bu durumda T2 ve T3' deki olguların sırasıyla %92,3' ü (12 olgu) ve %90' ı (18 olgu) CK20 için pozitif sonuç verir iken T4' deki olguların sadece %57,1' i (8 olgu) CK20 için pozitif olmaktadır ( $\chi^2=6,732$ ,  $p=0,035$ ) (Tablo 16).

**Tablo 12.** Aca grubunun klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik parametreler	Frekans / (%)	Olgu Sayısı
<b>Yaş</b>		
<i>Yaş Ortalaması</i>	66,1 (33-92)	
≤65	22 (%45,8)	48 (%100)
>65	26 (%54,2)	
<b>Cinsiyet</b>		
<i>Erkek</i>	27 (%56,3)	48 (%100)
<i>Kadın</i>	21 (%43,8)	
<b>Tümör Çapı</b>		
<i>Ortalama Tümör Çapı (mm)</i>	50,1 (15-120)	
≤40 mm	20 (%41,7)	48 (%100)
>40 mm	28 (%58,3)	
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>		
<i>Sağ Kolon</i>	22 (%45,8)	48 (%100)
<i>Sol Kolon</i>	26 (%54,2)	
<b>Grade</b>		
<i>Grade I</i>	13 (%27,1)	48 (%100)
<i>Grade II</i>	29 (%60,4)	
<i>Grade III</i>	6 (%12,5)	
<b>Evre</b>		
<i>T2</i>	13 (%27,1)	48 (%100)
<i>T3</i>	20 (%41,7)	
<i>T4</i>	15 (%31,3)	
<b>Serozal Lenf Düğümü</b>		
<b>Metastazi</b>	27 (%56,3)	48 (%100)
<i>Var</i>	21 (%43,8)	
<i>Yok</i>		
MUC1 (+)	13 (%27,1)	48 (%100)
MUC1 (-)	35 (%72,9)	
MUC2 (+)	13 (%27,1)	48 (%100)
MUC2 (-)	35 (%72,9)	
MUC4 (+)	7 (%14,6)	48 (%100)
MUC4 (-)	41 (%85,4)	
MUC5AC (+)	0	48 (%100)
MUC5AC (-)	48 (%100)	
MUC6 (+)	0	48 (%100)
MUC6 (-)	48 (%100)	
CK7 (+)	2 (%4,2)	48 (%100)
CK7 (-)	46 (%95,8)	
CK20 (+)	25 (%52,1)	
CK20 (-)	22 (%45,8)	48 (%100)
<b>Analiz Dışı</b>	1 (%2,1)	

**Tablo 13.** ACa grubunda tümör lokalizasyonu, çapı ve lenf düğümü metastazı durumunun tümör invazyon derinliğine göre analizi

	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Lokalizasyon</b>				
<b>Sağ</b>	3(% 13,6)	8(% 36,4)	11(% 50)	$\chi^2=7,555, p=0,023$
<b>Sol</b>	10(% 38,5)	12(% 46,2)	4(% 15,4)	
<b>Ortalama Çap (mm)</b>	37,31	47,5	64,67	$\chi^2=8,342, p=0,015$
<b>Metastatik LAP</b>				
<b>Var</b>	2(% 15,4)	19(% 95)	6(% 40)	$\chi^2=22,634, p=0,0001$
<b>Yok</b>	11(% 84,6)	1(% 5)	9(% 60)	









**Tablo 17.** AP grubunda klinikopatolojik parametreler, msin ve CK7/20 profili

<b>ADENOMATZ POLİP GRUBU (n=20)</b>	
<b>Orta yaş</b>	58,3 (39-81)
<b>Cinsiyet</b>	
<b>Erkek</b>	11 (%55)
<b>Kadın</b>	9 (%45)
<b>Ortalama ap (mm)</b>	7,6 (3-18)
<b>ap</b>	
<b>≥ 5 mm</b>	11 (%55)
<b>&lt; 5 mm</b>	9 (%45)
<b>MUC1 (+)</b>	3 (%15)
<b>MUC1 (-)</b>	17 (%85)
<b>MUC2 (+)</b>	10 (%50)
<b>MUC2 (-)</b>	10 (%50)
<b>1MUC4 (+)</b>	2 (%10)
<b>MUC4 (-)</b>	18 (%90)
<b>MUC5AC (+)</b>	2 (%10)
<b>MUC5AC (-)</b>	18 (%90)
<b>MUC6 (+)</b>	1 (%5)
<b>MUC6 (-)</b>	19 (%95)
<b>CK7 (+)</b>	0
<b>CK7 (-)</b>	18 (%90)
<b>Analiz dışı</b>	2 (%10)
<b>CK20 (+)</b>	5 (%25)
<b>CK20 (-)</b>	13 (%65)
<b>Analiz dışı</b>	2 (%10)







## 5. TARTIŞMA

Müsinler mukozal yüzeyleri kaplayan müköz visköz jelin majör komponentleri olup yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Bugüne kadar tanımlanmış 20' ye yakın müsin geni mevcuttur; MUC1, MUC2, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8, MUC9, MUC11, MUC12, MUC13, MUC14, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20 (1, 4, 66), Müsinler sekrete edilen ve membran bağlı olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Transmembranik müsinler grubuna MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11, MUC12 ve MUC17 dâhil iken sekrete edilen müsinler grubuna MUC2, MUC5AC, MUC5B ve MUC6 girmektedir. MUC7, MUC8, MUC9, MUC13, MUC15 ve MUC16 ise her iki grubun dışındadır (4,66). Kolorektal mukoza normalde MUC1, MUC2, MUC3 ve MUC4 eksprese eder. Bunların içinde özellikle baskın olanı MUC2' dir. Normal kolorektal epitelde MUC1 nadir olarak eksprese edilirken MUC2 kolumnar epitel ve goblet hücrelerinin sitoplazmalarında aşırı miktarda ekspresyona uğrar (67, 68, 69, 70). Kolorektal karsinogenezde müsin ekspresyon profilleri araştırma konusu olup müsin profilindeki değişimin kolorektal karsinogenezde önemli bir role sahip olduğu ve prognoz açısından belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle MUC1 ve MUC2 ekspresyonlarının kolorektal karsinogenezde anlamlı değişikliğe uğradığı görülmektedir. Normal kolon mukozasında MUC1 ekspresyonu görülmez iken MUC2 ekspresyonu kolon mukozasında yaygın olarak mevcuttur. Kolorektal karsinomalarda MUC1 ekspresyonunda artış görülürken MUC2 ekspresyonunda azalma dikkat çekicidir (5, 70, 71). Ayrıca insan tümörlerinde MUC1 ekspresyonu olumsuz prognostik gösterge iken MUC2 ekspresyon artışı daha uygun prognoza işaret etmektedir (72-77). Kolorektal karsinomalarda da MUC1 ekspresyonu ileri evre ve progresyon ile ilişkili iken MUC2 ekspresyonu kaybı metastatik hastalık ile ilişkili bulunmuştur (5, 78, 79) Bununla beraber kolorektal tümörlerde değişken MUC1 ve MUC2 ekspresyon düzeyleri literatürde yer almaktadır. Sylvester ve ark' nın çalışmasında normal kolon mukozasına göre karsinoma grubunda MUC2 ekspresyonu azalmaktadır (80). Bir başka çalışmada ise kolorektal karsinoma grubunda MUC1 ekspresyonu olguların yalnızca %40' ında saptanırken MUC2 ekspresyonu tüm olgularda izlenmektedir (81). Li ve ark' nın çalışmasında (5) ise

MUC1 ekspresyonu kolorektal karsinoma olgularının %24'ünde, MUC2 ekspresyonu ise %38'inde saptandı. Aynı çalışmada düşük ve orta dereceli displazi gösteren adenoma olgularında MUC1 ekspresyonu görülmez iken yüksek dereceli displazili adenoma olgularının %4'ünde MUC1 ekspresyonunun saptandığı, MUC2 ekspresyonunun ise displazi derecesi artarken azaldığı bildirildi. Li ve ark hafif, orta ve şiddetli displazi gösteren adenomalarda MUC2 pozitifliğinin sırasıyla %72, %45 ve %47 olduğunu rapor ettiler. Perçinel ve ark'ın çalışmasında da benzer sonuçlar rapor edildi (1). Normal mukozada yaygın MUC2 ekspresyonunun aksine MUC1 ekspresyonu saptamayan Perçinel ve ark, MUC1 ekspresyonunun adenoma-karsinoma sekansı boyunca arttığını buna karşın MUC2 ekspresyonunun tüm sekansta yüksek değerlerde izlendiğini ancak karsinoma grubunda hafif bir düşme olduğunu rapor ettiler. Ajioka ve ark'ın çalışmasında da düşük dereceli displazi gösteren adenomalarda MUC2 ekspresyonunun daha yüksek olduğu buna karşın MUC1'in yüksek dereceli displazide artış gösterdiği bildirildi (83). MUC2 ekspresyonunun genel olarak müsinöz karsinomalarda (kolon, pankreas, meme ve over) arttığı buna karşın kolorektal nonmüsinöz karsinomalarda azaldığı ortaya konmuştur (42, 83, 84).

Tam olarak sekanslanmış olan MUC1 geni kromozom 1q21-24 üzerinde kodlanmakta olup kolumnar hücrelerin apikal membranı boyunca eksprese edilen nonsekretuar membrana bağlı (transmembran) bir glikoproteini kodlar. Çeşitli karsinomalarda MUC1 geni upregülasyona uğrar (1). MUC1'in kolorektal karsinogenez ve olumsuz prognozla ilişkisinin mekanizmaları olarak ileri sürülen fonksiyonları şöyledir; a)-hücre adezyonuna karşı anti-adeziv etkinlik, b)-neoplastik hücrelere karşı sitotoksik lenfositlerin inhibisyonu, c)-neoplastik hücreler ile ekstrasellüler matriks integrinleri arasındaki adezyonun inhibisyonu ve d)-T hücre proliferasyonunun inhibisyonu (5). MUC1 ekspresyon artışının şiddetli displazi ve adenokarsinomada görülmesi ve şiddetli displaziye göre karsinomada daha da şiddetlenmesi adenoma-karsinoma sekansında MUC1 ekspresyon artışının şiddetli displaziden karsinoma geçiş aşamasında yani geç fazda ortaya çıktığının göstergesidir. Bu görüş birçok çalışmanın sonucu ile desteklenmektedir (5, 85-87). Hao ve ark adenomalarda azalmış kaderin/katenin kompleksi ekspresyonunun artan displazi derecesi ile ilişkili olduğunu ve karsinomalarda bu ilişkinin daha da

kuvvetlendiğini rapor ettiler (88). MUC1' in E-kaderin/  $\beta$ -catenin aracılı hücre-hücre adezyonunu inhibe ederek kolorektal karsinogenez, tümör progresyonu ve agresifliği ile ilişkisine dikkati çeken çalışmalar mevcuttur (89, 90). Jang ve ark.'ın metastatik ve non-metastatik kolorektal karsinomaların MUC-1 ekspresyonu açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, tümör invazyon derinliği ile MUC1 ekspresyonunun pozitif korelasyon gösterdiği ve ayrıca metastatik olguların primer tümörlerinde MUC1 ekspresyonunun metastaz saptanmayan olguların primer tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek değerde olduğu bildirilmiştir (91). Jang ve ark' nın çalışmasında dikkati çeken bir diğer bulgu da MUC1 pozitifliğinin özellikle sağ kolon yerleşimli tümörlerde daha yüksek bir oranda görülmesidir. Yine sağ kolon karsinomalarında lenf düğümü metastazları daha sık olarak saptanmıştır. Jang ve ark sağ kolon karsinomalarında MUC1 ekspresyon artışının, tümör hücrelerinin konak immün yanıtından korunmasını sağlayarak daha sık lenf düğümü metastazı göstermelerinin temelini oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (91).

Mevcut çalışmada MUC1 için KG ile AKO gruplarının her ikisi de %95 oranında negatif idi. AP grubunda %15, ACa grubunda ise %27 MUC1 pozitifliği saptandı. Met LAP grubunda ise MUC1 pozitiflik oranı %12 idi. Gruplar arasında MUC1 pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark ( $\chi^2=8,386$ ,  $p=0,078$ ) mevcut olmamakla beraber elde ettiğimiz p değeri, anlamlı kabul edilen 0,05 değerine yakın idi (Grafik 4). Eşik değerin %5' e çekilmesi ile gruplar arasındaki MUC1 pozitifliği açısından izlenen fark belirginleşmekte ve istatistiksel anlam kazanmakta idi ( $\chi^2=15,246$ ,  $p=0,004$ ). Bu durumda KG' da MUC1 pozitifliği %55' e çıkarken AKO grubunda %10' a inmekte, AP ve ACa gruplarında sırasıyla %35 ve %52 düzeylerinde izlenmekte idi (Grafik 5). Analizlerimizden adenoma-karsinoma sekansı boyunca, literatür verileri ile de uyumlu olacak şekilde MUC1 ekspresyonunda artış dikkati çekmekteydi. Met LAP grubunda ise MUC1 pozitiflik oranı ACa grubuna göre düşük bir değerde idi. Primer tümör odağını temsil eden ACa grubuna göre Met LAP grubunda MUC1 pozitifliğinin neden azaldığı, metastatik tümörde yeni klonların ortaya çıkması ve diferansiyasyondaki değişimler ile açıklanabilir. Adenoma-karsinoma sekansı boyunca belirgin artışı izlenen MUC1 pozitifliği ile anlamlı ilişki saptanan bir diğer durum tümör lokalizasyonuydu (Grafik 6). Sağ kolon yerleşimli tümörler istatistiksel anlam gösterecek şekilde daha yüksek



bir oranda (%40,9) MUC1 için pozitif. Sol kolon yerleşimli tümörlerin ise ancak %15,4' ü MUC1 pozitifliği göstermekteydi ( $\chi^2=3,931$ ,  $p=0,047$ ). MUC1 pozitifliği ile histolojik diferansiyasyon derecesi, tümör derinliği ve metastaz durumu arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ajioka ve ark' nın çalışmasında tümör evresi ile MUC1 pozitifliği arasında pozitif korelasyon olduğu ileri sürülmüş olup evre arttıkça MUC1 pozitifliğinin arttığı rapor edilmiştir (82). Literatürde genel olarak MUC1 pozitiflik artışının tümör agresifliği ile paralel olduğu ileri sürülmektedir. Mevcut çalışmada da adenoma-karsinoma sekansı boyunca görülen MUC1 pozitiflik artışı bu genel görüş ile uyumluluk içindedir. Tümör invazyon derinliği ve grade artışı ile MUC1 pozitiflik oranında, istatistiksel anlam ortaya çıkmamakla birlikte artış devam etmektedir. Metastaz durumuna göre MUC1 analizinde ise Met LAP grubunda MUC1 pozitifliğinde hafif bir azalma mevcuttur.

MUC2 geni MUC5AC geni ile birlikte 11p15.5' de bir küme halinde lokalizedir. Sitokinler, bakteriyel ürünler ve büyüme faktörleri gibi aktif moleküller tarafından sentezi regüle edilmektedir. MUC2 geni, tipik bir sekretuar müsin kodlar ve bu müsin esas olarak kolorektal goblet hücrelerinde bulunur (2). Normal kolon mukozasında MUC1'in seyrek olarak eksprese edilmesine rağmen, MUC2 (intestinal tip sekretuar apomüsin) ise kolorektal mukozanın ana sekretuar müsin olup goblet hücrelerine spesifik kabul edilmektedir. MUC2 sisteinden zengin bir molekül olup hücre proliferasyonunun regülasyonunda görev almakta ve sitotoksik T hücreleri için potansiyel bir hedef antijen görevi üstlenmektedir (5). Neoplastik epiteliyal lezyonlarda MUC2 ekspresyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. Özellikle yüksek dereceli displazi içeren flat ve polipoid tubüler adenomlarda MUC2 ekspresyonunun azaldığı ve bu azalmanın şiddetlenen displazi sonucunda müsin üretimindeki düşüşle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (82). Normal kolon mukozası ile karşılaştırıldığında adenom ve karsinomalarda MUC2 ekspresyonu düşmektedir (39, 86). Li ve ark, MUC2 ekspresyonu azalmasının adenomun transformasyonu ile özellikle de adenoma-karsinoma sekansının erken evresi ile ilişkili görüldüğünü ifade etmişlerdir (5). Çalışmalarının sonuçlarına göre MUC2 ekspresyonunun displazi derecesi ile ters ilişki gösterdiğini, displazi derecesi arttıkça MUC2 ekspresyonunun azaldığını ve bu azalmanın karsinomada da devam ettiğini rapor etmişlerdir. Özellikle nonmüsinöz kolorektal adenokarsinomlarda MUC2

ekspresyonunun azalması, genin promoter bölgesindeki metilasyona bağılı olarak meydana gelmektedir (92). Kolorektal karsinomalarda sıklıkla görülen p53 mutasyonu da MUC2 ekspresyonu azalmasında rol oynamaktadır (93). Müsinöz karsinomalarda MUC2 ekspresyonunun p53 mutasyonu ile ters ilişkili olduğu yani yüksek MUC2 ekspresyon alanlarında p53 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (94). Azalmış in vivo MUC2 ekspresyonunun eşlik eden artmış hücre proliferasyonu, azalmış apoptoz ve artmış intestinal epitel hücre migrasyonu ile birlikte kolon karsinogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (95). Li ve ark MUC2 ekspresyonunu proliferatif aktivite ile karşılaştırmış ve azalmış MUC2 ekspresyonunun yüksek Ki67 indeksi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (5). Karsinomalarda azalmış MUC2 ekspresyonu tümör progresyonu ve metastatik davranış ile ilişkilendirilmektedir (5). Buna karşın, MUC1+/MUC2- fenotipli kolon karsinomalarının peritümöral lenfositik infiltrasyon ile ilişkili olduğu ve bu nedenle MUC2' nin immün baskılayıcı etkinlik gösterdiği de ileri sürülmüş (82), MUC2' nin doğal öldürücü hücre sitotoksitesini inhibe eden bir antijen içerdiği de rapor edilmiştir (96). Jang ve ark MUC2 ekspresyon kaybının tek başına tümör invazyon derinliği ve lenf düğümü metastazı ile ilişkili olmadığını, buna karşın MUC1/MUC2 birlikte ekspresyon artışının, kolorektal nonmüsinöz adenokarsinomalarda bölgesel lenf düğümü metastazı ile ilişkili olduğunu ve bu durumun MUC2' nin immün baskılayıcı etkinliğinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (91).

Mevcut çalışmada MUC2 için literatür verilerine göre aykırı bir durum ile karşılaştık. Normal kolon mukozasında yaygın ekspresyonu olan MUC2 çalışmamızdaki KG' da sadece %5 oranında pozitiflik gösterdi. Literatür verilerine göre normal kolon mukozasından oluşan kontrol gruplarında %100 oranında ekspresyonu saptanan MUC2, bizim çalışmamızda eşik değerin %30 kabul edildiği durumda sadece %5 oranında pozitiflik değerine sahipti (Grafik 4). MUC2 için eşik değerin %5 olarak alınması ile KG' da MUC2 pozitiflik oranı %45' e çıktı. Bu oran yine de literatür verileri ile büyük oranda uyumsuz bir orandı. Çalışmamızda KG' da MUC2 ekspresyonunun ve pozitifliğinin bu derece düşük kalmasının nedeni olarak teknik koşulları ileri sürmekteyiz. İmmünohistokimyasal analizlerimiz manuel yöntemle gerçekleştirilmiş olup teknik hataların payının otomatize sistemlere göre daha büyük olması kaçınılmaz bir durumdur. Yine eşik değer %5' e çekilerek yapılan

analizlerde gruplar arasında MUC2 için anlamlı sonuçlara ulaştık. KG' da MUC2 pozitifliği %45 iken AKO ve AP gruplarında sırasıyla %50 ve %80 düzeylerinde pozitiflik saptandı. ACa grubunda ise MUC2 pozitiflik oranı %44' e yaklaşmakta, Met LAP grubunda ise %25 seviyesinde izlenmekteydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=13,716$ ,  $p=0,008$ ) (Grafik 5). KG' da MUC2 pozitiflik oranı literatürle uyumsuz olmakla beraber AP grubunda yüksek olan MUC2 pozitiflik oranı ACa grubunda düşmekteydi (%80' e karşı %43,8). Adenoma-karsinoma sekansında MUC1' e göre MUC2 pozitifliğinin belirgin derecede daha yüksek olması ve sekansın karsinoma ucuna doğru MUC2 pozitifliğinde azalma görülmesi literatürle uyumluydu. ACa grubu, kendi içinde tümör invazyon derinliğine göre değerlendirildiğinde, T4' deki olguların %66,7' si MUC2 pozitif iken T2 ve T3 olguların sırasıyla %38,5 ve %30' u MUC2 için pozitif idi. Tümör derinliği artışı ile MUC2 pozitiflik oranında istatistiksel anlam olmamakla beraber ( $\chi^2=4,937$ ,  $p=0,085$ ) bir artış mevcut idi. Eşik değerin %30 kabul edilmesi durumunda ise tümör invazyon derinliği ile MUC2 pozitifliği arasındaki ilişki kuvvetlenmekte ve anlamlı olmaktadır. Bu durumda T4 olguların %53,3' ü MUC2 pozitif iken T3 ve T2 olguların ise sırasıyla %10 ve %23' ü MUC2 için pozitif idi ( $\chi^2=8,296$ ,  $p=0,016$ ) (Grafik 7). Literatürde, MUC2 ekspresyonunun, normal kolonda yaygın olarak eksprese edildiği ve neoplazilerde ise displazi derecesi ve invazyon derinliği ile ters korele olarak değişim gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (1, 2, 101, 134). Jang ve ark'ın yayınlamış oldukları, lenf düğümü metastazı olan ve olmayan olgularda MUC2 ekspresyonunun karşılaştırıldığı çalışmada, MUC2' nin tek başına istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği, ancak MUC1 ile kombine edilerek değerlendirildiğinde, lenf düğümü metastazı olan olgularda anlamlı farklılık olduğu bildirilmektedir. Mevcut çalışmada %5 eşik değeri baz alınarak metastaz durumuna göre analiz yapıldığında istatistiksel anlamlı ilişki olmamakla beraber tümör derinliğine göre ters bir ilişki ortaya çıkmaktaydı. Metastaz göstermeyen olguların %47,6' sı MUC2 pozitif iken metastazlı olguların %40,7' si MUC2 için pozitif idi. Grade ile MUC2 pozitifliği arasında da herhangi bir ilişki görülmedi. Grade I ve grade III olguların benzer oranları (sırasıyla %61,5 ve %66,7) MUC2 için pozitif idi. Eşik değer %30 kabul edildiğinde de MUC2 pozitifliği ile metastaz durumu ve tümör grade arasında anlamlı ilişki görülmedi.

MUC2 pozitifliği MUC1 pozitifliği ile birlikte analiz edildiğinde ise MUC1+/MUC2+ profilinin tümör invazyon derinliği ile anlamlı ilişki gösterdiği görüldü (Grafik 8). MUC1+/MUC2+ olguların %83,3' ü T4' de yer almaktaydı ( $\chi^2=14,144$ ,  $p=0,028$ ). MUC1+/MUC2+ profilinin ilişkili olduğu bir diğer durum tümör lokalizasyonu idi. MUC1+/MUC2+ olguların tamamı sağ kolon lokalizasyonlu idi ( $\chi^2=9,59$ ,  $p=0,022$ ). MUC1-/MUC2- immünprofil de benzer şekilde ağırlıklı olarak sağ kolon lokalizasyonu göstermekteydi (%67,9' a karşın %32,1) (Grafik 9). Tek başına MUC2 pozitifliğinin de tümör lokalizasyonu ile ilişkisi anlamlı idi. Sağ kolon yerleşimli olguların %45,5' i MUC2 için pozitif iken sol kolon lokalizasyonlu olguların sadece %11,5' i MUC2 pozitifliği göstermekteydi ( $\chi^2=6,941$ ,  $p=0,008$ ) (Grafik 6). Bu ilişki MUC1+/MUC2+ profili ile daha da güçlenmekteydi

Bir diğer transmembran müsin MUC4' ün geni kromozom 3q29' da lokalizedir. MUC4 esas olarak trakeobronşial mukoza orijinli olmakla beraber mide, over, tükürük bezi, kolon, akciğer, uterus ve prostat bezinde de üretilir. MUC4  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerine sahip bir yapıdadır. MUC4 $\alpha$ , MUC4' e müsin karakteri kazandırırken, MUC4 $\beta$  ise epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri üç domain yapısı taşımaktadır. MUC4 ekspresyonu interferon- $\gamma$ , retinoik asit ve transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile ilişkili yolaklar tarafından kontrol edilir (4). MUC4, normal epitelin neoplastik epitele transformasyonunda meydana gelen ultrastrüktürel değişikliklerin bazılarında sorumludur. Sitotoksik immün hücrelerin neoplastik hücrelerin yüzey antijenlerine ulaşmasını engelleyerek konak immün yanıtından tümör hücrelerinin korunmasına yardımcı olur. MUC4 ekspresyon artışının tümör hücrelerinin apoptoza daha dirençli hale gelmesinde de rolü olduğu ileri sürülmektedir (4). Tüm bu özellikler MUC4' ün tümör gelişimi ve progresyonunda multiple rolü olduğuna işaret etmektedir. Aberran MUC4 ekspresyonu safra kesesi, safra yolları, akciğer, tükürük bezi, pankreas, over ve prostat kanserlerinde rapor edilmiştir. MUC4 ekspresyonunun prognostik önemi dokuya spesifiktir. Tükürük bezi mukoepidermoid karsinomalarında MUC4 ekspresyonu daha iyi prognostik gösterge iken akciğer adenokarsinomalarında artmış rekürrens ile ilişkilidir (4).

MUC4 ekspresyon paterni normal kolon mukozasında daha çok epitel hücre sitoplazmalarında görülmektedir. Kriptlerin alt 2/3 kısmında daha zayıf sitoplazmik boyanma ile karakterlidir. Daha nadir olarak MUC4 boyanması sitoplazmik boyanma ile beraber membranöz karakterde de olabilmektedir (4, 97). Shanmugam ve ark' nın 132 kolorektal adenokarsinoma olgusunda MUC4 ekspresyonunu analiz ettikleri araştırmalarında artmış MUC4 ekspresyonunun erken evre kolorektal karsinoma olgularında kısalmış yaşam beklentisi ile ilişkili olduğunu ileri evre olgularda ise böyle bir ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir (4). Shanmugam ve ark MUC4 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini analiz ettikleri çalışmalarında ileri yaştaki (65 ve üzeri) kolorektal karsinoma olgularında MUC4 ekspresyonunun belirgin derecede arttığını ve farkın istatistiksel anlam açısından sınıra çok yakın olduğunu göstermişlerdir ( $p=0,055$ ) (4). Evre, grade ve tümör boyutu ile MUC4 ekspresyonu açısından anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Shanmugam ve ark çalışmalarında MUC4 için oldukça yüksek bir cut-off değeri tayin etmişlerdir. Bu değeri Cox regresyon analizini kullanarak saptamışlardır ve MUC4 için cut-off değeri %75 olarak belirlemişlerdir. %75 ve üzeri MUC4 ekspresyonunu yüksek ekspresyon, %75' in altındaki ekspresyon değerini ise düşük ekspresyon olarak kabul etmişlerdir. Buna göre olgularının %25' i MUC4 için pozitif (yüksek ekspresyon) kategoride yer almıştır (4).

Çalışmamızda MUC4 ekspresyonu için gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. KG' da %25, AKO ve AP gruplarında %10, ACa ve Met LAP gruplarında da sırasıyla %14,6 ve %16,7 oranlarında MUC4 pozitifliği saptandı (Grafik 4). ACa grubu kendi içinde tümör invazyon derinliğine göre analiz edildiğinde de anlamlı fark görülmedi (Grafik 7). Ancak lenf düğümüne metastatik olgular ile metastaz saptanmayan olgular karşılaştırıldığında, lenf düğümüne metastatik olguların primer tümörlerinin MUC4 pozitiflik oranının daha düşük olduğu (%28,6' ya karşın %3,7) ve farkın istatistiksel olarak anlam gösterdiği saptandı ( $p=0,034$ ) (Grafik 10). Sonuçlarımıza göre primer tümörde MUC4 ekspresyon kaybı lenf düğümü tutulumu ile ilişkili idi. Grade ile MUC4 pozitifliği analizinde de istatistiksel anlamı olmamakla beraber grade II ve III olgular sırasıyla %17 ve %15 oranlarında MUC4 için pozitifken grade III olguların tamamının MUC4 için negatif olduğu dikkati çekti ( $\chi^2=2,055$ ,  $p=0,358$ ). Sonuçlarımıza göre az

diferansiye tümörler MUC4 için negatif olmaya, MUC4 negatif tümörlerde lenf düğümü tutulumu göstermeye eğilimlidir. MUC4 pozitifliği evre açısından ise fark göstermemektedir. Shanmugam ve ark' nın (4) sonuçlarına göre ileri sürdükleri erken evre kolorektal karsinomalarda MUC4 pozitifliğinin olumsuz prognozla ilişkili olduğu görüşü ile sonuçlarımız çelişir görünmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre kolon karsinomalarında MUC4 ekspresyon kaybının diferansiyasyon kaybı ve lenf düğümü metastazı ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Jel oluşturan müsinlerden MUC5AC normal kolon epitelinde üretilmez. Temelde trakeobronşial ve gastrik mukozada eksprese edilmektedir. MUC2 gibi MUC5AC de sekretuar tip müsin olup, gen lokusu MUC2 ile birlikte 11p15.5 lokalizasyonunda bulunmaktadır (2). MUC5AC normal kolon mukozasında eksprese edilmemesine rağmen, fetal kolonda, adenokarsinomalara komşu mukoza alanlarında ve premalign kolorektal epiteliyal lezyonlarda *de novo* ekspresyonunun görüldüğü bildirilmiştir (84). MUC5AC' nin düşük seviyelerde de olsa normal kolon mukozasında ve adenokarsinomalara komşu alanlarda görülmesi "prekanseroz alan efekti" ile açıklanabilir (98). Çeşitli çalışmalarda kolon adenomalarında aberran MUC5AC ekspresyonu rapor edilmiştir (1, 30, 42, 99, 100). Adenoma-karsinoma sekansında adenoma basamağında ortaya çıkan MUC5AC ekspresyonunun adenomlarda displazi derecesi arttıkça ve karsinoma ilerledikçe azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (30, 80, 81, 99). Bartman ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada, orta derecede villöz morfoloji ve displazi gösteren daha büyük adenomalarda MUC5AC ekspresyonunun en yüksek değerde olduğu buna karşın şiddetli displazili ve tama yakın villöz morfolojideki adenomalarda daha düşük MUC5AC ekspresyonu izlendiği bildirilmiştir (42). Buisine ve ark (100) rektosigmoid villöz adenomalarda MUC5AC ekspresyonunun %71, Bartman ve ark (42) adenomatöz poliplerde MUC5AC ekspresyonunun %58 oranında görüldüğünü rapor etmişlerdir. Her iki çalışmada da artan displazi ile MUC5AC ekspresyonunda azalma olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu ve ark' nın çalışmasında ise şiddetli displazi gösteren adenomalarda MUC5AC ekspresyonunun daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (2). Literatürdeki verilerin geneline bakıldığında MUC5AC ekspresyonunun kolorektal karsinogenezde erken bir bulgu olduğu ileri sürülebilir. Normal kolon mukoza alanlarında MUC5AC ekspresyonu görülmesi displastik

epitelyal değişimin habercisi olabilir. Kolon karsinogenezinde MUC5AC' nin aberran ekspresyonu bir reekspresyon karakterinde olabilir. MUC5AC bir fetal müsin olup gestasyonun dördüncü ayında saptanır ve altıncı ayda maksimum düzeye çıkar (102). MUC5AC geni promotor bölgesinin inflamatuvar mediyatörlerle aktiflendiği gösterilmiştir (103). Bir başka çalışmada da ülseratif kolitli hastaların kolon mukozasında MUC5AC' nin eksprese edildiği (104), bir diğer çalışmada da Crohn hastalarının kolonik ülserlerine yakın rejenere mukoza sahalarında MUC5AC' nin ekspresyonun arttığına dikkat çekilmiştir (105). Bu bulgular, MUC5AC ekspresyonlu kolorektal karsinomaların bakteriyel etiyolojili ya da inflamatuvar barsak hastalığı gibi durumların neden olduğu uzun süreli inflamasyon koşullarından kaynaklanan prekanseröz lezyonlardan gelişebileceğini düşündürmektedir (101). MUC5AC ekspresyonu bazı organ malignitelerinde olumsuz prognoz göstergesi iken kolon karsinomalarında bu durum farklılık gösterebilmektedir. İntrahepatik kolanjiokarsinomada MUC5AC ekspresyonu nöral invazyon ve ileri evre ile ilişkili (106) iken Koçer ve ark' nın çalışmasına göre kolon karsinomalarında MUC5AC ekspresyonu daha iyi prognozla ilişkili olarak bulunmuştur (98). Koçer ve ark' nın çalışmasında kolorektal karsinomaların %34,1, normal kolon mukozalarının %24,4 ve bölgesel lenf düğümü metastatik odaklarının %19' unda MUC5AC ekspresyonu saptanmıştır (98). Aynı çalışmada nüks ve/veya metastazlı 60 yaşından daha yaşlı ve rektuma lokalize adenokarsinomalardaki MUC5AC ekspresyonunun daha düşük düzeylerde ve ayrıca MUC5AC ekspresyonunun lenfatik ve perinöral invazyon ile üçten fazla bölgesel lenf düğümü metastazı gösteren olguların primer tümörlerinde saptanmadığı rapor edildi. Koçer ve ark MUC5AC ekspresyonu göstermeyen olguların daha kötü prognoza sahip olduğunu, genel yaşam beklentisi ve hastalısız yaşam süresinin MUC5AC negatif olgularda daha düşük olduğunu saptadılar. Yine aynı çalışmada MUC5AC negatif olgularda nüks ve metastaz riskinin pozitif olanlara göre 5,5 kat daha fazla olduğu hesaplandı (98).

Geni, aynı kromozom üzerinde ve bir küme halinde MUC5AC geni ile birlikte haritalanan MUC2' nin MUC5AC ile birlikte ekspresyonu çeşitli çalışmalarda analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda artmış MUC2 ve MUC5AC ekspresyonu villöz adenomalar (102), hiperplastik polipler, serrated adenomalar (99), müsinöz ve nonmüsinöz kolorektal adenokarsinomalarda saptanmıştır (98, 107). Koçer ve ark

kendi çalışmalarında da MUC2 ve MUC5AC ekspresyonunun birlikte artış gösterdiğini ancak MUC2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve yaşam beklentisi arasında MUC5AC' de olduğu gibi bir ilişkinin ortaya çıkmadığını bildirmektedirler (98).

Son yıllarda kolorektal karsinomaların farklı bir grubu olarak dikkati çeken ve farklı bir patogenetik yolu olduğu anlaşılan özellikle sağ taraf yerleşimli ve müsinöz tipteki karsinomaların öncüsü kabul edilen lezyonlar olan hiperplastik polip, sesil serrated polip/adenoma ve traditional serrated polip/adenomalarda da müsin profili analiz edilmiştir. Traditional serrated polip hiperplastik polip ve adenomatöz poliplerin histopatolojik özelliklerini birarada içeren polipler iken serrated polipler displastik karakterdeki hiperplastik poliplerdir. Sesil serrated polipler MUC moleküllerini hiperplastik ve adenomatöz poliplerden daha yüksek seviyede eksprese eden polipler olup bu özellikleri ile ayrı bir grup lezyon oldukları anlaşılmaktadır. Sesil serrated adenomalarda MUC2 artmış ekspresyonu bu poliplerin adenomatöz poliplere göre goblet hücrelerinden belirgin derecede zengin olması ile açıklanabilir. Buna karşın goblet hücrelerinden zengin bir diğer polip olan hiperplastik poliplerde ise MUC2 artmış ekspresyonu görülmemektedir. Hiperplastik polipler morfolojik spektrumda normal mukoza ile sesil serrated adenomalar arasında yer alan bir lezyondur. Hiperplastik polipler, ilginç olarak normal kolon mukozasının müsin profilini gösterirken farklı olarak gastrik müsin olan MUC5AC ekspresyonu da gösterirler. Bu özellik her iki lezyonun histogenetik devamlılığına işaret eden bir durumdur (1). Biemer ve ark hiperplastik poliplerdeki gibi serrated adenomalarda da devamlı ve belirgin derecede MUC2 ve MUC5AC ekspresyonu görüldüğünü rapor ettiler (100). Yao ve ark da hiperplastik polip ve serrated adenomalarda MUC5AC' nin sık eksprese edildiğini ve her iki lezyonun da gastrik foveolar tip epitelyal hücre diferansiyasyonuna sahip olduğu ileri sürdüler (108). Hirono ve ark ise hiperplastik polip ve serrated adenomaların sadece foveolar tipte değil pilorik gland tipi müsin (MUC6) de eksprese ettiğini rapor ettiler (109). Farklı patogenetik yola sahip ve daha çok müsinöz karakterdeki kolorektal karsinomaların prekanseröz lezyonlarında olduğu gibi kendilerinde de MUC2 ve MUC5AC ekspresyonları diğer kolorektal karsinomalara göre daha yüksek oranlarda görülmekte idi. Müsinöz kolorektal karsinomalar mikrosatellit instabilite ile ilişkilidir. Mikrosatellit instabilitenin



sporadik ve herediter kolorektal karsinomalarda müsin sentezi ve degradasyonu ile ilgili genlerde değişikliğe yol açarak müsin sentezini direk etkileyebildiği hipotezi ileri sürülmüştür (110). Yüksek mikrosatellit instabiliteli kolorektal karsinomalar, mikrosatellit stabil olanlara göre daha yüksek oranlarda MUC2 ve MUC5AC pozitifliği gösterirler (107). Mikrosatellit instabil kolorektal tümörlerin farklı morfolojik özellikler gösterdiği (müsinöz ve ya taşlı yüzük hücre morfolojisi), daha kötü diferansiye oldukları ve kemoterapotiklere yanıtlarının farklılıklar gösterdiği son zamanlarda rapor edilmektedir (111). Yine ilginç olarak bu hiperplastik polipler ve bazı adenomalarda izlenen MUC2+/MUC5AC+ fenotipi bu kolorektal karsinomalarda da görülmektedir. Kolorektal karsinogenezde müsin ekspresyonu değişimleri ortaya çıkmakta ve müsin proliferindeki bu değişim konvansiyonel adenoma-karsinoma sekansı ile DNA tamir genlerindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan diğer müsinöz kolorektal karsinomalarda farklılıklar göstermektedir. De novo MUC5AC ekspresyonu hem müsinöz hem de nonmüsinöz karsinomalarda görülebilmekle beraber müsinöz kolorektal karsinomalarda daha kuvvetli olarak ortaya çıkmaktadır (2).

Çalışmamızda MUC5AC pozitifliği sadece AP grubunda mevcut idi. AP grubunda da sadece 2 olgu (%10) MUC5AC için pozitif idi. Fark istatistiksel anlam göstermekle beraber pozitif olgu sayısının çok düşük olması yorum yapmayı sınırlayan bir durum olarak karşımıza çıkmakta idi ( $x^2=11,473$ ,  $p=0,022$ ) (Grafik 4). Pozitiflik için eşik değer %5' e çekildiğinde AP grubunda MUC5AC pozitiflik oranı %40' a çıkmakta KG grubunda ise yine pozitiflik saptanmamaktaydı. AKO, ACa ve Met LAP gruplarında ise sırasıyla %15, %6,3 ve %4 oranlarında MUC5AC pozitifliği görülmekteydi. Eşik değer %5' e çekilmesi ile istatistiksel anlam kuvvetlenmekteydi ( $x^2=21,844$ ,  $p=0,0001$ ) (Grafik 5). Bu sonuçlar literatür verileri ile uyum gösteren sonuçlar olup AP grubunda de novo MUC5AC ekspresyonunun belirginleştiği dikkati çekmekteydi. Eşik değer düşürülmesi ile de novo ekspresyonun AKO grubunda görülmeye başlandığı, AP grubunda en yüksek değere çıktığı ve ACa grubu ile Met LAP grubunda pozitiflik değerinin düştüğü izlendi. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu olmakla beraber pozitiflik oranları literatüre göre genelde daha düşük düzeylerdeydi. Bartman ve ark (42) ile Buisine ve ark' nın (100) çalışmalarında, adenomalarda MUC5AC pozitifliği sırasıyla %58 ve %71 iken

Koçer ve ark' nın (98) çalışmasında kolorektal tümörlerde MUC5AC pozitifliği %34,1, Bu ve ark' nın çalışmasında ise %30,77 olarak rapor edildi. Koçer ve ark' nın raporunda normal kolon mukozasındaki MUC5AC pozitifliği de görece yüksek bir düzeydeydi (%24,4) (98). Çalışmamızda KG' da MUC5AC pozitifliğine, Bu ve ark' nın çalışmasında olduğu gibi hiçbir olguda saptanmadı. Çalışmamızda AP grubundaki displazi düşük ve yüksek dereceli olarak ayrılmamış idi. Tüm AP grubunda displazi derecesi düşük dereceli idi. Bu nedenle AP grubu içinde MUC5AC ekspresyonu displazi derecesine göre analiz edilemedi. ACa grubu kendi içinde tümör invazyon derinliği, tümör grade, tümör boyutu ve metastaz varlığına göre analiz edildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı.

MUC6, gen lokusu MUC2 ve MUC5AC ile aynı lokalizasyonda olan sekretuar bir müstendir. MUC5AC ve MUC6 normal kolonda eksprese edilmez ya da çok düşük seviyelerde ekspresyonu saptanabilir. MUC6 gen ekspresyonu mide, Brunner glandları, safra kesesi, pankreas ve seminal veziküllerde görülmektedir (42). Her iki müstinin normal kolon mukozasında çok düşük düzeylerde bulunmasının nedeni prekanseröz alan etkisi nedeniyle olabilir. Analizlerde normal kolon mukozası olarak kullanılan örnekler, tümörden uzak bir noktadan alınan normal görünümdeki kolon mukoza alanlarıdır. Bu normal görünümlü mukoza örnekleri prekanseröz alan etkisini temsil ediyor olabilirler ve bu nedenle çok düşük seviyelerde de olsa MUC5AC ve MUC6 gen ekspresyonlarını, transformasyonun moleküler düzeylerde bir belirtisi olarak gösterebilirler. MUC5AC ve MUC6 immünreaktivitesinin adenomatöz poliplerde arttığı, polip boyutu, histolojisi ve displazi derecesi ile ilişkili olduğu rapor edildi (42). Bu değişkenler, kolorektal kanser gelişiminin artmış ihtimali ile önemli derecede ilişkilidir (112). Bartman ve ark MUC5AC ve MUC6 mRNA' larının, normal kolonun aksine adenomalarda bulunduğunu rapor ettiler (42). Bu durum, söz konusu bu iki müstinin artmış ekspresyonu ile ilgili olabilir. Diğer müstinerler; MUC1, MUC2 ve MUC3 için de benzer bir durum söz konusu olmakla beraber MUC1, MUC2 ve MUC3 normal kolon ve hiperplastik mukozada da eksprese edildiği için adenomatöz poliplerde MUC5AC ve MUC6' nın de novo aberran ekspresyonu kolonda malign transformasyon için daha spesifik bir bulgudur (42, 113).

Bara ve ark (114) M1 antijeninin kolon mukozasında bir onkofetal antijen olarak eksprese edildiğini ve gastrik fukomüsinlerle ilişkili olduğunu rapor ettiler. Normalde M1 antijeninin kolon mukozasında eksprese edilmediğini buna karşın kolon adenomlarının %66' sında, kolon karsinomlarında ise %12-29 düzeylerinde M1 antijeni ekspresyonunun görüldüğünü bildirdiler (114, 115). M1 antijeni ekspresyonu villöz adenomalarda tubuler adenomalara göre daha sık görülmekte, şiddetli displazide ekspresyon düşmektedir (115). Gastrik mukozada ve adenomatöz poliplerde M1 antijeninin dağılımı MUC5AC dağılımına benzemektedir. M1 antijeni ekspresyonu, MUC5AC ve MUC6 ekspresyonu gibi, şiddetli displazili adenomlarda azalır (42). M1 antijen epitoplarının gastrik müsinin peptid korundan köken aldığı saptanmıştır (116).

Kolondaki malign transformasyonda müsin ile ilgili değişimler kapsamında aberran glikozilasyon kolon adenomları ve karsinomlarında tanımlanmıştı (117, 118, 120). Kolon kanserlerinde müsin proteinlerinin karbonhidrat yan zincirlerinde sayı ve uzunluğun azaldığı bilinmektedir (120, 121). Müsin glikozilasyonundaki azalma immünreaktivitede artışla sonuçlanabilmektedir. Adenomlarda MUC5AC ve MUC6 ekspresyon artışı nedeni bu durumla açıklanabilir.

Çalışmamızda MUC6 için AP grubunda sadece 1 olgu (%5) pozitif iken diğer gruplarda pozitif boyanma görülmedi ( $\chi^2=5,643$ ,  $p=0,227$ ) (Grafik 4). Pozitiflik için eşik değer %5' e çekildiğinde AP grubunda pozitif olguların oranı %20 olurken KG, ACa ve Met LAP gruplarında sırasıyla %5, %4,2 ve %4 oranları elde edilmiştir. Fark istatistiksel anlamlı eşik değere yakındır ( $\chi^2=8,580$ ,  $p=0,072$ ) (Grafik 5). Sonuçlarımız literatür verilerine yakın olmakla beraber ekspresyon oranları oldukça düşük kalmaktadır. İmmünohistokimyasal analizlerin manuel olarak yapılmasının burada da etkili olduğunu söyleyebiliriz. Literatürdeki çalışmalarda polip/adenoma grubu kendi içinde düşük ve yüksek dereceli displazi ve adenomlar histolojik tip açısından sınıflandırılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise AP grubu düşük dereceli displazili tubuler adenomlardan oluşmaktadır. Bu nedenle displazi spektrumunda müsin ekspresyon değişimlerini çalışmamızda analiz edemiyoruz. Sonuçlarımızdan da görüldüğü gibi AP grubunda MUC6 ekspresyonunda bir artış söz konusu olup ACa grubunda anlamlı bir ekspresyon

düşüşü ile karşılaşmaktayız. MUC6 ekspresyon artışını da kolon karsinogenezinde erken bir bulgu olarak değerlendirebiliriz. ACa grubunda tümör invazyon derinliğine göre MUC6 invazyonu anlamlı bir ilişki göstermedi. ACa grubunda, eşik değerin %5 kabul edilmesi durumunda sadece 2 olgu (%4,2) MUC6 için pozitif idi ve her iki olgu da (%13,3) T4' e dâhildi ( $\chi^2=4,847$ ,  $p=0,089$ ). Sadece 2 olgu pozitif olduğu için invazyon derinliği ile MUC6 ekspresyonu arasındaki ilişki için bir yorumda bulunmak güçtür. Benzer durum diferansiyasyon derecesi için de geçerli olup grade II ve grade III' de yer alan MUC6 pozitif olguların oranı sırasıyla %3,4 ve %16,7 idi ( $\chi^2=2,521$ ,  $p=0,283$ ). Mevcut çalışmada, pozitiflik için eşik değerin %5 kabul edilmesi durumunda, ACa grubunda MUC6 pozitifliğinin tümör boyutu ile ilişkili olduğu dikkati çekmekteydi. MUC6 negatif olgularının tümör ortalama çapı 48,8 mm iken pozitif olan 2 olgunun 80 mm idi ( $t=2,016$ ,  $p=0,05$ ) (Grafik 11). AP grubunda da boyut ile MUC6 pozitifliği arasında bir ilişki göze çarpmakla beraber istatistiksel anlam mevcut değildi ( $p=0,591$ ). Polip çapı 5 mm ve üstü olan olgularda MUC6 pozitifliği %27,3 iken 5 mm' den daha küçük olanlarda %11,1 idi. Bu sonuç Bartman ve ark' nınki ile uyumluydu (42). Onların çalışmasında da eşik değer 5 mm kabul edilmiş ve 5 mm üstündeki poliplerde MUC6 pozitifliğinin anlamlı derecede arttığı rapor edilmişti. Bartman ve ark' nın çalışmasında ayrıca 1 cm' nin üstündeki poliplerde de MUC6 pozitifliği analiz edilmiş ve bu grupta MUC6 pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır. MUC6 pozitifliğindeki benzer değişim displazi için de geçerliydi. Yine Bartman ve ark' nın çalışmasına göre orta şiddette displazili adenomalarda MUC6 pozitifliği düşük dereceli displaziye göre anlamlı derecede artış gösterirken yüksek dereceli displaziye göre anlamlı derecede azalma göstermekteydi. MUC6 ekspresyonu hem polip boyutu hem de displazi derecesinin orta dereceleri için anlamlı artışa sahip idi. Bizim çalışmamızda boyut için bir eşik değer dikkate alındığından ve displazi derecesi ise kendi içinde sınıflandırılmadığından bu anlamda bir yorum yapamamaktayız. Ancak sonuçlarımıza göre tümör çapı arttıkça MUC6 ekspresyonunun arttığını ileri sürülebiliriz.

Sitokeratinler, epitel hücrelerinde bulunan sitoplazmik intermedier filamanlardır. Farklı epitelyal dokularda farklı tipleri bulunur (122). CK7, respiratuvar epitel, meme duktus ve asinus epitelleri, Mülleriyan epitel, apokrin ve ekrin glandüler epiteller, safra yolları epiteli ve ürotelyal epitel ile mezotelde

eksprese edilmektedir (122). Metastatik bir adenokarsinoma odağında CK7 pozitifliğinin saptanması, tümörün kökeni için öncelikle meme, mesane, genital organlar, akciğer veya pankreatikobiliyer sisteme işaret eder (123, 124). CK20 ise kolon mukozası, ürotelyal epitel, Merkel hücreleri ve buralardan gelişen neoplastik dokularda eksprese edilir (122, 123, 125). Bu sitokeratinler metastatik karsinomaların primer tümör odaklarını saptamak için yapılan immünohistokimyasal panellerde sıklıkla yer alırlar.

CK7-/CK20+ immünprofili kolorektal epitelyal tümörlerin %95' inde görülmekte ve spesifik kabul edilmektedir. CK7+/CK20+ immünprofili ise kolorektal epitelyal/glandüler tümörler için daha az spesifik olup bu profil daha çok ürotelyal karsinomalar, daha az oranda da mide ve pankreatobiliyer adenokarsinomalara işaret eder. Kolorektal epitelyal tümörlerde CK7 pozitiflik oranı düşük düzeylerde ve 0-%22 arasında değişkenlik gösterir (123, 126-130). Chu ve ark, pozitiflik için eşik değeri %5 olarak kabul ettikleri çalışmalarında, %95 olguda CK20, %5 olguda da CK7 pozitifliği saptadılar (123). Ramalingam ve ark CK7+/CK20+ immünprofilini olgularının %13' ünde rapor ettiler (126). Saad ve ark, kolorektal adenokarsinoma olgularının %89' unda CK20, %22' sinde CK7 pozitifliği saptadılar (128). Park ve ark CK7+/CK20+ immünprofilini %5 olguda, CK7+/CK20- immünprofilini ise %4 olguda rapor ettiler (131). Bayrak ve ark ise çalışmalarında CK7-/CK20+ immünprofilinin olguların %65,8' inde görüldüğünü bildirdiler (130). Aynı çalışmada, CK20 pozitifliği %81,1 CK7 pozitifliği %17,3 oranlarında iken CK20 negatif olguların oranı ise %18,9 idi (130). Çalışmamızda, pozitiflik için eşik değer %30 kabul edilmesi durumunda, ACa grubunda CK7 pozitiflik oranı %4,2, CK20 pozitifliği ise %53,2 idi (Grafik 12). Eşik değer %5' e çekilmesi ile CK7 pozitifliği %10,4, CK20 pozitifliği ise %80,9 düzeylerinde saptandı (Grafik 13). Her iki eşik değer için de ACa grubunda CK20 pozitiflik oranımızın literatüre göre düşük kaldığını söyleyebiliriz. Bizim CK20 pozitiflik oranımız, Bayrak ve ark' nın oranına çok yakındı ancak CK7 pozitiflik oranımız ise daha düşük kalmaktaydı. Bayrak ve ark, metastatik karsinoma odaklarının değerlendirilmesinde, CK7+/CK20- immünprofilinin, kolorektal karsinoma orijinini ekarte ettirmemesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (130). Bu görüşe bir destek de Zhang ve ark' nın çalışmasından elde edilmiş olan rektal karsinomadaki yüksek CK7 pozitiflik oranıdır (132). Zhang ve

ark rektal karsinomaların %74' ünde CK7 pozitifliği saptamışlardır (132). Kolorektal karsinomalarındaki CK7 pozitifliğinin çalışmalar arasında farklılık göstermesinin nedeni belirsiz olmakla beraber dikkate değer derecedeki farklılık çalışma popülasyonlarından, immünohistokimya tekniklerinden, değerlendirmedeki farklılıklardan ve anal kanalın adenokarsinomalarının (CK7+/CK20+) rektal adenokarsinomalardan morfolojik temelde ayırt edilememesinden kaynaklanabilir (130). Bununla beraber kolorektal karsinomalarda CK7 ve CK20 pozitifliğinin ilişkili olduğu başka parametreler de bildirilmiştir. Park ve ark CK7 ve CK20 pozitifliğinin histolojik grade ve tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğunu, CK7-/CK20+ immünprofilinin düşük dereceli ve sol taraf kolon karsinomlarında, CK7+/CK20- immünprofilinin ise yüksek dereceli ve sağ taraf yerleşimli kolon karsinomalarında daha sıklıkla görüldüğünü ileri sürdüler (131). Hernandez ve ark ise CK7 pozitifliğinin ileri evre kolon karsinomalarında, erken evre olanlara göre daha sık görüldüğünü rapor ettiler (128). Bayrak ve ark CK20 pozitifliğinin histolojik grade ve tümör lokasyonu, CK7 pozitifliğinin ise lenf düğümü metastazı ile ilişkili olduğunu bildirdiler (130). Bayrak ve ark' nın çalışmasında CK20 pozitifliği rektal ve sigmoid kolon karsinomalarında proksimal kolon karsinomalarına göre çok daha sık olarak saptandı. Düşük dereceli karsinomalarda da CK20 pozitifliği daha yüksek orandaydı. Bizim çalışmamızda ise CK20 ekspresyonunun cinsiyet, grade ve tümör invazyon derinliği ile ilişkili olduğu dikkati çekti. Eşik değerin %30 kabul edildiği durumda, ACa grubundaki kadın olgularda CK20 pozitifliğinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. CK20 pozitifliği kadın olguların %71,4'ünde görülürken erkek olguların %38,5' inde saptandı ( $\chi^2=5,071$ ,  $p=0,024$ ) (Grafik 14). Choi ve ark'ın intrahepatik kolanjiokarsinoma olgu serisinde CK20 pozitifliği gösteren olguların büyük kısmının (%87,5' i) erkek olduğu rapor edildi (133). Kolorektal tümörlerde ise CK20 ekspresyonunun cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğine dair literatürde bir veriye rastlanmadı. Histolojik diferansiyasyon derecesi de CK20 ekspresyonu ile anlamlı ilişki göstermekteydi. Eşik değerin %5 kabul edilmesi durumunda diferansiyasyon azaldıkça CK20 ekspresyonu kaybolmaktaydı. Grade III ACa olgularının %33,3'ünde CK20 pozitifliği mevcut iken grade I ve grade II olguların sırasıyla %84,6 ve %89,3' ünde CK20 pozitifliği mevcut idi ( $\chi^2=8,039$ ,  $p=0,018$ ) (Grafik 15). Grade ile ilgili

sonuçlarımız Bayrak ve ark' nın sonuçları ile uyumlu idi. Eşik değerin %5' e çekilmesi ile tümör invazyon derinliği ile de benzer bir ilişki saptandı. T2 ve T3 Aca olgularında CK20 pozitifliği sırasıyla %92,3 ve %90 oranlarında iken T4 olguların CK20 pozitiflik oranı %57,1' e düşmekteydi ( $\chi^2=6,732$ ,  $p=0,035$ ). Tümör invazyon derinliği arttıkça CK20 ekspresyonu azalmaktaydı (Grafik 16).

## 6. SONUÇ

Müsin ve sitokeratin ekspresyonların hangi düzeyde pozitif ya da negatif kabul edileceklerine dair literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Literatür tarandığında farklı eşik değerleri görülmüştür. Eşik değer olarak %5, %10, %30 ve %75 gibi oldukça farklı değerler dikkati çekmektedir. Eşik değer, %5 gibi çok düşük bir düzeyde kabul edilmesi durumunda pozitif olguların sayısı kaçınılmaz olarak artar iken bu durum, istatistiksel anlamlı sonuçların da artacağı anlamına gelmemektedir. Değerlendirme kriterlerinin subjektivitesi de burada çok önemli rol oynamaktadır. Semikantitatif değerlendirmelerde değerlendirmeyi yapanlar arasında olduğu kadar aynı araştırmacının farklı zamanlardaki değerlendirme seanslarında da farklılıklar olabilmektedir. Çalışmamızda bu nedenle iki ayrı eşik değer kullanılarak değerlendirme yapılmış, birbirinden bağımsız olarak istatistiksel analizler uygulanmış ve parametreler arasındaki ilişkilerin her iki eşik değere göre sonuçları verilmeye çalışılmıştır.

Sonuçlarımıza göre müsin ve CK7/20 immünekspresyonlarının kolorektal karsinogenez ve hastalık progresyonu ile ilgili önemli ilişkilere sahip olduğu anlaşılmaktadır. MUC1 ve MUC2' nin hem izole hem de birlikte ekspresyonlarının sağ kolon tümörleri ve daha ileri tümör invazyon derinliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca sağ kolon tümörlerinin daha ileri evre özellikleri (tümör invazyon derinliği ve bölgesel lenf düğümü metastazı) gösterdiği dikkati çekmiştir. MUC1+/MUC2+ immünprofili gibi MUC1-/MUC2- immünprofilinin de sağ kolon lokalizasyonu ile ilişkisi dikkat çekicidir. Ancak MUC1-/MUC2- immünprofilinin daha ileri evre tümör özellikleriyle ilişkisi saptanmamıştır. MUC1 ve MUC2 ekspresyonları kolorektal karsinogenezin başlarında artmakta ve MUC1 ekspresyonu karsinoma süresince yüksek kalırken MUC2 ekspresyonu düşme eğilimi göstermektedir. Buna karşın MUC4 ekspresyon kaybının metastatik lenf düğümü ile ilişkili olduğu görülmüştür. Gastrik müsinler olan MUC5AC ve MUC6 pozitiflikleri sadece AP grubunda ortaya çıkmıştır. Eşik değer düşürüldüğünde diğer gruplarda da pozitiflikler görülmekle beraber AP grubundaki pozitiflik oranları daha da artmıştır. Adenomatöz polip aşamasında gastrik müsinlerin ortaya çıkması ve karsinoma aşamasında kaybolması kolorektal karsinogenezin erken aşamalarında gastrik

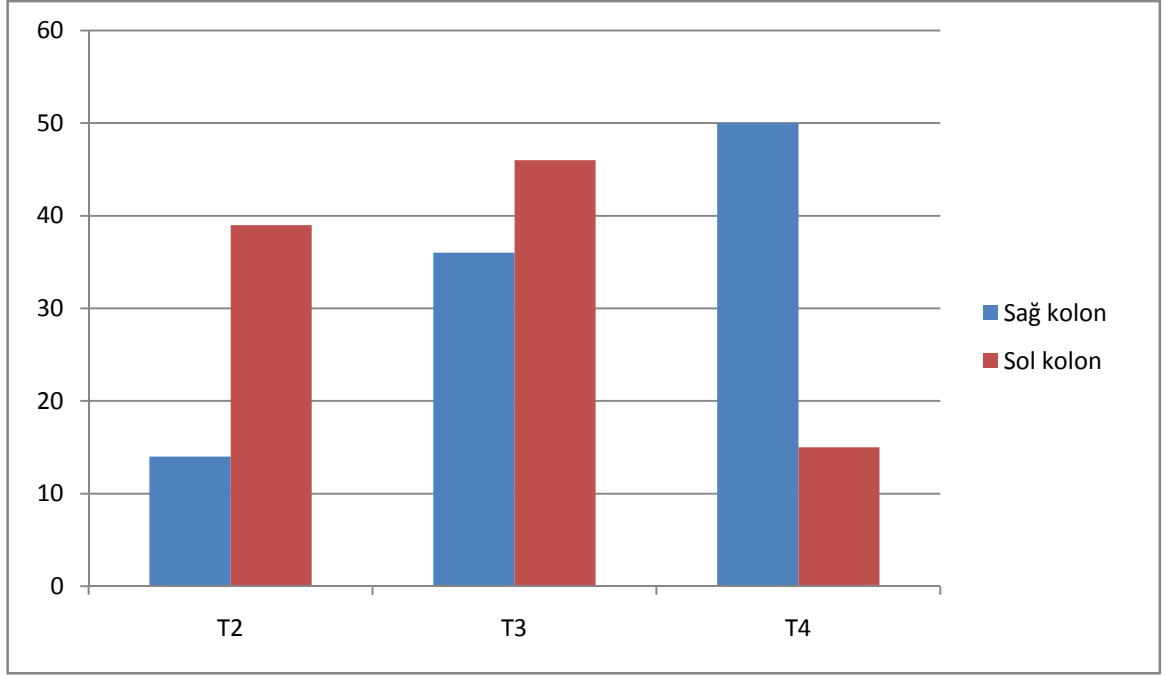


müsinlerin geçici olarak eksprese edildiğine işaret etmektedir. Ayrıca dikkati çeken bir diğer durum MUC6 ekspresyon artışının tümör boyutu artışı ile paralellik göstermesidir. Çalışmada analiz edilen müsinlerin normal kolon mukozasından itibaren adenoma-karsinoma sekansı boyunca ekspresyonlarının değişimine bakıldığında, müsin ekspresyonlarının pik değerlerinin iki eşik değere göre farklılık ve benzerlikleri mevcuttur. Her iki eşik değerinde de MUC5AC ve MUC6 ekspresyonları AP grubunda pik yapmakta, MUC1 ise ACa grubunda pik değerine ulaşmaktadır (Grafik17 ve 18). MUC4 ekspresyonu ise %5 eşik değere göre AP grubunda pik değeri göstermektedir (Grafik 18). MUC2 ekspresyonu, her iki eşik değer için de pik seviyesine AP grubunda ulaşmakla beraber çalışmamızın sonuçlarına göre MUC2 ekspresyonunu değerlendirirken biraz ihtiyatlı olmak durumundayız. Genel bilgi olarak MUC2 normal kolon mukozasında çok yaygın eksprese edilen bir müsin iken çalışmamızın sonuçlarına göre MUC2 ekspresyonu KG' da çok düşük değerlerde kalmıştır. Eşik değerini %5' e düşürülmesi ile pozitiflik oranlarında dikkati çeker bir artış izlense de literatüre göre MUC2 ekspresyonumuz yine de düşük düzeylerde kalmıştır. Bu durumun nedeni olarak teknik sebepleri göstermekteyiz. Eğer normal kolon mukozasındaki MUC2 ekspresyonu için genel literatür verilerini dikkate alırsak her iki eşik değere göre de normal mukozadan itibaren adenoma-karsinoma sekansı boyunca MUC2 ekspresyonunun devamlı azalan eğrisini görmemiz gerekirdi. Literatürdeki adenoma-karsinoma sekansı boyunca rapor edilmiş müsin profilindeki değişim ile çalışmamızdaki her iki eşik değere göre çizilen eğriler karşılaştırıldığında, %30 eşik değere göre çizilen eğrinin, MUC2 hariç, literatürle çok daha uyumlu olduğu dikkatimizi çekmektedir.

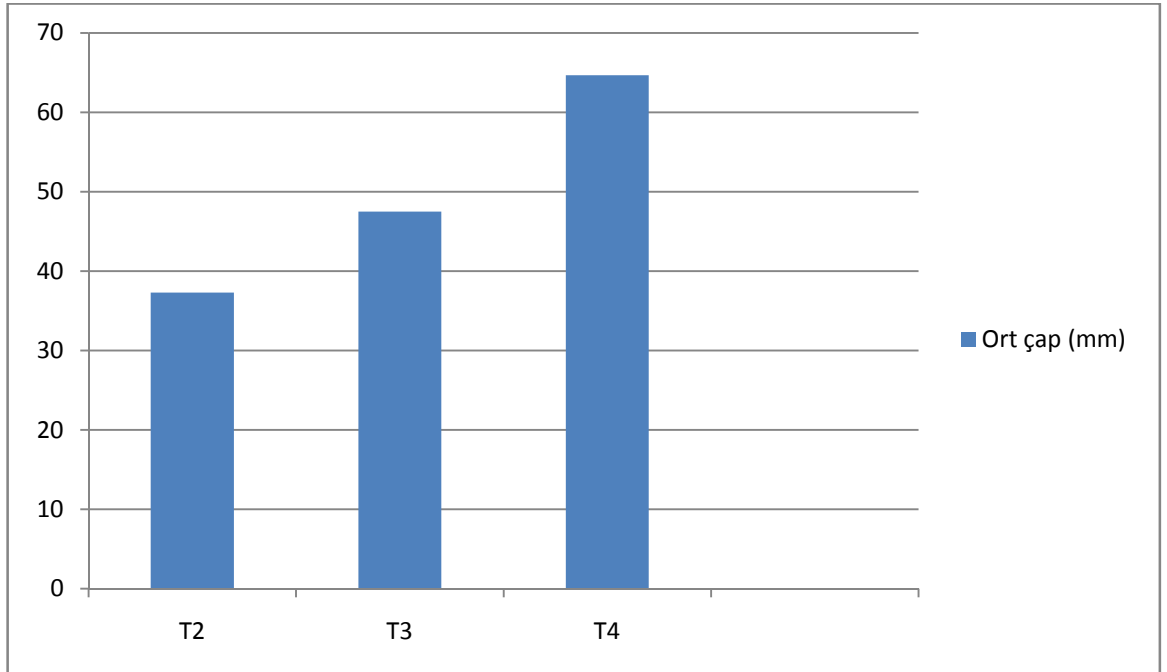
Çalışmamızda CK20 ekspresyonu kaybının ise daha ileri tümör invazyon derinliği ve daha yüksek tümör histolojik diferansiyasyon derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca ACa grubunda CK20 ekspresyonu ile cinsiyet arasında, literatürde rastlamadığımız bir ilişki ortaya çıkmıştır. Kadın olguların tümöründe CK20 pozitifliği erkeklerinkine göre ciddi derecede daha yüksek bulunmuştur. Başka bir deyişle, erkek olguların kolorektal adenokarsinomalarında ciddi derecede CK20 ekspresyon kaybı söz konusudur. Primeri araştırılan metastatik adenokarsinomalı erkek hastalarda CK20 negatifliği, bu sonuca göre primer açısından kolorektumu ekarte ettirmemelidir.

Sonuç olarak kolorektal adenokarsinomalarda MUC1/MUC2 ekspresyon artışı ve MUC4/CK20 ekspresyon kaybı daha ileri evre tümör özellikleri ve progresyonu ile ilişkilidir. MUC5AC ve MUC6 ekspresyonları adenoma-karsinoma sekansında geçici olarak adenomatöz polip aşamasında görülebilir. Özellikle erkek olguların primeri araştırılan metastatik adenokarsinomalarında, CK20 ekspresyonu kaybının primer açısından kolorektumu ekarte ettirmemesi gerekir. Kolorektal adenoma-karsinoma sekansındaki morfolojik spektrumun, literatürde bildirilen genel müsin ekspresyonu profiline, %30 eşik değere göre elde ettiğimiz müsin ekspresyonu sonuçlarımız çok daha yakındır.

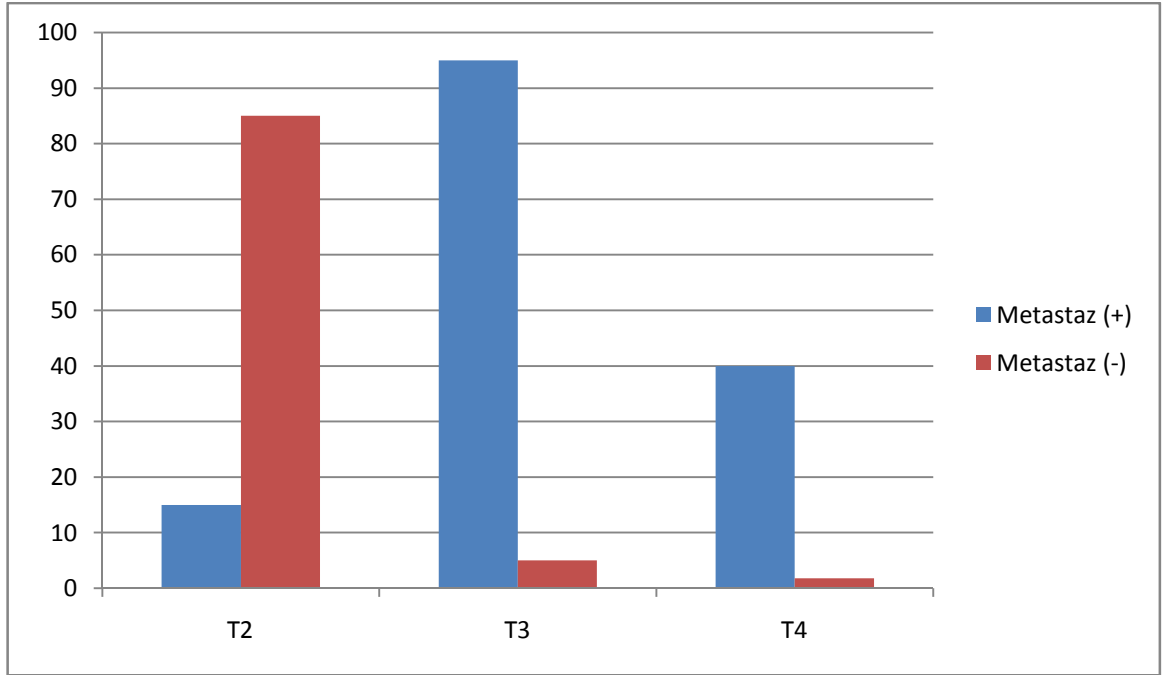
**Grafik 1.** Tümör lokalizasyonunun tümör invazyon derinliği ile ilişkisi.



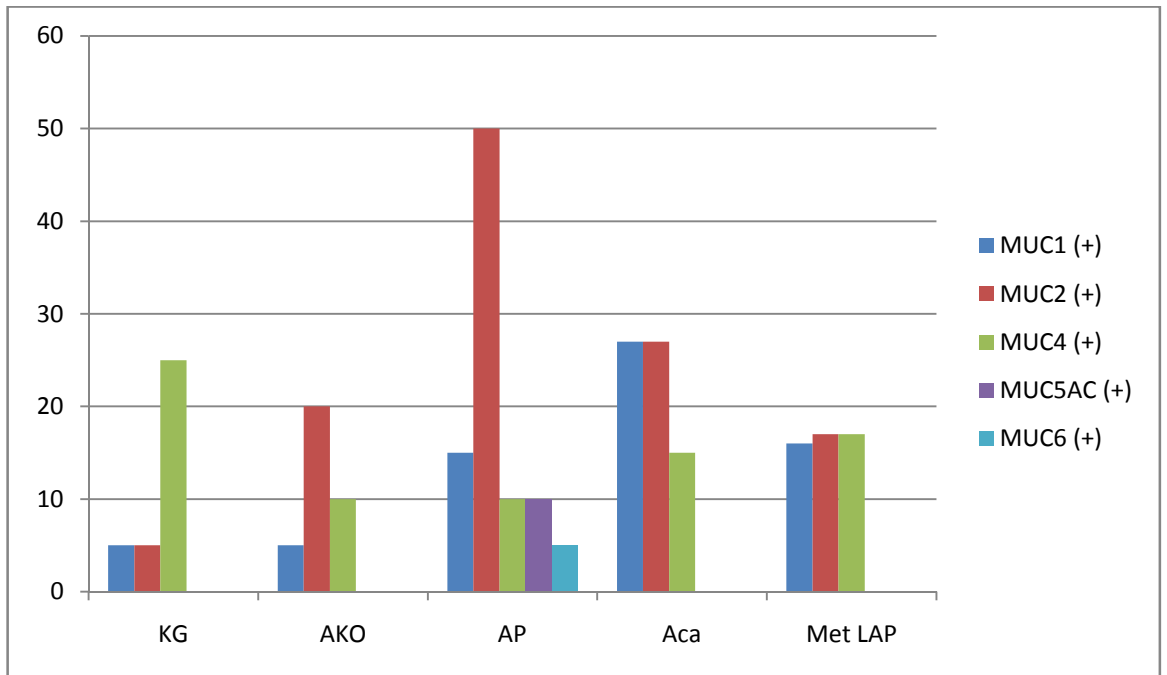
**Grafik 2.** Tümör invazyon derinliğine göre tümör ortalama çapının değişimi.



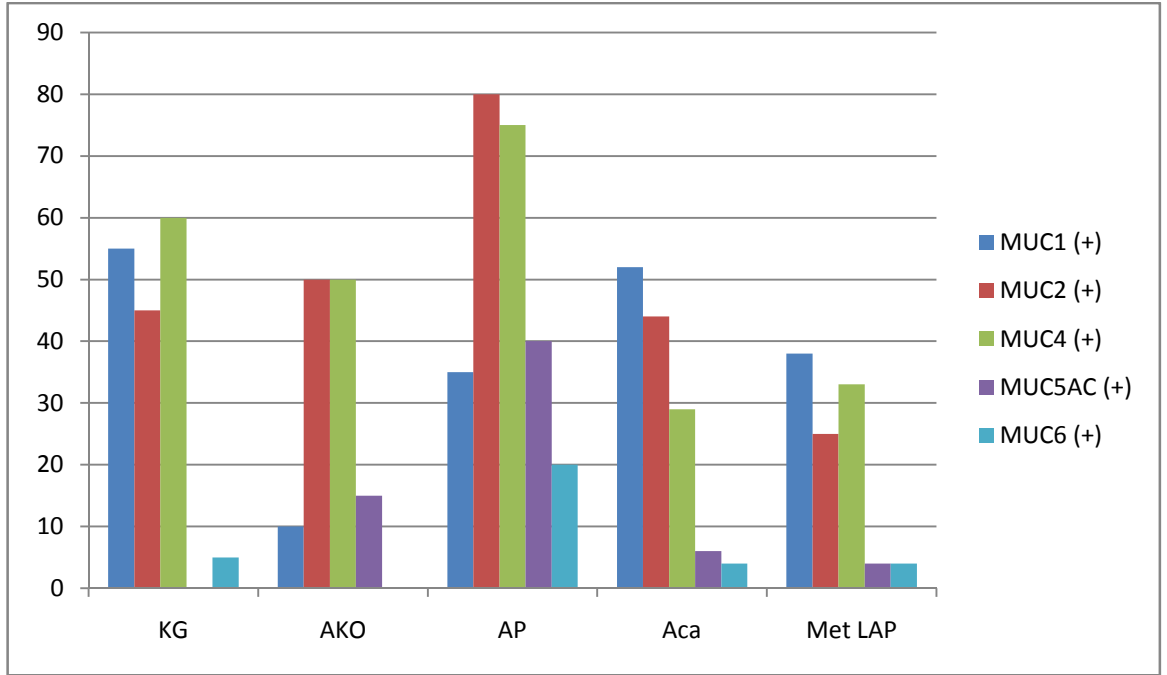
**Grafik 3.** Tümör invazyon derinliğine göre bölgesel lenf düğümü metastazı durumu.



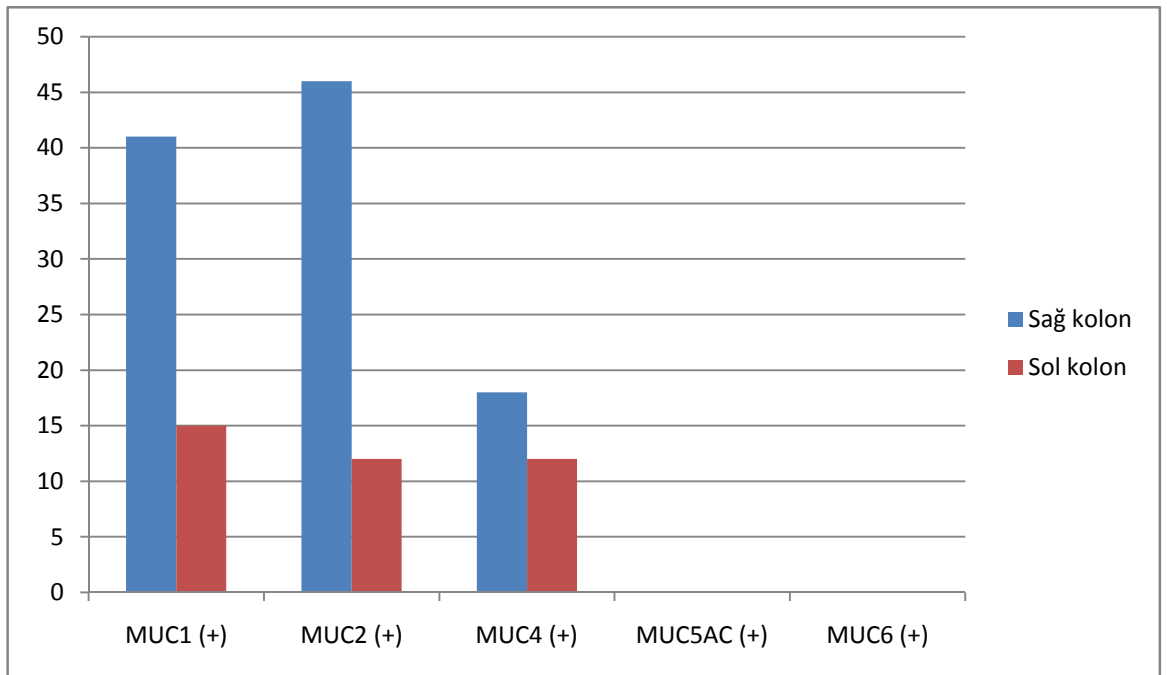
**Grafik 4.** Gruplarda müsin immünprofili (%30 eşik değere göre).



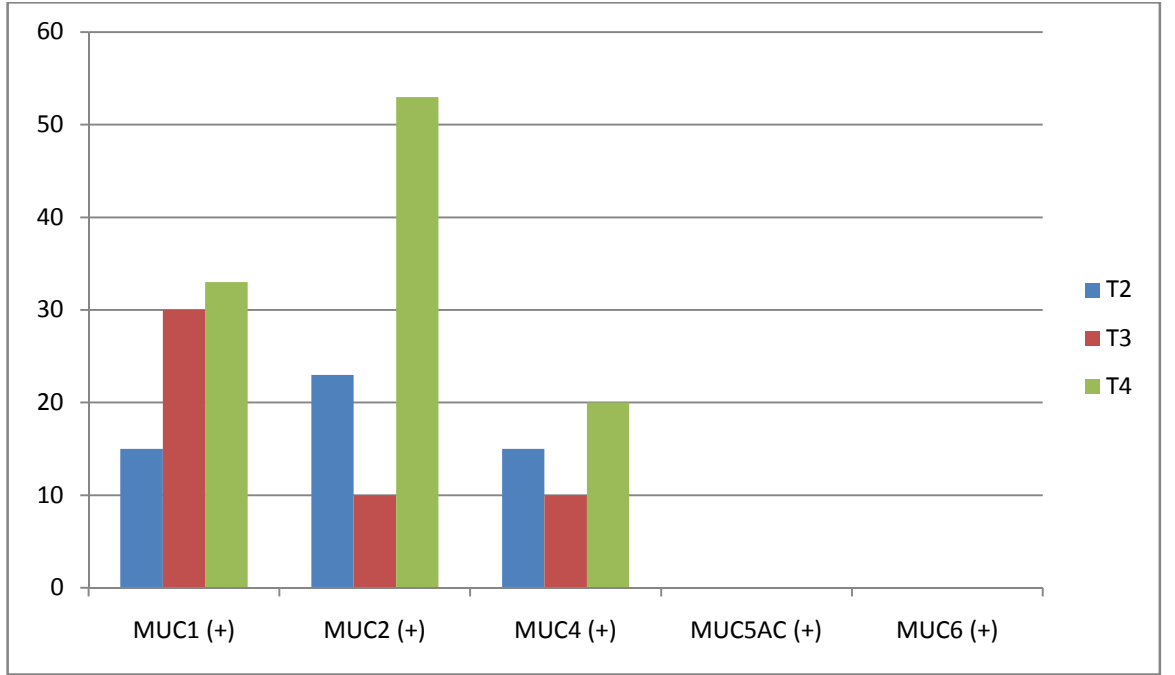
**Grafik 5.** Gruplarda müsin immünprofili (%5 eşik değere göre)



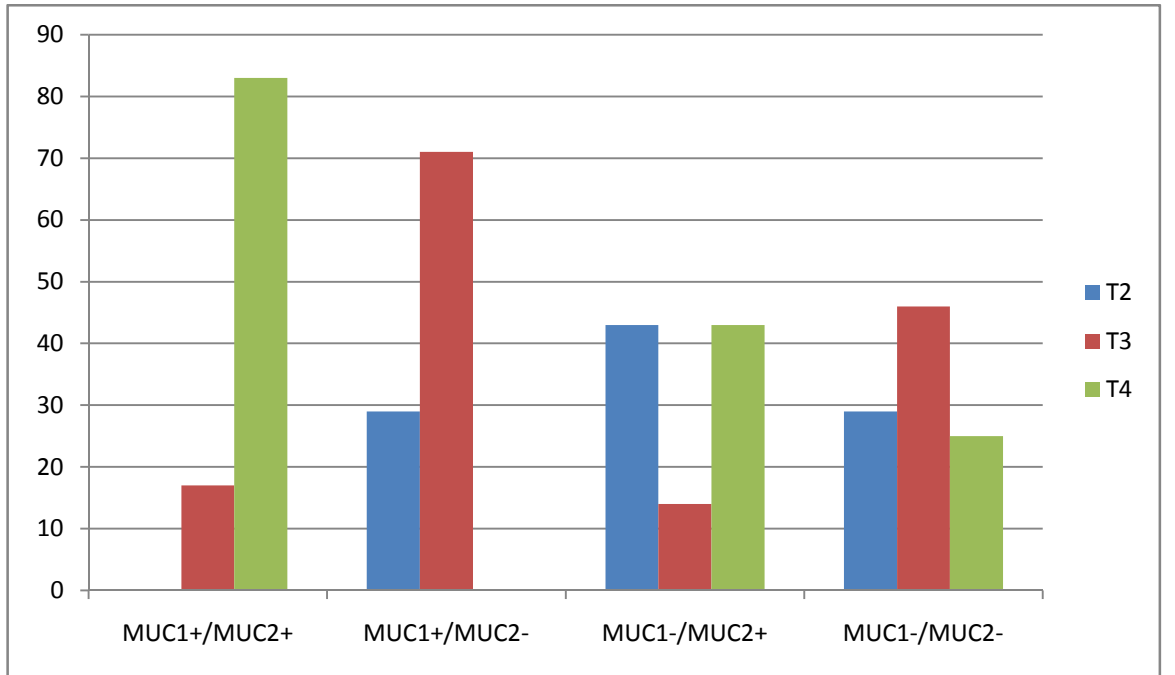
**Grafik 6.** MUC1 ve MUC2 pozitifliğinin tümör lokalizasyonu ile ilişkisi (%30 eşik değere göre)



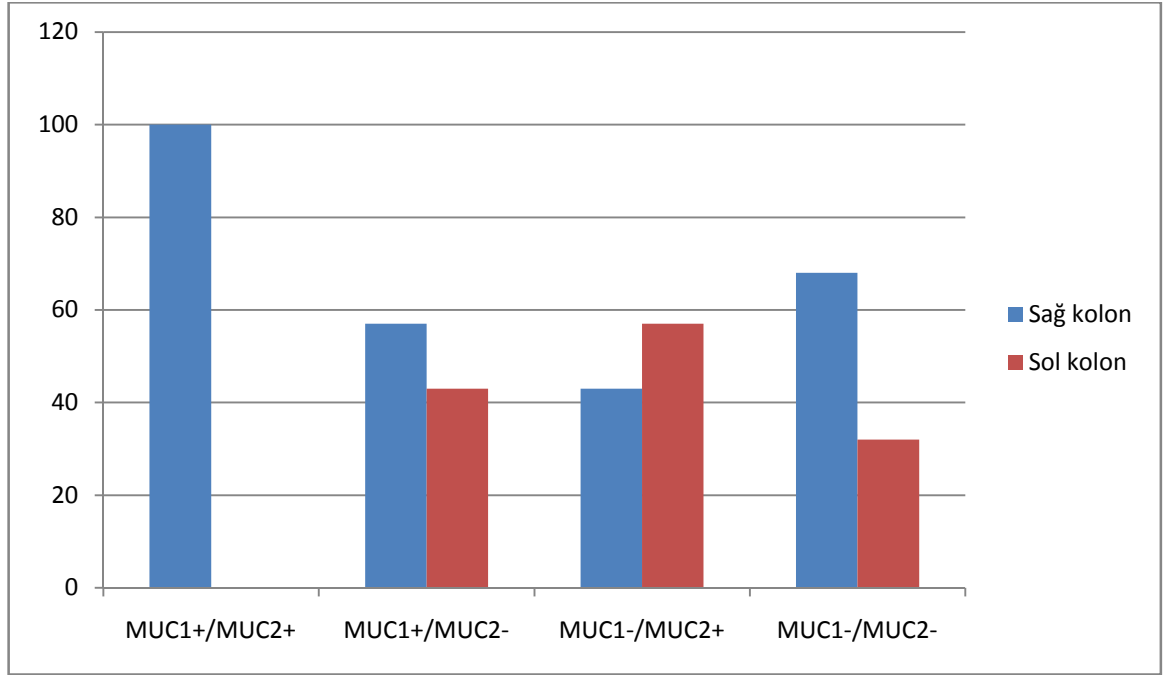
**Grafik 7.** MUC1, MUC2 ve MUC4 pozitifliğinin tümör invazyon derinliği ile ilişkisi (%30 eşik değere göre)



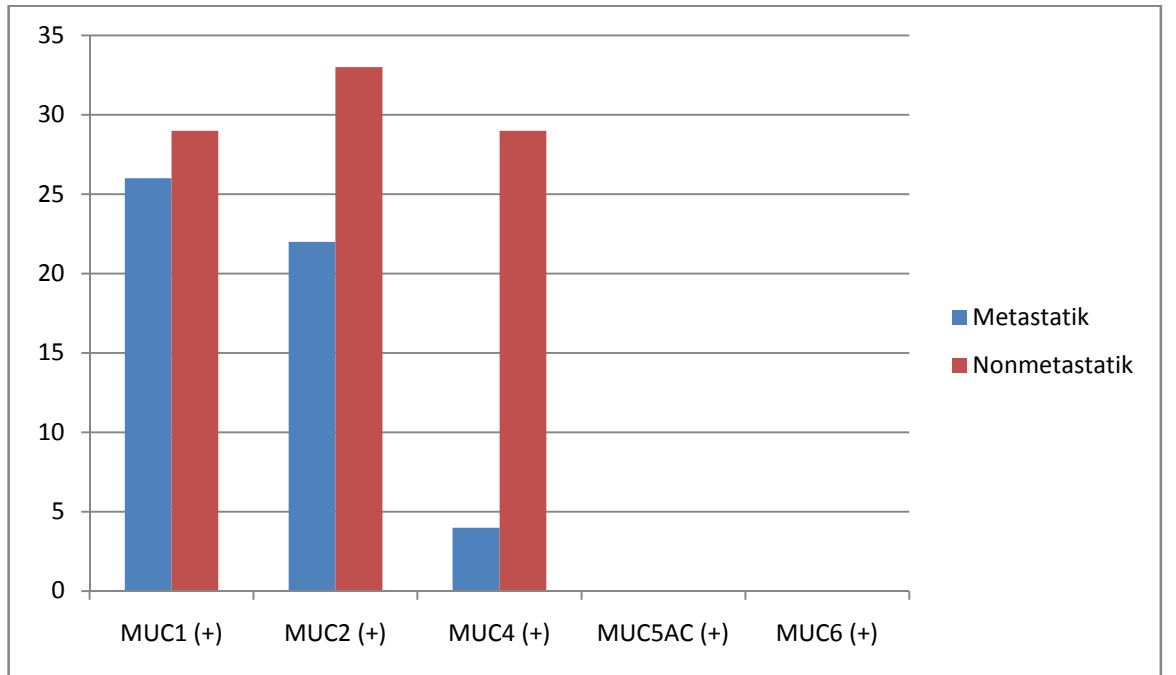
**Grafik 8.** MUC1/MUC2 immünprofilinin tümör invazyon derinliği ile ilişkisi (%30 eşik değere göre)



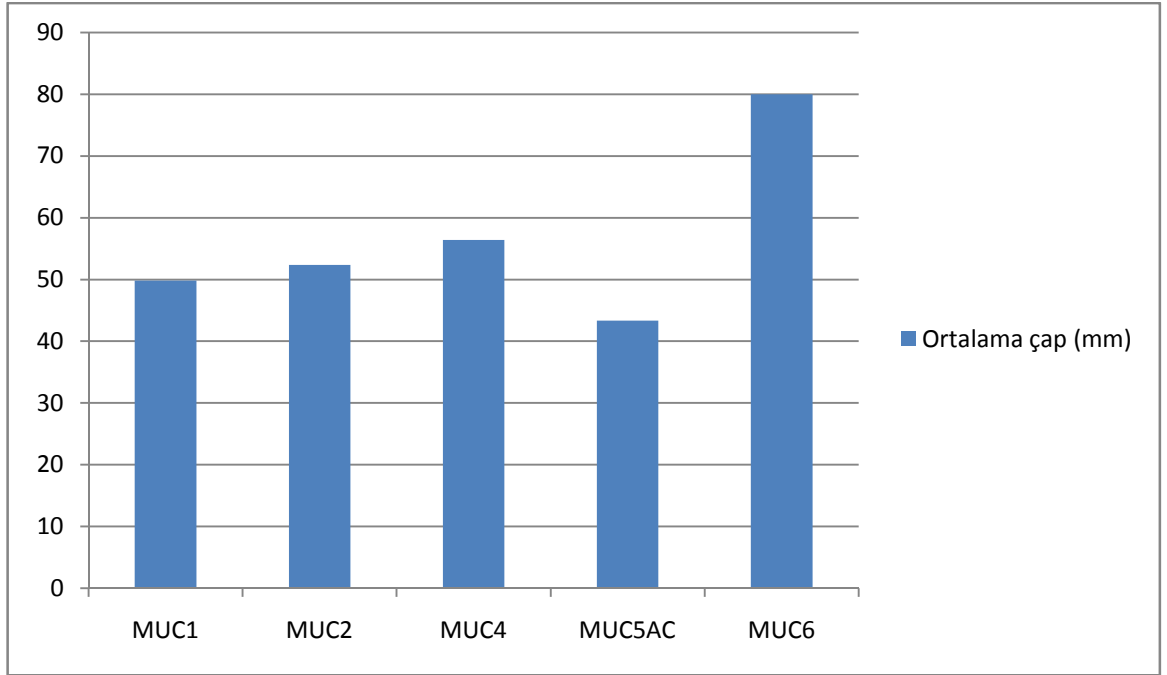
**Grafik 9.** MUC1/MUC2 immünprofilinin tümör lokalizasyonu ile ilişkisi (%30 eşik değere göre)



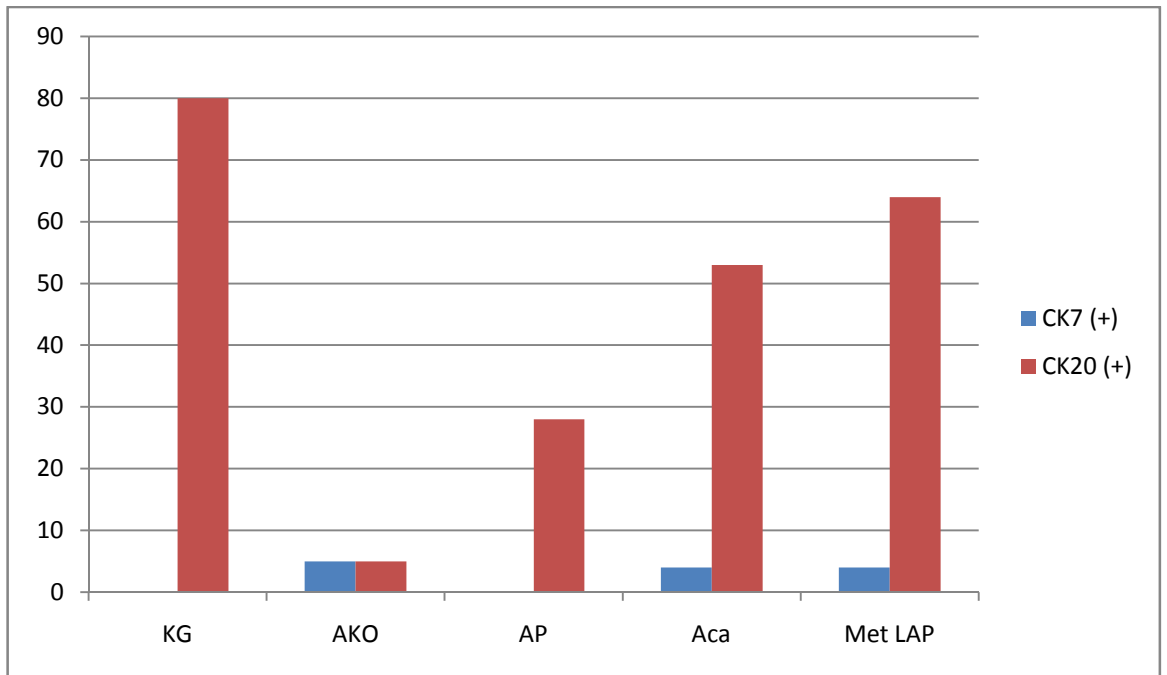
**Grafik 10.** MUC1, MUC2 ve MUC4 pozitifliğinin bölgesel lenf düğümü metastazı ile ilişkisi (%30 eşik değere göre)



**Grafik 11.** Müsin pozitifliğine göre tümör ortalama çapları (%5 eşik değere göre)

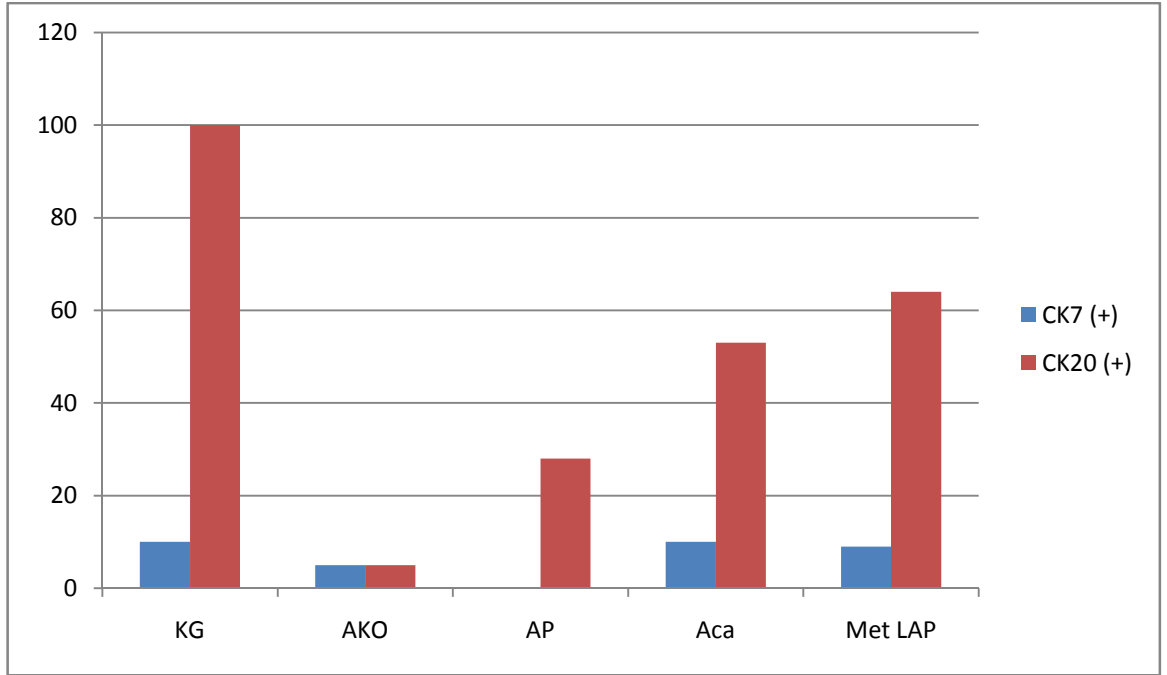


**Grafik 12.** Gruplarda CK7 ve CK20 pozitifliği (%30 eşik değere göre)

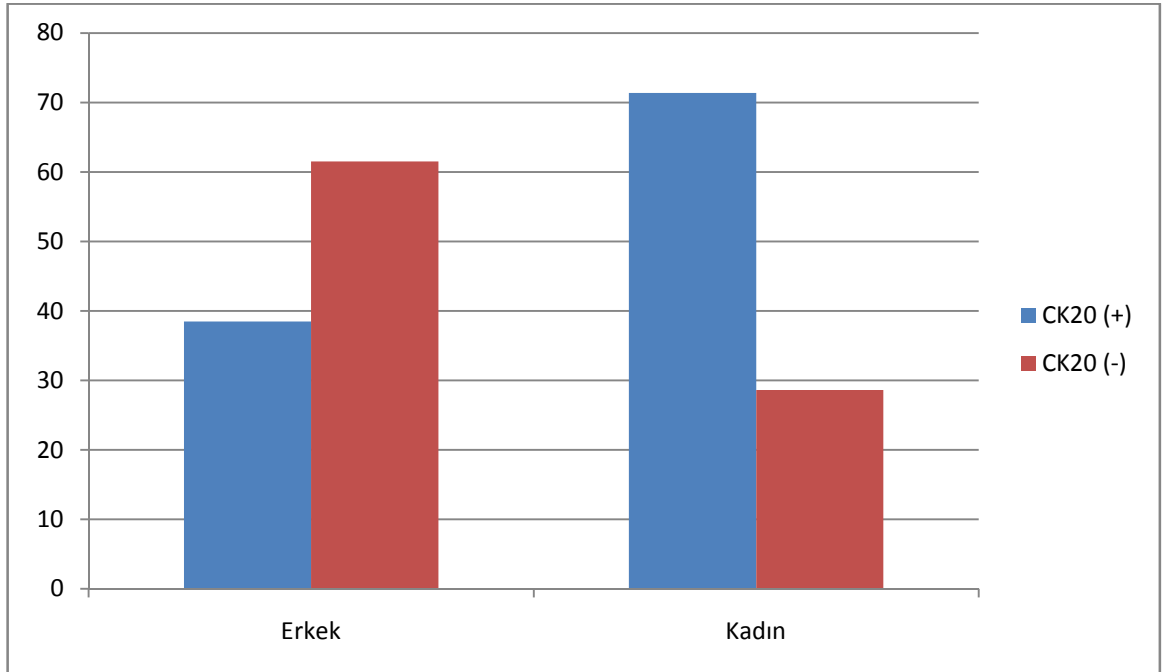




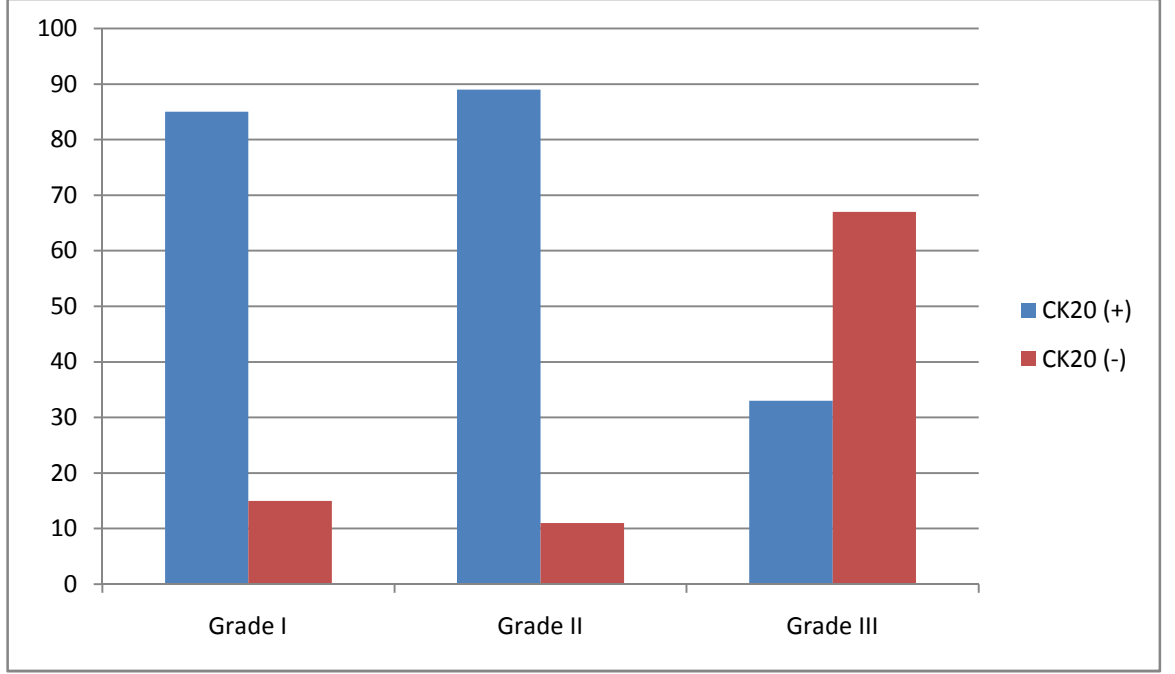
**Grafik 13.** Gruplarda CK7 ve CK20 pozitifliği (%5 eşik değere göre)



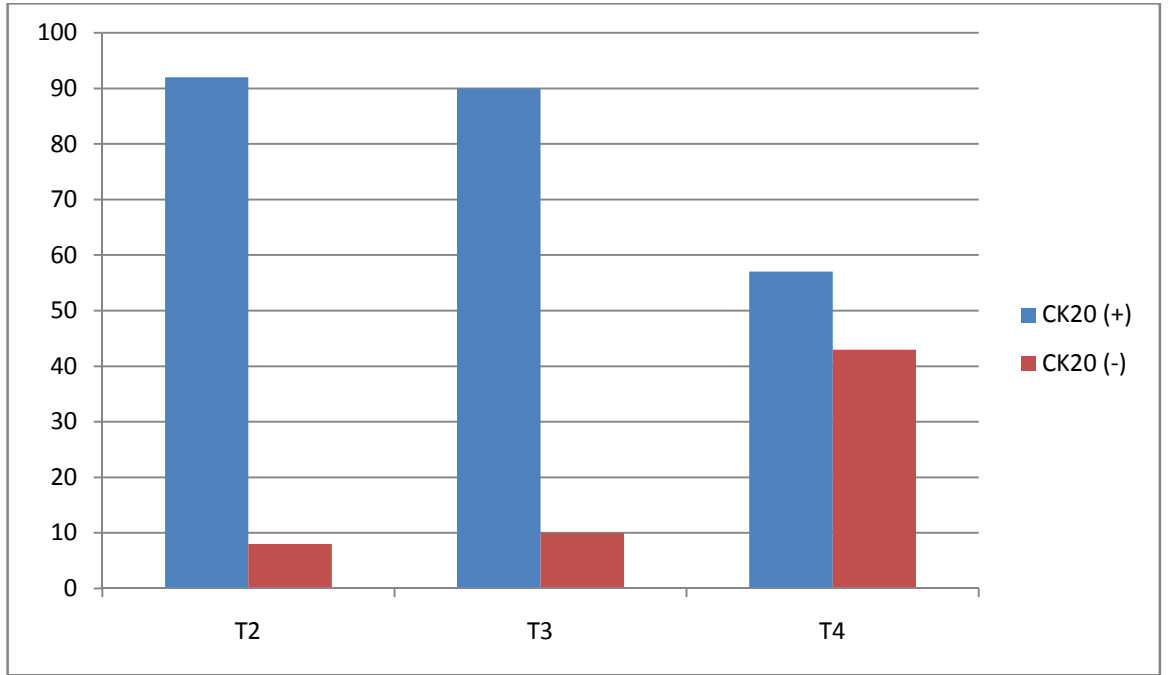
**Grafik 14.** Adenokarsinoma grubunda cinsiyet ile CK20 pozitifliğinin ilişkisi (%30 eşik değere göre)



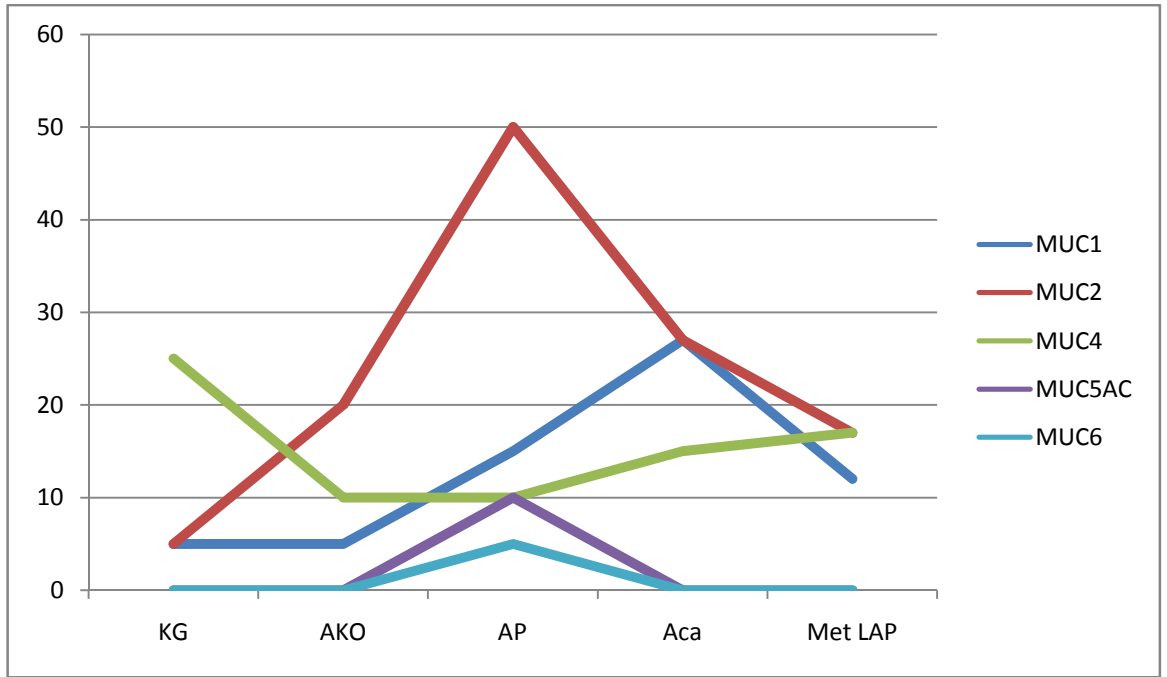
**Grafik 15.** Tümörde grade ile CK20 pozitifliğinin ilişkisi (%5 eşik değere göre)



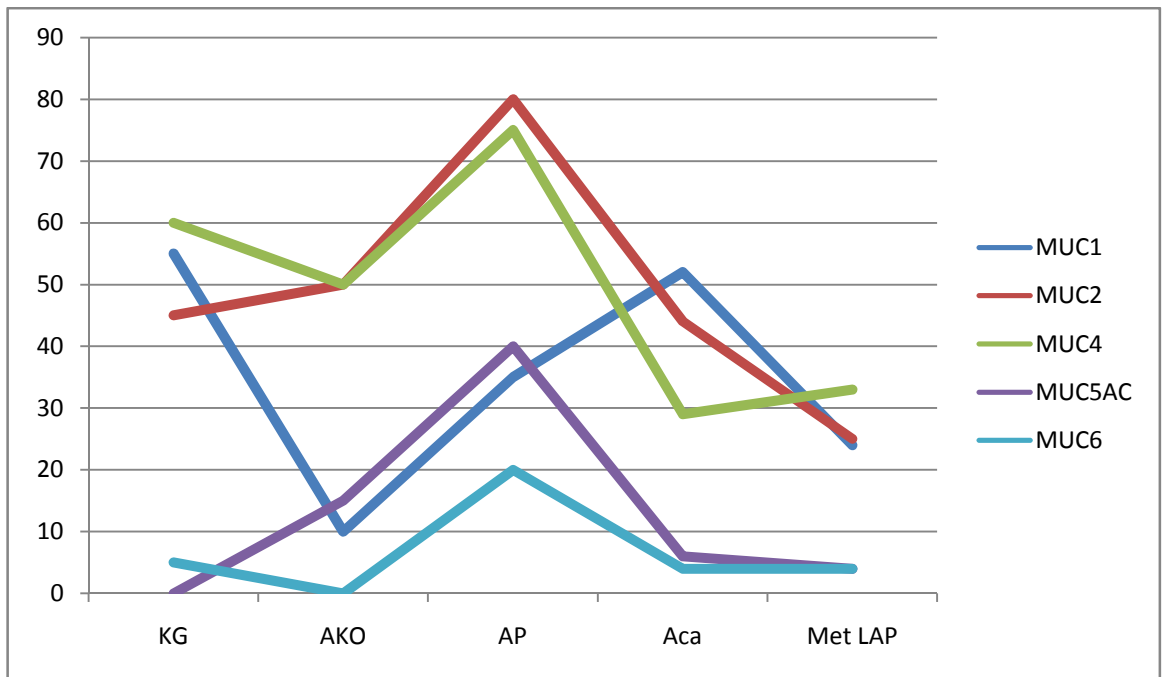
**Grafik 16.** Tümör invazyon derinliği ile CK20 ekspresyon kaybının ilişkisi (%5 eşik değere göre)



**Grafik 17.** Müsin ekspresyonlarının normal mukoza-adenoma-adenokarsinoma süreci boyunca değişimi (%30 eşik değere göre)



**Grafik 18.** Müsin ekspresyonlarının normal mukoza-adenoma-adenokarsinoma süreci boyunca değişimi (%5 eşik değere göre)



## 7. KAYNAKLAR

1. Perçinel S, Savaş B, Ensari A ve ark. Mucins in the colorectal neoplastic spectrum with reference to conventional and serrated adenomas. *Turk J Gastroenterol* 2007; 4: 230-238.
2. Bu XD, Li N, Tian XQ ve ark. Altered expression of MUC2 and MUC5AC in progression of colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 32: 4089-94.
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/708>.
4. Shanmugam C, Jhala NC, Katkooi VR ve ark. Prognostic value of mucin 4 expression in colorectal adenocarcinomas. *Cancer* 2010; 116: 3577-86.
5. Li A, Goto M, Horinouchi M ve ark. Expression of MUC1 and MUC2 mucins and relationship with cell proliferative activity in human colorectal neoplasia. *Pathol Int* 2001; 11: 853-60.
6. Moore KL ve Persoud TVN. Gastrointestinal Sistem Embriyolojisi, Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevi 2009; 224-38.
7. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Yıldırım M (Edt), Karın Anatomisi. *Gray's Anatomy*, Elsevier 2011; 307-10.
8. Eşrefoğlu M, Gastrointestinal Sistem, Genel ve Özel Histoloji, Pelikan Tıp Teknik Yayıncılık, 2004; 224-226.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal track. *Pathologic Basis of Disease*, Eighth Edition. Saunders Elsevier, 2010; 763-828.
10. Chapman I. Adenomatous Polypi of Large Intestine, Incidence and Distribution. *Ann Surg* 1963; 157: 223-6.
11. Groff RJ, Nash R, Ahnen DJ. Significance of Serrated Polyps of the Colon. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 490-8.
12. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 343-64.
13. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 947-68.

14. Srivastava A, Redston M, Farraye FA ve ark. Hyperplastic/serrated polyposis in inflammatory bowel disease: A case series of a previously undescribed entity. *Am J surg Pathol* 2008; 32: 296-303.
15. Franzin G, Zamboni G, Dina R ve ark. Juvenile and inflammatory polyps of the colon. A histological and histochemical study. *Histopathology* 1983; 7: 719-28.
16. Horrelino EG, Eckert C, Ackerman LV. Polyps of the rectum and colon in children. *Cancer* 1957; 10: 1210-20.
17. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV ve ark. Solitary juvenile polyps. Not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology* 1993; 105: 698-700.
18. Rosai J. *Gastrointestinal Tract, Volume 1. 10th Edt. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Mosby, Elsevier: 2011: 731-803.
19. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS ve ark. Aberrant crypts. Putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991; 51: 1564-7.
20. Roncucci L, Stamp D, Meline A ve ark. Identification and quantification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-94.
21. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y ve ark. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277-84.
22. Fung CH, Goldman H. The incidence and significance of villous change in adenomatous polyps. *Am J Clin Pathol* 1970; 53: 21-5.
23. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R.H. ve ark. *World Health Organisation Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, IARC 2010.
24. Lanza G, Messerini L, Gafa R ve ark. Colorectal tumors: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 344-55.
25. U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics: 1999–2009 Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2013.
26. Tunalı T, Ersoz C, Gonlusen G ve ark. Kolon endoskopik biyopsilerinde müsifajların histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni* 1992; 2: 18-22.

27. Greco V, Lauro G, Fabbrini A. Histochemistry of colonic epithelial mucins in normal subjects and in patients with ulcerative colitis. A qualitative and histophotometric investigation. *Gut* 1967; 8: 491-96.
28. Usman A, Nagi AH, Nadia N ve ark. Mucin histochemistry in tumours of colon, ovaries and lung. *J Cytol Histol* 2012; 3: 163.
29. Kim YS. Mucin glycoproteins in gastrointestinal malignancies and metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 219–25.
30. Longman RJ, Douthwaite J, Sylvester PA ve ark. Lack of mucin MUC5AC field change expression associated with tubulovillous and villous colorectal adenomas. *J Clin Pathol* 2000; 53: 100-4.
31. Ho SM, Ewing SL, Montgomery CK ve ark. Altered mucin core peptide immunoreactivity in the colon polyp-carcinoma sequence. *Oncol Res* 1996; 8: 53–61.
32. Andrews CW, Jessup JM, Goldman H ve ark. Localization of tumor-associated glycoprotein DF3 in normal, inflammatory, and neoplastic lesions of the colon. *Cancer* 1993; 72: 3185–90.
33. Chang SK, Dohrman AF, Basbaum CB ve ark. Localization of Mucin (MUC2 and MUC3) messenger RNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 107: 28–36.
34. Nakamori S, Ota DM, Cleary KR ve ark. MUC1 mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinomas. *Gastroenterology* 1994; 106: 353–61.
35. Hanski C, Riede E, Gratchev A ve ark. MUC2 gene suppression in human colorectal carcinomas and their metastases: in vitro evidence of the modulatory role of DNA methylation. *Lab Invest* 1997; 77: 685–95.
36. Nollet S, Moniaux N, Maury J ve ark. Human mucin gene MUC4: organisation of it's 5' 9'-region and polymorphism of it's central tandem repeat array. *Biochem J* 1998; 332: 739-48.
37. Jass JR, Huttmann A, Walsh MD ve ark. Polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum, *J Histochem* 1999; 47: 1039.

38. Hadi N, Shakoor KA, Kafil N. Immunohistochemical study of mucins in colorectal carcinoma: could it be a guide for biological behavior? *J Surg Pakistan (International)* 2009; 3: 103-7.
39. Ogata S, Uehara H, Itzkowitz SH. Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 5971-8.
40. Reis CA, David L, Correa P ve ark. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC & MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003-7.
41. Nordman H, Davies JR, Lindell G ve ark. Gastric MUC5AC and MUC6 are large oligomeric mucins that differ in size, glycosylation and tissue distribution. *Biochem J* 2002; 364: 191-200.
42. Bartman AE, Anderson SJS, Ewing SL ve ark. Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucin genes in colorectal polyps. *Int J Cancer* 1999; 80: 210-8.
43. Ahn MH, Bae KB, Kwon JA ve ark. Association of MUC6-minisatellite variants with susceptibility to rectal carcinoma. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 303-8.
44. Parsons R. Molecular genetics and hereditary cancer: hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma as a model. *Cancer* 1997; 80: 533-6.
45. Bosman FT. Molecular pathology of colorectal cancer. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 86: 112-7.
46. Markowitz SD ve Bertagnolli MM. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-60.
47. Edmonston TB, Cuesta KH, Burkolder S ve ark. Colorectal carcinomas with high microsatellite instability: defining a distinct immunologic and molecular entity with respect to prognostic markers. *Hum Pathol* 2000; 31: 1506-14.
48. Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M ve ark. Sporadic colorectal adenocarcinomas with high frequency microsatellite instability. *Cancer* 2000; 89: 2025-37.
49. Boomer GT ve Fearon ER. Molecular abnormalities in colon and rectal cancer. *The molecular basis of cancer, Saunders* 2008; 409-21.

50. Hawkins NJ ve Ward RL. Sporadic colorectal cancer with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1307-13.
51. Makinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 131-50.
52. Shia J, Ellis NA, Patry PB ve ark. Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary non polyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1407-17.
53. Wright CL ve Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1393-406.
54. Finkelstein SD, Sayegh R, Christensen S ve ark. Genotypic classification of adenocarcinoma. Biologic behavior correlates with K-ras 2 mutation type. *Cancer* 1993; 71: 3827-38.
55. Meyers FJ, Gumerlock PH, Kokoris SP ve ark. Human bladder and colon carcinomas contain activated ras p21. *Cancer* 1989; 63: 2177-81.
56. Plesec TP ve Hunt JL. KRAS mutation testing in colorectal cancer. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 196-203.
57. Brabletz T, Jung A, Kirchner T. Beta-catenin and the morphogenesis of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2002; 441: 1-11.
58. Henderson BR. Nuclear-cytoplasmic shuttling of APC regulates beta-catenin subcellular localisation and turnover. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 653-60.
59. Lifschitz-Mercer B, Amitai R, Maymon BB ve ark. Nuclear localisation of beta-catenin and plakoglobin in primary and metastatic human colonic carcinomas, colonic adenomas and normal colon. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: 273-9.
60. Connely JH, Brunner JM, Robery-Cafferty SS ve ark. p53 protein expression in transitional mucosa and adenocarcinomas of the colorectum. *Mod Pathol* 1992; 5: 537-9.
61. Astler VB ve Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-51.



62. Jass JR, Atkins WS, Cuzick J ve ark. The grading of rectal cancer. Historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-59.
63. Andreola S, Leo E, Belli F ve ark. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10mm distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 611-5.
64. Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 2861-5.
65. Compton C, Fenoglio-Presier CM, Pettigrew N ve ark. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: colorectal working group. *Cancer* 2000; 88: 1739-57.
66. Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 874-85.
67. Reid JC, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human gastrointestinal system. *Gut* 1998; 42: 220-6.
68. Audie JP, Porjet JN, Copin MC ve ark. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive and reproductive tracts ascertained by in situ hybridization. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 1479-85.
69. Aksoy N, Akıncı F. Mucin macromolecules in normal, adenomatous and carcinomatous colon: evidence for the neotransformation. *Macromol Biosci* 2004; 4: 483-96.
70. Yonezawa S ve Sato E. Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignancy potential. *Pathol Int* 1997; 47: 813-30.
71. Bresalier RS, Yaron N, Byrd JC ve ark. Mucin production by human colonic carcinoma cells correlates with their metastatic potential in animal models of colon cancer metastasis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1037-45.
72. Osako M, Yonezawa S, Sidiki B ve ark. Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in human pancreatic tumors. *Cancer* 1993; 71: 2191-9.
73. Yamashita K, Yonezawa S, Tanaka S ve ark. Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in hepatolithiasis and cholangiocarcinomas. *Int J Cancer* 1993; 55: 82-91.

74. Utsunomiya T, Yonezawa S, Sakamoto H ve ark. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: Its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2605-14.
75. Yonezawa S ve Sato E. Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignant potential. *Pathol Int* 1997; 47: 813-30.
76. Yonezawa S, Sueyoshi K, Nomoto M ve ark. MUC2 gene expression is found in noninvasive tumors but not in invasive tumors of the pancreas and liver: Its close relationship with prognosis of the patients. *Hum Pathol* 1997; 28: 344-52.
77. Kitamura H, Yonezawa S, Tanaka S ve ark. Expression of mucin carbonhydrates and core proteins in carcinomas of the ampulla vater: Their relationship to prognosis. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 631-40.
78. Nakamori S, Ota DM, Cleary KR ve ark. MUC1 mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinomas. *Gastroenterology* 1994; 106: 353-61.
79. Hanski C, Riede E, Gratchev A ve ark. MUC2 gene supression in human colorectal carcinomas and their metastases: in vitro evidence of the modulatory role of DNA methylation. *Lab Invest* 1997; 77: 685-95.
80. Sylvester PA, Myerscough N, Warren BF ve ark. Differential expression of the chromosome 11 mucin genes in colorectal cancer. *J Pathol* 2001; 195: 327-35.
81. Gurbuz Y ve Kloppel G. Differentiation pathways in duodenal and ampullary carcinomas: a comparative study on mucin and trefoil peptide expression, including gastric and colon carcinomas. *Virchows Arch* 2004; 444: 536-41.
82. Ajioka Y, Allison LJ, Jass JR. Significance of MUC1 and MUC2 mucin expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1996; 49: 560-4.
83. Matsuda K, Watanabe H, Ajioka Y ve ark. Ulcerative colitis with overexpression of p53 preceding overt histological abnormalities of the epithelium. *J Gastroenterol* 1996; 31: 860-7.
84. Bara J, Chastre E, Mahiou J ve ark. Gastric m1 mucin, an early oncofetal marker of colon carcinogenesis, is encoded by the MUC5AC gene. *Int J Cancer* 1998; 75: 767-73.

85. Andrews CW, Jessup JM, Goldman H ve ark. Localization of tumor-associated glycoprotein DF3 in normal and neoplastic lesions of the colon. *Cancer* 1993; 72: 3185-90.
86. Ajioka Y, Watanabe H, Jass JR. MUC1 and MUC2 mucins in flat and polypoid colorectal adenomas. *J Clin Pathol* 1997; 50: 417-21.
87. Zotter S, Lossnitzer A, Hageman PC ve ark. Immunohistochemical localization of the epithelial marker MAM-6 in invasive malignancies and highly dysplastic adenomas of the large intestine. *Lab Invest* 1987; 57: 193-9.
88. Hao X, Palazzo JP, Ilyas M ve ark. Reduced expression of molecules of the cadherin/catenin complex in the transition from colorectal adenoma to carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 2241-7.
89. Baldus SE, Mönig SP, Huxel S ve ark. MUC1 and nuclear  $\beta$ -catenin are coexpressed at the invasion front of colorectal carcinomas and are both correlated with tumor prognosis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2790-6.
90. Wesseling J, van der Valk SW, Hilkens J. A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane associated mucin episialin/MUC1. *Mol Biol Cell* 1996; 7: 565-77.
91. Jang KT, Chae SW, Sohn JH ve ark. Coexpression of MUC1 with p53 or MUC2 correlates with lymph node metastasis in colorectal carcinomas. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 29-33.
92. Andrianifahanana M ve Moniaux N. Regulation of mucin expression: mechanistic aspects and implications for cancer and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1765 (2): 189-222.
93. Ookawa K, Kudo T, Aizawa S ve ark. Transcriptional activation of the MUC2 gene by p53. *J Biol Chem* 2002; 277: 48270-5.
94. Manne U, Weiss HL, Grizzle WE. Racial differences in the prognostic usefulness of MUC1 and MUC2 in colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4017-25.
95. Velcich A, Yang W, Heyer J ve ark. Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin MUC2. *Science* 2002; 295: 1726-9.

96. Ogata S, Maimonis PJ, Itzkowitz SH. Mucins bearing the cancer associated sialosyl-Tn antigen mediate inhibition of natural killer cell cytotoxicity. *Cancer Res* 1992; 52: 4741-6.
97. Winterford CM, Walsh MD, Leggett BA ve ark. Ultrastructural localization of epithelial mucin core proteins in colorectal tissues. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1063-74.
98. Kocer B, Soran A, Erdogan S ve ark. Expression of MUC5AC in colorectal carcinoma and relationship with prognosis. *Pathology Int* 2002; 52: 470-7.
99. Biemer-Huttman AE, Walsh MD, McGuckin MA ve ark. Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4 and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas and traditional adenomas of the colorectum. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1039-48.
100. Buisine AP, Janin A, Maunoury V ve ark. Aberrant expression of human mucin gene (MUC5AC) in villous adenoma. *Gastroenterology* 1996; 110: 84-91.
101. Imai Y, Yamagishi H, Fukuda K. Differential mucin phenotypes and their significance in a variation of colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19(25): 3957-68.
102. Bara J, Gautier R, Daher N ve ark. Monoclonal antibodies against oncofetal mucin M1 antigens associated with precancerous colonic mucosae. *Cancer Res* 1986; 46: 3983-9.
103. Van Seuningem I, Pigny P, Perrais M ve ark. Transcriptional regulation of the 11p15 mucin genes. Towards new biological tools in human therapy, in inflammatory diseases and cancer? *Front Biosci* 2001; 6: D1216-4.
104. Forgue-Lafitte ME, Fabiani B, Levy PP ve ark. Abnormal expression of M1/MUC5AC mucin in distal colon of patients with diverticulitis, ulcerative colitis and cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 1543-9.
105. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 553-71.
106. Boonla C, Sripan B, Thuwajit P ve ark. MUC1 and MUC5AC mucin expression in liver fluke-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4939-46.

107. Biemer-Huttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA ve ark. Mucin core protein expression in colorectal cancers with high level of microsatellite instability indicates a novel pathway of morphogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1909-16.
108. Yao T, Kouzuki T, Kajiwara M ve ark. Serrated adenoma of the colorectum, with reference to its gastric differentiation and its malignant potential. *J Pathol* 1999; 187: 511-7.
109. Hirono H, Ajioka Y, Watanabe H ve ark. Bidirectional gastric differentiation in cellular mucin phenotype (foveolar and pyloric) in serrated adenoma and hyperplastic polyp of the colorectum. *Pathol Int* 2004; 54: 401-7.
110. Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR ve ark. Microsatellite instability in sporadic mucinous coloractal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *J Pathol* 1997; 182: 380-4.
111. Boland CR ve Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2073-87.
112. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG ve ark. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-9.
113. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C ve ark. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1993; 53: 641-51.
114. Bara J, Loisillier F, Burtin P. Antigens of gastric and intestinal mucous cells in human colonic tumors. *Brit J Cancer* 1980; 41: 209-21.
115. Bara J, Languille O, Gendron MC ve ark. Immunohistological study of precancerous mucus modification in human distal colonic polyps. *Caner Res* 1983; 43: 3885-91.
116. Bara J, Gautier R, Mouradian P ve ark. Oncofetal mucin M1 epitope family: characterization and expression during colon carcinogenesis. *Int J Cancer* 1991; 47: 304-10.
117. Boland CR, Montgomery CK, Kim YS. Alterations in human colonic mucin occuring with cellular differentiation and malignant transformation. *Proc Nat Acad Sci* 1981; 79: 2051-5.

118. Hakomori SI. Aberrant Glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens. *Adv Cancer Res* 1989; 52: 257-331.
119. Ho SB ve Kim YS. Carbohydrate antigens on cancer-associated mucin-like molecules. *Semin Cancer Biol* 1992; 2: 389-400.
120. Boland CR ve Deshmukh GD. The carbohydrate composition of mucin in colonic cancer. *Gastroenterology* 1980; 98: 1170-7.
121. Campbell BJ, Finnie IA, Hounsell EF ve ark. Direct demonstration of increased expression of Thomsen-Friedenreich (TF) antigen in colonic adenocarcinoma and ulcerative colitis mucin and its concealment in normal mucin. *J Clin Invest* 1995; 95: 571-6.
122. Moll R, Lowe A, Laufer J ve ark. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 140: 427-47.
123. Chu, P, Wu E, Weiss LM ve ark. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 962-72.
124. Park SY, Kim BH, Kim JH ve ark. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1561-7.
125. Moll R, Franke WW, Schiller DL ve ark. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
126. Ramalingam P, Hart WR, Goldblum JR. Cytokeratin subset immunostaining in rectal adenocarcinoma and normal anal glands, *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1074-7.
127. Saad RS, Silverman JF, Khalifa MA ve ark. CDX2, cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in rectal adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17: 196-201.
128. Hernandez BY, Frierson HF, Moskaluk CA ve ark. CK20 and CK7 protein expression in colorectal cancer: demonstration of the utility of a population-based tissue microarray. *Hum Pathol* 2005; 36: 275-81.
129. Park SY, Kim HS, Hong EK ve ark. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the

differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Hum Pathol* 2002; 33: 1078-85.

130. Bayrak R, Yenidünya S, Haltas H. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in colorectal adenocarcinomas. *Pathology* 2011; 07: 156-60.
131. Jung-Ha H, Kim D, Lee SB ve ark. Expression of Bfl-1 in normal and tumor tissues: Bfl-1 overexpression in cancer is attributable to its preferential expression in infiltrating inflammatory cells. *Hum Pathol* 1998; 29: 723–8.
132. Zhang PJ, Shah M, Spiegel GW ve ark. Cytokeratin 7 immunoreactivity in rectal adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11: 306–10.
133. Choi, JE, Noh SJ, Lee JH ve ark. Expression of keratin 20 and its clinicopathological significance in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Lett* 2012; 4: 534-40.
134. Baldus, SE ve Monig SP, Hanisch FG ve ark. Comparative evaluation of the prognostic value of MUC1, MUC2, sialyl-Lewis(a) and sialyl-Lewis(x) antigens in colorectal adenocarcinoma. *Histopathology* 2002; 40(5): 440-9.