



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KOLOREKTAL KANSERLERDE P53, MUC2, AMACR
EKSPRESYONU VE HİSTOPATOLOJİK VERİLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Muhammed SERTTAŞ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN

ERZİNCAN

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIMÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLOREKTAL KANSERLERDE P53, MUC2, AMACR
EKSPRESYONU VE HİSTOPATOLOJİK VERİLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Muhammed SERTTAŞ

ANABİLİM DALI ADI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN

Bu tez, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi tarafından TTU-2025-1011 proje numarası ile desteklenmiştir.

ERZİNCAN

2025

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum'' Kolorektal Kanserde P53, MUC2, AMACR Ekspresyonu Ve Histopatolojik Veriler Arasındaki İlişki'' başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi etik kurulu tarafından, 07.03.2024 tarihinde, 03/02 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen esasların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Muhammed SERTTAŞ

Tarih: 18.07.2025

İmza:

ÖNSÖZ

Bu tez, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi tarafından TTU-2025-1011 proje numarası ile desteklenmiştir.

Başta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarım süresince her konuda yardımcı olan, deneyimlerini benimle paylaşan ve değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN'e; uzmanlık eğitimimde emeği geçen, mesleki bilgi ve tecrübelerini bizle paylaşan başta Prof. Dr. İlyas SAYAR ve değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Mahir TAYFUR ve Prof. Dr. Mecdi Gürhan BALCI'ya,

Tezimi hazırlarken teknik konulardaki yardım ve desteklerinden dolayı Rıdvan ERDEN, Serkan ÇALIŞKAN ve diğer laboratuvar çalışanlarımıza, teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sekreter, personel ve asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım dahil yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini esirgemeyen annem Münevver SERTTAŞ, babam Abdullah SERTTAŞ ve başta Talha SERTTAŞ olmak üzere kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan.....	iii
Önsöz.....	iv
İçindekiler.....	v
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vii
Şekiller Dizini.....	viii
Tablolar Dizini.....	ix
1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Embriyoloji.....	5
4.2 Kalın Bağırsak Anatomisi.....	7
4.3. Histoloji.....	11
4.4. Fizyoloji.....	16
4.5. Kolorektal Tümörler.....	18
4.5.1. Epidemiyoloji.....	18
4.5.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	19
4.6. Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	20
4.7. Tübüler Adenom.....	23
4.8. Villöz Adenom.....	23
4.9. Tübülovillöz Adenom.....	24
4.10. Diğer Polipler.....	24
4.11. Polipozis Sendromları.....	25
4.12. Lokalizasyon.....	36
4.12.1. Klinik Özellikler.....	36
4.12.2. Makroskopik Bulgular.....	37
4.13. Histolojik Grade.....	43
4.13.1. Evre.....	43
4.13.2. pTis Tanımı.....	44
4.13.3. pT4 Alt Sınıflandırması.....	45
4.13.4 İnvazyon ve Metastaz.....	51
4.13.5. Tedavi.....	52
4.14. Prognoz.....	53
4.14.1. Hasta Özellikleri.....	53

4.14.2. Tümör Lokalizasyonu ve Özellikleri.....	54
4.14.3. Histopatolojik Bulgular	54
4.14.4. Lenf Nodu Durumu	55
4.14.5. Moleküler Faktörler.....	55
4.15. AMACR.....	55
4.16. P53	56
4.17. MUC2	57
5. GEREÇ ve YÖNTEM	59
6. BULGULAR	61
7. TARTIŞMA.....	79
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	82
9. KAYNAKÇA.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
AMACR	: α -Methylacyl-CoA racemase
CCK	: Kolesistokinin
CIMP	: CpG Adası Metilasyon Fenotipi
CIN	: Kromozomal İnstabilite
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAP	: Familyal Adenomatoz Polipozis
5-FU	: 5-fluorourasil
GHHP	: Goblet Hücreli Hiperplastik Polip
H&E	: Hematoksilen&Eozin
JP	: Jüvenil Polipler
JPS	: Jüvenil Polipozis Sendromu
KRAK	: Kolorektal adenokarsinomlar
KRK	: Kolorektal Karsinom
KT	: Kemoterapi
LEF	: Lenfosit Artırıcı Faktör
LS	: Lynch Sendromu
MAP	: MUTYH ilişkili Polipozis
mCRC	: Metastatik kolorektal kanser
MMR	: Mismatch Repair
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser

MSI	: Mikrosatellit İnstabilitesi
MSI	: Mikrosatellit İnstabilitesi
MVHP	: Mikrovillöz Hiperplastik Polip
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PAS	: Periodic Acid-Schiff
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PJS	: Peutz–Jeghers Sendromu
RT	: Radyoterapi
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SHH	: Sonic Hedgehog
SPS	: Serrated Polipozis Sendromu
HP	: Hiperplastik Polipler
SSL	: Sessil Serrated Lezyonlar
TA	: Tübüler Adenom
TCF	: T Hücre Faktörü
TNF-α	: Tumor necrosis factor- α
TSA	: Geleneksel Serrated Adenomlar
TVA	: Tübülovillöz Adenom
VA	: Villöz Adenom

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Orta ve arka barsak gelişiminin erken dönemleri.....	5
Şekil 2. Kolon anatomisi.....	8
Şekil 3. Kolon histolojisi.....	12
Şekil 4. Karsinogenez basamak çizelgesi.....	33
Şekil 5. CpG Adası Metilasyon Fenotipi (CIMP) Yolu (Üçlü yolak)	35
Şekil 6. Desmoplastik reaksiyon.....	39
Şekil 7. Adenokarsinom glandlarının lümeninde nekrotik debris	40
Şekil 8. Orta derecede diferansiye adenokarsinom örneği.....	41
Şekil 9. AMACR 1 pozitif (AMACR, x100)	63
Şekil 10. AMACR 2 pozitif (AMACR, x100)	64
Şekil 11. AMACR kontrol, böbrek dokusu (AMACR, x200)	64
Şekil 12. MUC2 pozitifliği (MUC2, x100)	66
Şekil 13. MUC2 kontrol, kolon dokusu (MUC2, x100)	66
Şekil 14. P53 pozitifliği, (P53, x100)	68
Şekil 15. P53 kontrol, kolon dokusu (P53, x100)	69
Şekil 16. Kötü Diferansiye Adenokarsinom (H&E, x100)	71
Şekil 17. Müsinöz Adenokarsinom (H&E, x100)	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik ve histopatolojik bulgular.....	61
Tablo 2. Demografik ve histopatolojik verilere ait frekans dağılımları.....	62
Tablo 3. Patolojik evreleme parametreleri ve immünohistokimyasal ekspresyonlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	65
Tablo 4. Patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına ilişkin frekans ve yüzde (%) dağılımları.....	67
Tablo 5. Cinsiyet ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki.....	69
Tablo 6. Yaş ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki.....	70
Tablo 7. Histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki.....	72
Tablo 8. Patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki.....	72
Tablo 9. Cinsiyet değişkeni ile tümör boyutu arasındaki ilişki.....	73
Tablo 10. Yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ek histolojik komponent, histolojik grade, histolojik tip, patolojik evreleme parametreleri ile tümör boyutu arasındaki ilişki.....	74
Tablo 11. Tümör yerleşim yeri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki.....	75
Tablo 12. Histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki.....	76
Tablo 13. pT, pN, M evreleri, tümör boyutu, P53, MUC2, AMACR arasındaki korelasyon bulguları.....	77

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserler dünyada yaygın olarak görülen 3. kanser olup ve kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer alır. Son yıllarda, hedefe yönelik tedavi ve hastalığın gidişatının belirlenmesi açısından biyobelirteç arayışlarına yönelik birçok çalışma yürütülmektedir. P53, AMACR, MUC2 de bu biyobelirteçlerdendir.

Literatürde kolorektal karsinomlarda MUC2, AMACR, P53 ekspresyonu ile prognoz ilişkisine dair veriler çelişkilidir. Bir grup ekspresyon artışını iyi prognoz ile ilişkilendirirken, diğer grup ekspresyon artışını kötü prognoz ve ileri tümör derecesi ile ilişkilendirmiştir. Biz de bu çalışmada kolorektal karsinomlarda, AMACR, P53, MUC2 ekspresyon düzeyini belirlemeyi, bu düzey ile histopatolojik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan Ocak 2014- Ocak 2024 tarihleri arasında kolon rezeksiyon operasyonu uygulanmış kolorektal karsinom tanısı almış ve kolon biyopsisi alınmış 90 olgu seçildi. Çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda P53, MUC2 ve AMACR ekspresyonları ile histopatolojik veriler (tümör boyutu, pT, pN, M evreleri, histolojik tip, cinsiyet ve yaş gibi klinik-parametreler) arasındaki olası ilişkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya ait tümörlerin büyük ölçüde adenokarsinom yapıda, sol kolon yerleşimli ve orta düzeyde diferansiye olduğu belirlenmiştir. Genel olarak kolorektal kanser olgularında orta-ileri evre tümörlerde yüksek AMACR ekspresyonunun baskın olduğu, P53 ve MUC2 gibi belirteçlerde ise belirgin bir homojenlik olmadığını ortaya koymaktadır. Bu üç belirtecin ekspresyon düzeylerinin tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ek histolojik komponent ve histolojik grade açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmanın genel bulguları, AMACR'ın KRK'de yaygın olarak pozitif eksprese edildiğini, P53 ve MUC2'nin ise heterojen dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. AMACR ile MUC2 arasında anlamlı negatif korelasyon saptanması, bu belirteçlerin biyolojik olarak birbirini dengeleyen mekanizmalarda rol alabileceğine işaret etmektedir. Histolojik grade ve evreleme parametreleriyle belirgin ilişkilerin saptanmamış olması, bu belirteçlerin daha çok moleküler alt tiplerle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, AMACR, MUC2, P53, prognoz

2. ABSTRACT

Aim: Colorectal cancers (CRCs) are the third most commonly diagnosed malignancies worldwide and rank second among cancer-related causes of death. In recent years, there has been a growing focus on identifying novel biomarkers to guide targeted therapies and predict disease prognosis. Among these, P53, AMACR, and MUC2 have been widely investigated. However, current literature presents conflicting evidence regarding the prognostic significance of MUC2, AMACR, and P53 expression in colorectal carcinomas. While some studies have associated increased expression with favorable prognosis, others have linked it to poor outcomes and advanced tumor grade. In this study, we aimed to determine the expression levels of AMACR, P53, and MUC2 in colorectal carcinoma cases and to evaluate their association with histopathological parameters.

Materials and Methods: Ninety colorectal carcinoma cases diagnosed between January 2014 and January 2024 were retrospectively selected from the archives of the Department of Pathology, Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine. All cases had undergone colon resection or biopsy procedures. The relationship between the expression levels of P53, MUC2, and AMACR and various histopathological variables (tumor size, pT, pN, M stage, histological type, sex, and age) was statistically analyzed.

Results: Most tumors were classified as moderately differentiated adenocarcinomas with predominant localization in the left colon. Overall, increased AMACR expression was more frequently observed in intermediate to advanced-stage tumors, while P53 and MUC2 expressions showed a more heterogeneous distribution. No statistically significant differences were found between marker expression levels and tumor location, histological type, additional histological components, or histological grade.

Conclusion: The findings of this study indicate that AMACR is widely expressed in colorectal carcinoma, whereas P53 and MUC2 demonstrate heterogeneous patterns. A significant negative correlation was observed between AMACR and MUC2 expression, suggesting these markers may participate in biologically opposing regulatory mechanisms. The lack of a clear association with tumor grade and staging highlights the need for evaluating these biomarkers in the context of molecular subtypes rather than solely histopathological parameters.

Keywords: Colorectal cancer, AMACR, MUC2, P53, prognosis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan Kolon adenokarsinomları, Gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan malign tümörleri arasında yer almaktadır (1). 2008 yılında, dünya çapında bir milyondan fazla yeni kolorektal karsinom vakası bildirilmiş ve bu sayı tüm kanser vakalarının yaklaşık %9,7'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde, akciğer, prostat ve mide kanserlerinden sonra dördüncü sırada yer alırken, kadınlarda ise meme ve serviks (rahim ağzı) kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer alan kanser türüdür (2). Her yıl yaklaşık 1,2 milyon kişi kolorektal kanser tanısı almakta olup tedavi yaklaşımlarındaki tüm ilerlemelere rağmen, yılda 600 binden fazla kişi, kolon kanseri tanısından sonraki beş yıl içinde yaşamını yitirmektedir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi tarafından yayımlanan verilere göre, kolorektal kanser; akciğer, meme ve mide kanserlerinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizde kolorektal kanserin görülme oranı %6,2 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde vakaların %59'unu erkekler oluştururken %41'ini kadınlar oluşturmaktadır ve erkek/kadın oranı 1,44'tür (3).

Kolorektal kanser (KRK), genellikle adenokarsinom morfolojisindedir ve kolorektal mukozanın epitel hücrelerinden köken alır. Kolorektal adenokarsinomlar (KRAK), yaş ilerledikçe görülme sıklığı artarken 40 yaş altında çok nadir görülür. 40 yaş altında görülürse genetik yatkınlık ya da inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi altta yatan nedenler araştırılmalıdır.

KRAK'larda proksimal kolonda %41 oranında görülür ve tümörün en sık yerleştiği bölgedir. Proksimal kolondan sonra %28 oranı ile rektum gelmektedir. Proksimal yerleşimli tümörler kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bu tümörler oluşumunda çoğunlukla adenomatöz polipler rol alır. Kolonoskopi ile erken tanı konulması ve erken evrede tedavi uygulanması karsinom gelişimi yavaş geliştiğinden mümkündür. Genç yaşta kanser gelişimi genetik faktörlere bağlı olarak artar. Kalıtsal geçiş gösterme oranı yaklaşık %15'tir (4).

Tedavide en önemlisi tümör içeren segmentin cerrahi rezeksiyonudur. Tümör ileri evredeyse adjuvan kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), immünoterapi de tedaviye eklenir. Günümüzde hedefe yönelik tedavilerde yeni yaklaşımlar da geliştirilmektedir (5).

Hastalığın erken evrede tanınması, poliplerin uygun şekilde yönetilmesi, etkili tarama programlarının uygulanması ile birlikte sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde Kolorektal kanser (KRK) kaynaklı ölümlerin yaklaşık %90'ı önlenabilmektedir (6). Kolorektal karsinomlar en sık görüldüğü yaş aralığı 60 ila 79' yaşlarıdır. Hastalığın insidansı yaş ilerledikçe artış göstermektedir. 40 yaş altındaki bireylerde nadir görülmekle beraber, genellikle bu yaş aralığında genetik yatkınlık ya da inflamatuvar bağırsak hastalıklarına bağlı olarak gelişmektedir (1).

AMACR, safra asidi ara ürünlerinin ve dallı zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu sağlar. Alfa metil dallı karboksilik koenzim A tiyoesterlerinin rasemizasyonunu katalize eder. Prostat adenokarsinomunda (%80), kolon adenokarsinomunda (%90) sitoplazmik ekspresyon görülür. Ayrıca over, akciğer kanserleri, lenfoma ve melanom dahil olmak üzere diğer birçok kanserde de sitoplazmik ekspresyon görülür (7).

P53 mutasyonu kolorektal kanserlerin ~%60'ında bulunur, mutant p53'ün 'işlev kazanma' mekanizmaları yoluyla onkogenik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca mutant p53, Kras aktivasyonu ve TGF- β baskılaması ile birleştirildiğinde metastazı teşvik eder. Missense-tip p53 mutasyonu ya da wild tip p53 kaybı, epitelial-mezenkimal geçişin ilerlemesine katkıda bulunabilecek kromatin yeniden yapılanması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla NF- κ B aktivasyonunu indükler. Missense tip p53 mutasyonları, wild tip p53 kaybıyla birlikte, hem onkogenik hem de inflamatuvar yolların aktivasyonu yoluyla kolorektal kanser ilerlemesini geç aşamada hızlandırmaktadır. Buna göre, nükleer birikimin inhibisyonu yoluyla mutant p53 fonksiyonunun baskılanmasının, kolorektal kanserin malign yönünde ilerlemesine karşı etkili olması beklenmektedir. Mevcut çalışmalar, tümörlerdeki p53 ekspresyon düzeylerindeki kaybın, kolon kanserli hastalarda agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu ortaya koydu (8).

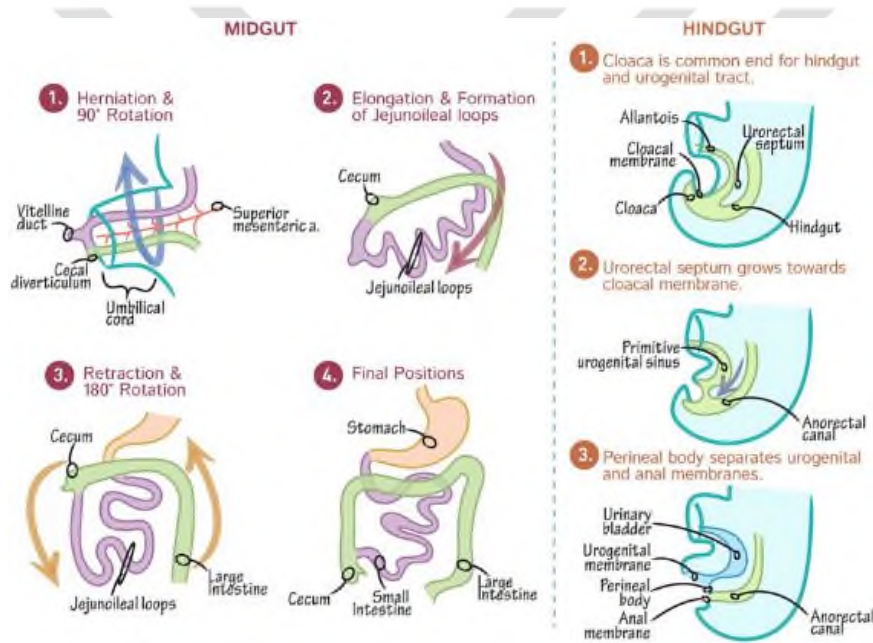
MUC2 gen ürünü, tamamen sekanslanan ilk human salgılayıcı müsin protein çekirdeğidir. Bugüne kadar tanımlanan diğer sekiz human MUC geni gibi, MUC2 de oligosakkarit zincirlerinin potansiyel bağlanma bölgeleri olan treonin ve serin bakımından zengin ardışık ve düzensiz tekrar dizileri ile karakterize edilir. MUC2 gen ürününün birincil işlevi, epitel yüzeyleri ile bağırsak lümeni arasında koruyucu bir bariyer sağlamaktır. Kolon kanserinde MUC2 ekspresyonunda azalma vardır (9).

Biz de bu çalışmada kolorektal karsinomlarda, AMACR, P53, MUC2 ekspresyon düzeyini belirlemeyi, bu düzey ile histopatolojik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Embriyoloji

Embriyonik dönemde öncül germ yaprakları olan ektoderm, mezoderm ve endodermden oluşan üç tabakalı yassı bir disk yapısı gözlenir. Vitellus kesesiyle ilişkili bu yapının ventral yüzeyi endodermle kaplıdır. Embriyoda, gelişimin ilerleyen evrelerinde, lateral ve sefalokaudal yöndeki katlanmalar sonucunda, endoderm kaynaklı uzun bir tüp oluşur. Bu yapıdan primitif bağırsak tüpü oluşur ve söz konusu tüp, ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsak (hindgut) olmak üzere üç bölgeye ayrılır (11).



Şekil 1. Orta ve arka barsak gelişiminin erken dönemleri, rotasyonu ve kolon/rektum oluşumu (10)

Karın arka duvarına kısa bir mezenter aracılığıyla asılı olan orta bağırsak, tüm uzunluğu boyunca superior mezenterik arter tarafından beslenir. Orta bağırsaktan, hem bağırsak hem de mezenterin hızlı uzaması sonucunda primer bağırsak halkası oluşur. Bu halkanın sefalik kısmından duodenumun distal bölümü, jejunum ve ileum gelişir; kaudal kısmından ise ileumun distal bölümü, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal kısmı gelişir (12,13).

Primitif bağırsak halkası boyuna uzarken, superior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersi yönde 270°'lik bir rotasyon gelişir. Altıncı haftada, kaudal bölümde ortaya çıkan çekal

tomurcuk, karın boşluğuna en son dönen yapıdır (13). Çıkan ve inen kolonlar gelişim süreci tamamlandığında retroperitoneal pozisyonlarını aldıklarında sabitlenmiş olurlar.

Embriyogenez sürecinin 6. haftasında, kloaka içerisinde yer alan transvers membran aşağıya doğru uzanır ve ön bölümde allantois, arka bölümde ise son bağırsak yapısı oluşurken kloaka iki ayrı kompartımana ayrılmış olur. Bu yapıya, ürorektal septum denmektedir. Ürorektal septumun ön kısmında ürogenital sinüs gelişirken, arka kısmında ise anorektal kanal gelişmektedir (15). Gebeliğin 7. haftasının sonunda ise kloakal membranın yırtılmasıyla birlikte, anal açıklık ve ventral açıklık meydana gelir. Anal açıklık son bağırsağın dış ortama açılmasını sağlarken ventral açıklık ise ürogenital sinüsün açıklığını oluşturur (15, 16).

Embriyonik olarak, son bağırsaktan transvers kolonun distal üçte birlik kısmı, inen kolon, rektum ve anal kanalın üst segmenti gelişirken; anal kanalın distal segmenti ektodermden gelişir (17). Gastrointestinal sistemin epitelyal örtüsü endodermden gelişirken barsak duvarını oluşturan kas ve bağ dokusu, bez yapılarının stroması ve periton ise visseral mezodermden gelişir (18).

Transkripsiyon faktörleri çeşitli bağırsak segmentlerinden salınmakta olup gelişim süreci boyunca barsak kanalının bölgesel farklılaşmasını yönlendirmektedir. Sonic Hedgehog (SHH) ekspresyonu bu süreçte gastrointestinal kanalın mide, duodenum, ince bağırsak ve kalın bağırsak gibi bölümlere ayrılmasında önemli rol oynamaktadır (17).

Doğumdan itibaren gastrointestinal kanalda, "mikrobiyota" ya da "flora" olarak adlandırılan, bakteriler, mantarlar ve bazı protozoonları içeren kompleks bir mikrobiyal popülasyon gelişir. Bu mikrobiyota; kişiye özgü olup bireyin genetik yapısı, beslenme alışkanlıkları ve çevresel maruziyetleri gibi çeşitli faktörlerin etkileşimiyle şekillenir. Mikrobiyal yoğunluk çekumdan distal kolon segmentlerine doğru ilerledikçe azalmaktadır.

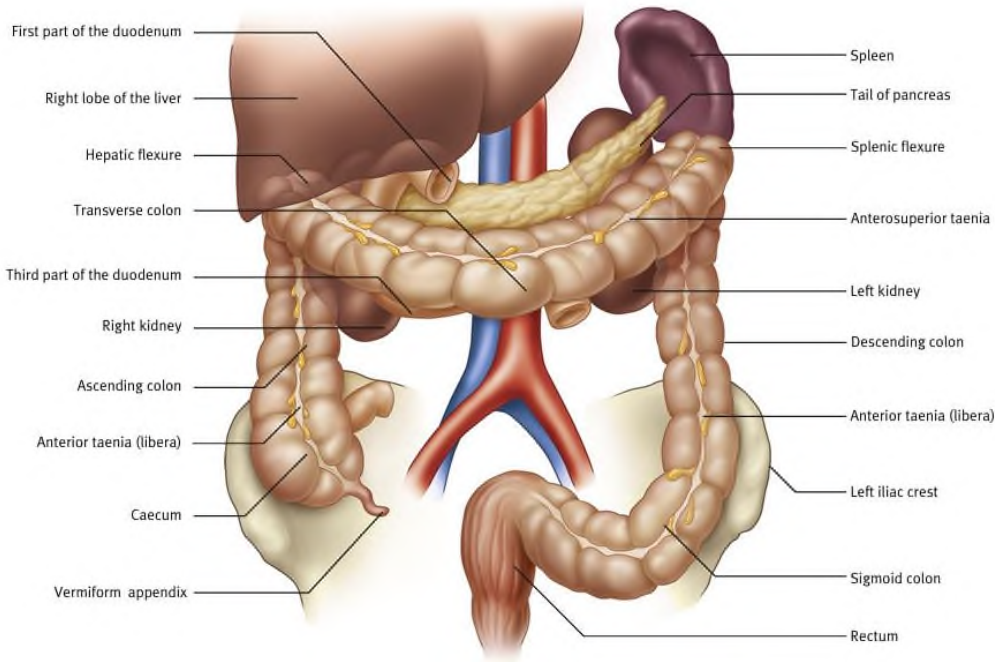
Konak bağışıklık sistemini hem lokal hem de sistemik düzeyde aktive eden kolonik mikrobiyota, aynı zamanda antikor üretimini destekler. İntestinal epitel ile mikrobiyota arasındaki sıkı interaksiyonlar ve epitel kaynaklı antimikrobiyal maddelerin salınımını sağlar ve enfeksiyonlara karşı fiziksel ve biyokimyasal bir bariyer görevi üstlenir. Bu nedenle, kalın bağırsak mukozasında lamina propria ve submukoza bölgelerinde daha yaygın olan lenfoid doku kümeleri bulunur (19).

Bağırsakta, kommensal flora varlığına tolerans geliştiren, "fizyolojik inflamasyon" olarak tanımlanan kontrollü bir immün yanıt sayesinde patojen mikroorganizmalara karşı savunmayı

sağlar. Barsak vücudun en büyük immün organı olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni ise tüm vücut genelindeki antikor üretiminin yaklaşık %80'inden sorumlu olan ve mukozada yer alan plazma hücreleridir. Ayrıca kalın bağırsak epitelinde emilim fonksiyonu ile birlikte mikrobiyotaya bağlı fermentasyon, oksidasyon ve çeşitli metabolik dönüşümler de gerçekleşmektedir (20).

4.2 Kalın Bağırsak Anatomisi

Kolonun toplam uzunluğu yaklaşık 90 ila 150 cm arasında değişkenlik göstermektedir. Çapı farklı bölümlerinde 2 ila 8 cm arasında değişebilir. Kolon İleoçekal valvden başlar ve rektumda sonlanır. Anatomik bölümlerin boyutları; çekum yaklaşık 6-7 cm, çıkan kolon 12,5-20 cm, transvers kolon 40-50 cm, inen kolon 25-30 cm, sigmoid kolon ise ortalama 40 cm uzunluğundadır. Rektumun uzunluğu 12-15 cm iken, anal kanal yaklaşık 4 cm kadardır. Anatomik yerleşimine göre; çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal yerleşimliken, çıkan kolon, inen kolon, hepatik ve splenik fleksuralar retroperitoneal yerleşimlidir (21). Yaklaşık 10 cm uzunluğunda ve 5 cm genişliğindeki çekum, terminal ileumun distalinde, sağ fossa iliaca'da bulunur ve kalın bağırsağın kör kese şeklindeki ilk segmentidir. Tamamen peritonla çevrili olması mobil bir yapı haline getirir ve genellikle kısa bir mezenterik yapıya sahiptir. İleoçekal valv çekumun iç yüzünün arka kısmındadır. Terminal ileumun sirküler ve longitudinal kas liflerinden oluşan bu sfinkter yapısı sayesinde, hem ileal içeriğin çekuma ani geçişini engeller hem de çekal içeriğin ileuma geri akışını (reflü) önler. Çekumun iç arka yüzeyine, ileoçekal valvin yaklaşık 2 cm altına açılan apendiksin ortalama uzunluğu 9 cm'dir ve uzunluğu bireyler arasında değişkenlik gösterebilen (2–20 cm arası) kör sonlanan tübüler bir yapıdır (22, 23, 15).



Şekil 2. Kolon anatomisi (24)

Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda olan çıkan kolon, çekumdan başlar, karaciğerin sağ alt lobunun alt yüzeyine kadar uzanır ve burada hepatik fleksurayı meydana getirir. Çıkan kolonun anterior ve her iki lateral yüzeyinin yaklaşık %75 oranında peritonla örtülüdür. Bu nedenle genellikle retroperitoneal konumda değerlendirilir (25). Çekumun üst kenarından başlayan çıkan kolon, karın boşluğunun sağ yan bölümünde yukarıya ve arkaya doğru ilerlerleyip karaciğerin alt yüzeyine ulaşır. Burada, karaciğerin sağ lobu altında fleksura koli dekstrayı oluşturduktan sonra sola yönelip transvers kolon ile devam eder (26).

İnen kolonun devamı olan sigmoid kolon ortalama 40 cm uzunluğunda olup boyutu değişiklik gösterebilmektedir. Rektosigmoid köşeden başlar. Devamında rektum vardır. Tamamen peritonla kaplıdır. Ters V biçimindeki uzun mezosu karın arka duvarına tutunmasını sağlar (27).

İnen kolon, splenik fleksuradan başlayarak pelvise doğru uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğunda dır. Çıkan kolon ve transvers kolona kıyasla çapı daha dardır. Çıkan kolon ve inen kolon, retroperitoneal olup anterior ve lateral yüzeyleri peritonla örtülüdür (28).

Yaklaşık 50 cm (30–60 cm) uzunluğu ile kolonun en uzun segmenti olan **transvers kolon**, fleksura koli dekstradan başlar, sola doğru uzanır ve dalağın alt yüzeyine ulaştığında fleksura koli sinistrayı oluşturur. Bu kısımda, umbilikal ve sol hipokondriyak bölgeleri çaprazlayıp

aşağıya doğru konveks bir kavis çizer. Dalağın alt ucundan aşağıya doğru büküldüğünde splenik fleksurayı meydana getirir. Mezokolon karın arka duvarına tutunmasını sağlar ve pankreas başı hizasından splenik fleksuraya kadar olan kısmı tamamen peritonla örtülüdür (29, 30, 31).

Kalın bağırsağın son segmenti olan **rektumun** ortalama uzunluğu yaklaşık 15–16 cm'dir. Üçüncü sakral vertebra seviyesinden başlayıp; sakrumun kavisini izler ve os coccygisin yaklaşık 3–4 cm altında anüste sonlanır. Boş haldeyken üst bölümü yaklaşık 4 cm çapındayken, distal taraftaki ampullaya doğru ilerledikçe daha da genişler. Rektumda, kolonun diğer kısımlarından farklı olarak haustra, taenia coli, “appendices epiploica”lar ve mezenter yapı bulunmaz. İlk üçte ikilik kısmı peritonla örtülü olup periton bu bölgede rektumun ön yüzünü örtmektedir. Bu kısımda erkeklerde mesaneye doğru “excavatio rectovesicalis”i; kadınlarda ise uterusu doğru “excavatio rectouterina (Douglas çukuru)”nu meydana getirir. Arka tarafındaki sigmoid kolona kadar olan kısmı retroperitoneal konumdadır. Bu kısımda bulunan Denonvilliers fasyası, erkeklerde mesaneye, kadınlarda ise vajinaya komşudur (24,32,33).

A. ileokolika, a. mezenterika süperiorun bir dalı olup buradan a. çekalis anterior ve a. çekalis posterior çıkar. Bu damarlar çekumun beslenmesini sağlar. Aynı isme sahip olan venler, arterlerin yanında yer alır ve V. mezenterika süperiora bağlanır. Çekumun innervasyonunu ise N. Vagus'tan çıkan sempatik ve parasempatik dalları sağlar. Bu sinirler süperior mezenterik pleksusta birleşir. İleokolik lenf bezleri ve süperior mezenterik lenf bezleri çekumun lenfatik drenajını sağlar (34,35).

A. mezenterika süperiordan çıkan diğer arterler olan a. kolika dekstra ve a. ileokolika ise çıkan kolonun beslenmesini sağlar. V. kolika dekstra ve v., arterlerin yanında yer alır ve v. mezenterika süperiora dökülür. Lenfatik drenajı kolika dekstra ve ileokolika lenfatik düğümlerine, oradan da süperior mezenterik düğüme açılır. İnervasyonunu çölyak ve süperior mezenterik gangliyonlardan gelen dallar sağlar sempatik ve parasempatik (n.vagus) dallar sağlar (36).

A. mezenterika süperiorun dalı olan A. kolika dekstra transvers kolonun sağ tarafının beslenmesini sağlar. A. mezenterika inferiorun dalı olan A. kolika sinistra ise sol tarafının beslenmesini sağlar. A. mezenterika süperiorun başka bir dalı olan A. kolika media burayı besleyen asıl arterdir.

Proksimalinin lenfatik drenajı v. kolika media ile superior mezenterik vene, distalının lenfatik drenajı ise v. mezenterika inferior lenf düğümüne doğrudur.

Süperior mezenterik arterin beslediği alanların innervasyonunu süperior mezenterik pleksus yaparken, inferior mezenterik arterin beslediği alanların innervasyonunu ise inferior mezenterik pleksus yapar (35,36).

İnen kolonun arteriyel beslenmesi, arteria mesenterica inferiorun dalları aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu bölgenin büyük bir kısmı arteria colica sinistra, distal segmentleri ise sigmoid arter tarafından vaskülarize edilir. Venöz drenaj, eşlik eden venöz yapılarla gerçekleşir ve bu venler inferior mezenterik vene drene olur. Lenfatik drenaj, nodi lymphatici colici sinistri aracılığıyla nodi lymphatici mesenterici inferiores'e yönlendirilir. Sinirsel innervasyonu plexus mesentericus inferior tarafından sağlanırken, parasempatik lifler nervus pelvici (n. erigens) yoluyla iletilir (36).

Sigmoid kolon, arteria mesenterica inferior'un dallarından olan arteriae sigmoideae ile arteriyel olarak beslenir. Venöz dönüş, aynı seyri izleyen venlerle portal ven sistemine sağlanır. Lenfatik drenaj, nodi lymphatici sigmoidei üzerinden nodi lymphatici mesenterici inferiores'e yönelir. Sinirsel innervasyon, plexus hypogastricus inferior'dan gelen sempatik ve parasempatik liflerle gerçekleştirilir (36).

Rektumun arteriyel beslenmesi anatomik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Üst rektum, arteria mesenterica inferior'un devamı niteliğinde olan arteria rectalis superior tarafından kanlandırılır. Orta rektuma, arteria iliaca interna'nın bir dalı olan arteria rectalis media aracılığıyla arteriyel akım sağlanırken, alt rektumun vaskülarizasyonu ise arteria pudenda interna'dan ayrılan arteria rectalis inferior ile gerçekleşir (37).

Rektumun venöz dolaşımı, hem portal hem de sistemik dolaşım ile ilişkili çift yönlü bir drenaj sistemine sahiptir. Rektumun üst bölümü (pars superior recti), vena mesenterica inferior aracılığıyla portal venöz sisteme drene olur. Buna karşılık, orta ve alt rektumun venöz drenajı, vena iliaca interna ile ilişkili olan plexus venosus rectalis üzerinden vena cava inferior'a yönelir. Bu anatomik düzenleme, rektumun özellikle portosistemik anastomozlar açısından klinik önemini artırmakta ve hemoroidal pleksus üzerinden portal hipertansiyon gibi durumların sistemik etkilerle ilişkilenebilmesine zemin hazırlamaktadır (37).

Rektumun lenfatik drenajı segmental bir dağılım göstermektedir. Üst, orta ve alt rektumun lenfatik akımı öncelikli olarak nodi lymphatici mesenterici inferiores'e yönelir. Bununla

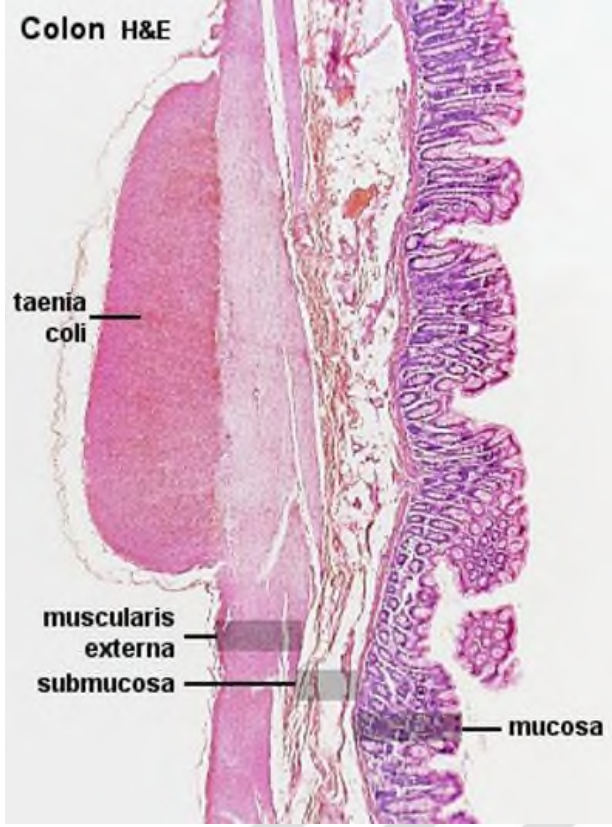
birlikte, rektumun distal üçte birlik kısmı aynı zamanda *nodi lymphatici iliaci interni*'ne de drenaj sağlar. Anüs çevresindeki (anal kanalın alt kısmı) lenfatik drenaj ise esas olarak *nodi lymphatici inguinales superficiales*'e olur (37).

Rektum ve anal kanalın otonom innervasyonu hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemine aittir. Sempatik innervasyon, *truncus sympathicus*'un lomber segmentlerinden köken alan lifler ve *plexus hypogastricus superior* aracılığıyla sağlanır. Alt rektum ve anal kanalın sempatik innervasyonu ise *nervi hypogastrici* yoluyla gerçekleşir. Parasempatik innervasyon, *nervi splanchnici pelvici* olarak adlandırılan ve sakral omurilik segmentlerinden (S2–S4) çıkan lifler aracılığıyla sağlanmaktadır (38,39).

4.3. Histoloji

Kolon segmentinin çekumdan rektuma kadar uzanan kısmı, histolojik açıdan büyük oranda benzer yapısal özellikler taşır. Bu bölge bağırsak içeriği boşaltılmadan önce geçici olarak depolandığı ve bu süreçte su, elektrolitler, safra asitleri ile bazı vitaminlerin emiliminin gerçekleştiği kısımdır. Kolon mukozasının diğer görevleri de, koruyucu ve kayganlaştırıcı işlev gören mukus salgılaması yanı sıra, besinlerin enzimatik olmayan bakteriyel sindirimine de katkıda bulunmasıdır. Kolon duvarının, içeriden dışarıya doğru dört temel tabakası mevcuttur: *mukoza*, *submukoza*, *muscularis propria* ve *seroza*. Ancak rektumun belirli bölgelerinde seroza tabakası bulunmaz; bunun yerine bu kısımlar *adventisya* ile çevrilidir.

Kolon mukozası; *epitel*, *lamina propria* ve *muscularis mucosae* olmak üzere üç ana tabakadan oluşur. Tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitel hücreleriyle döşeli mukozal yüzeyi temel olarak absorptif hücreler ile mukus salgılayan goblet hücreler oluşturur. Matür absorptif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösteren *Lieberkühn kriptleri* (intestinal bezler) mukozal yüzeye açılır.



Şekil 3. Kolon histolojisi

Kriptlerin bazal kısmında ise yoğun olarak immatür ve farklılaşmamış prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve bağışıklık yanıtında rol oynayan Paneth hücreleri yer alır. Su ve elektrolit emiliminden sorumlu absorptif hücreler, bazale yakın yerleşimli oval çekirdekleri, eozinofilik sitoplazmaları ve uniform morfolojik görünüşleri ile karakterizedir.

Kolon mukozasında *Lieberkühn kriptlerinin* bazal beşte birlik kısmında mitotik aktivite artmıştır (40). Kriptlerin bu bölgesinde ayrıca bağışıklık yanıtında önemli görevler üstlenen *Paneth hücreleri* bulunur. Paneth hücreleri, piramidal şekillidir ve sitoplazmalarında yoğun eozinofilik granüller barındırırlar. Bu granüller içerisinde başta defensin- α , lizozim, *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*, *epidermal büyüme faktörü* olmak üzere birçok antimikrobiyal ve immünomodülatör madde yer almaktadır [41].

Anatomik olarak Paneth hücrelerinin çekum ve proksimal sağ kolonda yer aldığı kabul edilir. Kronik mukozal hasara bağlı gelişen metaplazide kolonun öbür kısımlarında da Paneth hücreleri görülebilir [42].

Kolon mukozasındaki epitel hücreleri *sitokeratin 8, 18, 19 ve 20* ekprese etmektedir [43].

Kolon mukozasının ince bağırsak mukozasından asıl farkı daha fazla sayıda *goblet hücresi* içermesidir. Bu hücreler, müsin sentezi, depolanması ve salınımından sorumlu olup, mukozal yüzeyin kayganlığını ve bariyer fonksiyonunu sağlar. Rutin *Hematoksilen-Eozin (H&E)* boyamalarında goblet hücrelerinin sitoplazmaları genellikle şeffaf görünsede, özel müsin boyamaları ile içerdikleri granüller belirgin hale gelir.

Mukozal kriptler, basit kolumnar epitelle döşeli olup sitoplazmalarında müköz granüller içerir ve heterojen bir hücre popülasyonu barındırır. Kriptlerin tabanına doğru inildikçe daha immatür ve az farklılaşmış hücrelere rastlanırken, üst kısımlarda diferansiasyon düzeyi artmış, mukus içeriği daha zengin ve eozinofilik boyanma gösteren hücreler yer alır. *İmmatür hücreler*, kolon epiteline ait tüm hücre tiplerinin öncülünü oluşturur.

Normalde çekum ve proksimal sağ kolonda bulunan *Paneth hücreleri* çok sayıda eozinofilik sekretuar granül içerir. Kronik inflamasyon ve mukozal hasara bağlı olarak gelişen metaplazide Paneth hücreleri distal kolonda saptanabilir.

Proksimal ve distal bölgelerde, özellikle de rektumda kolonun *endokrin hücreleri* bulunur. Bu hücreler çeşitli hormon ve nöropeptidlerin salınımından sorumlu olup, gastrointestinal motilite ve sekresyonların düzenlenmesinde rol oynarlar.

Goblet hücreleri, apikal yüzeyde yer alır ve sitoplazmalarında bol miktarda müsinöz granül içerir ve bu nedenle karakteristik “kadeh” görünümü sergilerler. Bu morfolojik özellikleri absorptif hücrelerden ayırt edilmesini sağlar. Hematoksilen&Eozin (H&E) boyası ile boyandıklarında, sitoplazmaları müsin içeriği nedeniyle şeffaf izlenirken, nükleusları komşu absorptif hücrelere kıyasla daha hiperkromatik, dens ve düzensiz morfolojide görünür. Histokimyasal boyalardan Müsikarmin, Alcian Blue ve PAS (Periodic Acid-Schiff) boyaarı goblet hücrelerinde bulunan müsin içeriğini gösterir.

Kalın bağırsak mukozası, rektumda katlanma gösterirken diğer kısımlarda katlanma göstermez. Mukozası; epitel, lamina propria ile muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Kalın bağırsakta villus yapısı bulunmaz. Ancak, kript olarak adlandırılan intestinal bezler oldukça uzundur ve bu bezler goblet hücresi ile emici (absorbtif) hücrelerden zenginken, enteroendokrin hücreler ise daha az sayıdadır. Kısa ve düzensiz mikrovilluslar içeren emici hücreler prizmatik şekillidir.

Kalın bağırsağın bu yapısal özellikleri temel görevleri olan su Emilimi, dışkının oluşturulması ve mukus üretimini sağlar. Mukus goblet hücreleri tarafından salgılanır. Sulu jel kıvamında

olup bağırsak yüzeyinin kayganlaşmasını sağlarken aynı zamanda partikül ve bakterilerin yüzeyini örterek koruyucu bir bariyer görevi görür. Epitel hücrelerinin bazal yüzeyinden sodyum aktif olarak taşınırken su pasif olarak emilir. Absorbtif hücreler; nükleusları oval ve bazalde yerleşimli, eozinofilik boyanma özelliği gösteren ve uniform görünümlü hücrelerdir.

Lamina propria; fibroblastlar, kan damarları, sinir lifleri, düz kas hücreleri gibi bağ dokusu bileşenlerinden oluşur ve çeşitli inflamatuvar hücreleri içerir. Lenfatik yapılar genellikle lamina proprianın alt üçte birlik kısmında sınırlı şekilde bulunur. Normalde bu bölgede görülen inflamatuvar hücre popülasyonu; lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller ve histiyositlerden oluşur. Fibroblastlar lamina proprianın tamamına yayılmış şekilde dağınık yerleşimli olabilir veya kriptlerin yüzeyel kısımlarının bazal membranı çevreleyen perikriptal bölgelerinde yoğunlaşmış şekilde bulunabilir. Yüzey epiteli altında yer alan bazal membran çoğunlukla 1–2 mm kalınlığındadır; ancak bu kalınlık erişkin bireylerde 7 mm'ye, çocuklarda ise 4 mm'ye kadar ulaşabilir.

Plazma hücreleri, lamina propria'da en sık rastlanan hücre popülasyonudur. Makrofajlar ise dağınık şekilde yerleşimlidir. Lamina propria'daki en yaygın makrofaj tipi, goblet hücrelerinin ürettiği mucusu fagosite eden ve "müsinofaj" olarak adlandırılan hücrelerdir. Whipple hastalığı ve taşlı yüzük hücreli karsinomda mucus içeren bu makrofajlara benzer hücreler gözükabilir. Müsinofajların grup halinde birikimi ise "kolonik histiyositozis" olarak tanımlanır.

Lamina propria'da normal şartlarda nötrofil bulunmaz; nötrofiller yalnızca hemoraji odaklarında veya damar lümeninde saptanabilir. Eozinofil ve mast hücreleri ise fizyolojik olarak bulunan hücre popülasyonu içerisinde yer alır. Eozinofil sayısı, kolon biyopsisinin alındığı bölgeye ve hastanın yaşadığı coğrafi konuma bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Lamina propria'daki eozinofil yoğunluğu 0–8/BBA (büyük büyütme alanı) aralığındadır. Mast hücreleri sayıca eozinofillere göre daha az olmakla birlikte ileoçekal bölgeye doğru gittikçe artar.

Kolonda, lamina propria'nın derin kısımlarında kript epiteline komşu olarak yerleşen lenfoid follikül birikimleri sayıca artış gösterir ve "lenfoglandüler kompleks" olarak adlandırılır. Bu yapılar lamina propria'dan submukoza tabakasına kadarki kısımda görülebilir.

Lamina propria, yaşa bağlı olarak boyutları değişebilen germinal merkezlere sahip lenfoid nodüller içerebilir. Bu nodüller rektumda genellikle daha büyük ve sayıca daha fazladır. Kalın

bağırsakta bulunan yüksek miktardaki bakteriyel flora nedeniyle lenfoid dokunun yoğunluğu fazladır.

Muskularis mukoza, lamina propria'nın hemen altında yer alan, lenfoglandüler yapılar içeren, kapiller damarlar ve lenfatik yapılarla çevrili ve sinir elemanlarının içinden geçtiği ince bir düz kas tabakası olarak tanımlanır. Muskularis mukoza, mukoza ile submukoza arasında sınır görevi görür. En temel işlevi ise, bağırsak içeriğinden geçen zararlı maddelere karşı lokal bağışıklık yanıtı geliştirmektir.

Submukoza içinde lamina propria'da bulunan hücresel elemanlar bulunabilir. Submukoza, gevşek bağ dokusundan oluşur, içinde Meissner plexusu ve derin submukozal plexus ile birlikte arteriyoller, venüller ve lenfatik damarlar yer alır.

Kas tabakası (muskularis externa), içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki katmanlı düz kas yapısından oluşur. Bu tabaka içerisinde yer alan Auerbach (myenterik) plexusu, iki kas tabakası arasında yer alır. Kolon hareketlerinin başlamasını sağlayan Kaji hücreleri de burada bulunur. Bu hücreler, CD34 ve CD117 ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda pozitif olarak saptanabilir.

Dış longitudinal kas tabakası, kalın bağırsakta taenia coli adı verilen üç uzunlamasına kas bandı şeklinde yoğunlaşır. Bu bantlar arasında kalan kısımlarda, bağırsak duvarı dışa doğru balonlaşarak haustra coli adı verilen yapıları oluşturur.

Kolonun intraperitoneal bölümlerinde, appendiks epiploika denilen seröz tabaka üzerinde yer alan ve yağ dokusundan oluşan küçük, sarkık çıkıntılar oluşur.

Tunica serosa, fibroelastik bağ dokusu ve tek katlı yassı veya küboidal mezotelyal hücrelerle kaplı peritondan oluşur. İçerisinde kan damarları ve lenfatik yapılar mevcuttur.

Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolon tamamen peritonla sarılıdır, bu nedenle intraperitoneal yerleşimlidir. Buna karşılık, çıkan kolon, inen kolon, rektumun distal kısmı ve anal kanal, peritonun arkasında yer alır ve bu nedenle retroperitoneal yerleşimlidir (44-46).

Tüm gastrointestinal kanalın epitel hücreleri sürekli olarak dökülür ve mitoz yoluyla çoğalan kök hücreler tarafından yeni hücreler getirilir. Kalın bağırsağın kriptalarının alt üçte birlik kısmında yerleşmiş olan bu kök hücreler, epitel yenilenmesinin temel kaynağını oluşturur. Yeni oluşan hücreler, bu bölgeden yukarı doğru hareket ederek epitele ulaşır ve burada hem yapısal hem de enzimatik açıdan olgunlaşarak işlevsel hale gelir.

Kalın bağırsakta, epitel hücrelerinin yenilenmesi, bezlerin alt üçte birindeki hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması ile gerçekleşir ve bu yenilenme süreci ortalama olarak 6 günde bir tamamlanır (47–54).

4.4. Fizyoloji

Günde yaklaşık 1500 mL kimüs, ileoçekal valv aracılığıyla çekuma ulaşır. Bu miktarın yaklaşık 1400 mL'si kalın bağırsağın proksimal segmentleri tarafından emilirken, geri kalan kısım feçes ile atılır. İnce bağırsak gibi kalın bağırsak da sodyumu geri emer. Bağırsak florası asidik ortam oluşturur. Bunu nötralize etmek amacıyla mukozadan kalın bağırsaktan bikarbonat sekresyonu gerçekleşir; bu süreçte klor da geri emilir. Sodyum ve klorun geri Emilimi, intestinal mukozada ozmotik bir gradyan oluşturarak suyun pasif olarak geri Emilmesini sağlar. Aldosteronun varlığında bu Emilim süreci hızlanır (55).

Kolon epitelini oluşturan hücrelerin büyük bir kısmı enzim içermeyen ve yalnızca mukus salgılayan müköz hücrelerden oluşur. Bağırsak motilitesi arttıkça mukus sekresyonu da artar. Salgılanan mukus, kolon duvarını mekanik travmalara karşı korur ve feçes içerisindeki asitler ile bakterilere karşı bariyer görevi üstlenir.

Bir günde midede kısmen sindirilmiş gıdalardan oluşan yaklaşık 1500 mL kimüs kolona geçer. Kolon bu kimus içeriğindeki su ve elektrolitlerin büyük bölümünü emer; günlük feçesle atılan sıvı miktarı genellikle 100 mL'nin altındadır. Kolonun proksimal bölümü temel olarak absorpsiyondan sorumluyken, distal kısmı feçesin depolanmasını sağlar. Bir günde yaklaşık 5–8 litre sıvı ve elektrolit Emilimi kolon tarafından gerçekleşir.

Kolon, yoğun bir mikrobiyal popülasyona ev sahipliği yapar. Bu bakteriler başta K vitamini olmak üzere B2 ve B12 gibi bazı B grubu vitaminlerin sentezinde rol oynar; ayrıca çeşitli fermentasyon ürünleri ve gazların (örneğin hidrojen, metan, karbondioksit) oluşumuna katkı sağlar (56).

Kolonda temel olarak iki tip motor aktivite gözlenir: karıştırıcı (segmental) hareketler ve ilerletici (propulsif) hareketler. Karıştırıcı hareketler, haustrasyonlar olarak adlandırılır ve sirküler ile longitudinal kas tabakalarının ritmik kasılmalarıyla oluşur. Bu hareketler, feçesin kolon boyunca yavaşça yer değiştirmesini ve içerdiği sıvının daha etkin bir şekilde Emilmesini sağlar. Bu süreçte dışkı, kalın bağırsağın geniş yüzey alanına sahip mukozası ile temas eder.

İlerletici hareketler ise kütle hareketleri olarak tanımlanır. Bu güçlü peristaltik dalgalar, genellikle transvers kolondan başlayarak sigmoid kolona kadar dışkı benzeri içeriğin hızla iletilmesinden sorumludur. Kütle hareketleri çoğunlukla sabah kahvaltısından sonra, gastrokolik ve duodenokolik refleksler aracılığıyla tetiklenir ve günde yalnızca 1–3 kez meydana gelir.

Feçes rektuma ulaştığında, rektum duvarının gerilmesini sağlar ve afferent sinyaller oluşturur. Bu sinyallerin miyenterik plexus yoluyla yayılarak inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik dalgaları başlatmasıyla dışkı anüse doğru iletilir. Bu peristaltik dalga anüse ulaştığında, miyenterik plexustan gelen inhibitör sinyaller internal anal sfinkterin gevşemesini sağlar. Bu esnada bireyin bilinçli olarak eksternal anal sfinkteri gevşetmesiyle birlikte dışkılama gerçekleşir.

Bu süreç, intrinsik dışkılama refleksi olarak adlandırılır. Ancak genellikle tek başına yeterli değildir; sakral nöral köklerden kaynaklanan parasempatik dışkılama refleksi ile desteklenerek tamamlanır (55).

Kolon motilitesi, öfke, korku, stres ve sinirlilik gibi çeşitli duygusal ve psikolojik faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Hormonel olarak; glukagon ve somatostatin kolon hareketleri üzerinde inhibitör (baskılayıcı) etki gösterirken, kolesistokinin (CCK) motiliteyi uyarıcı yönde etkiler.

Kolon içeriği, ortalama olarak dakikada 0,5–1 cm hızla ilerler. Kalın bağırsakta iki ana motor aktivite tipi tanımlanır:

1. **İtici olmayan hareketler:** Haustraların ardışık olarak kasılmasıyla meydana gelir. Bu hareketler, kolon içeriğinin yerinde tutulmasını ve sıvı-elektrolit emiliminin etkin şekilde gerçekleşmesini sağlar.
2. **İtici (propulsif) hareketler:** Kolon içeriğini rektuma doğru taşır. Bu hareketler, birden fazla haustranın eşzamanlı kasılması, kitlesel itme hareketleri (mass movement) ve peristaltik dalgalar ile gerçekleştirilir.

Ağızdan alınan gıdanın kolon boyunca ilerleme süreci oldukça düzenlidir:

- Ortalama 4,5 saatte çekuma,
- 6 saatte çıkan kolona ve sağ fleksuraya,
- 12 saatte sol fleksuraya,

- Ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoid bölgeye ulaşır (57).

4.5. Kolorektal Tümörler

4.5.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanser türü olup, kanser kaynaklı ölümler arasında dördüncü sırada yer almaktadır (58, 59). Erkeklerde, akciğer, prostat ve mide kanserlerinden sonra dördüncü sırada; kadınlarda ise meme ve serviks (uterin serviks) kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (60).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılına ait kanser istatistiklerine göre ise kolorektal kanser, kadınlarda meme ve tiroid kanserlerinden sonra, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserlerinden sonra en sık görülen üçüncü kanser türüdür (60).

Kolorektal kanser (KRK) insidansı ve buna bağlı mortalite oranlarının, toplumsal ve ekonomik dönüşüm süreçleriyle paralel olarak değişim gösterdiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre; düşük ve orta gelirli ülkelerde KRK insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Bu artış; batılı yaşam tarzının benimsenmesi, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, fiziksel inaktivite, obezite ve tütün kullanımı gibi risk faktörlerinin yaygınlaşmasına bağlanmaktadır. Buna karşılık, yüksek gelirli ülkelerde erken tanı programlarının yaygınlaşması, koruyucu hekimlik uygulamaları ve yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde KRK insidansı durağanlaşmakta ya da azalma eğilimi göstermektedir (61).

Kolorektal karsinomlar genellikle 60–79 yaş aralığında pik yapar ve hastaların çoğunluğunu bu yaş grubundaki bireyler oluşturur. Buna karşın, 50 yaş altındaki olgular, toplam vakaların yalnızca %20'sinden daha azını oluşturmaktadır. Bu genç yaş grubundaki vakalar sıklıkla genetik predispozisyon, ailesel kolorektal kanser sendromları ya da kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkilidir (62).

Kolorektal kanser (KRK) insidansı, yaşla birlikte belirgin şekilde artmakta olup, 40 yaş altı bireylerde nadir görülür. Ancak, genetik yatkınlık, ailesel kanser sendromları veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi) gibi predispozan durumların varlığında, hastalık daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir.

Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, rektal karsinomlar erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık %50 oranında daha sık görülürken, kolon kanserleri erkeklerde %20 daha fazla bildirilmektedir. Bu farklılıkta hormonal, genetik ve çevresel etkenlerin rol oynayabilmektedir.

Mortalite verilerine bakıldığında ise, 2002 yılı verilerine göre, kolorektal karsinoma bağlı olarak 608.000 kişi yaşamını yitirmiştir (2). Bu duruma, hastalığın tanı anındaki evresi, tedaviye erişim durumu neden olabilmektedir.

4.5.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyet ve Yaşam Tarzı: Kolorektal kanser gelişiminde yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda; alkol kullanımı, sigara, doymuş yağ tüketimi ve obezite, kolorektal karsinom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Buna karşın, lifli gıdalar ve çeşitli antioksidan vitaminlerin (A, C, D, E vitaminleri, selenyum, karotenler ve retinoidler) yeterli alımının, serbest radikalleri nötralize ederek karsinogenez sürecini engellediği düşünülmektedir. Özellikle folat ve metionin, DNA sentezi, nükleotid biyosentezi ve gen regülasyonunda görevli metil gruplarını sağlayarak, hücresel bütünlüğün korunmasına katkıda bulunur. Buna karşılık alkol, metil alışverişini bozarak DNA tamir mekanizmalarını baskılayabilir ve bu yolla karsinogenez sürecine katkıda bulunabilir.

Sigara kullanımı ile kolorektal kanser arasında, diğer kanserlere kıyasla daha zayıf bir ilişki gözlenmiştir. Ancak rektal kanser ile sigara arasında daha belirgin bir ilişki saptanmıştır.

Kalsiyum ise kolon lümeni içerisinde yer alan toksinlerle bağlanarak, mukozal yüzeyin proliferasyonunu düzenler. Yapılan çalışmalarda, süt ve süt ürünlerinden ya da takviyeler yoluyla alınan kalsiyumun, kolorektal adenom ve karsinom gelişme riskini azaltabileceğini ortaya koymuştur (63).

Diyetteki yağ içeriğinin artışı, safra asitlerinin üretimini ve salgılanmasını uyarır. Kolon mikroflorası, sterol yapısındaki bu primer safra asitlerini sekonder safra asitleri ve diğer toksik potansiyeli olan bileşiklere dönüştürür. Sekonder safra asitleri ve serbest yağ asitleri, prostaglandin sentezini artırarak kolonik epitel hücrelerinin proliferasyonu uyarır. Hücre yenilenmesinin hızlanması ve yağ asitlerinin sitotoksik etkileri, kolon mukozasında karsinogenez sürecinin hızlanmasına neden olabilir (64).

Öte yandan, diyetle alınan lifli gıdalar (selüloz, hemiselüloz ve pektin gibi bileşenler) sindirilmeden kalın bağırsağa ulaşır. Bu lifli yapıların kolorektal kanser riskini azaltmasının birkaç nedeni vardır:

- Dışkı hacmini artırarak dilüsyon etkisi yaratır,
- Gaita geçiş süresini kısaltır, böylece toksik maddelerin mukoza ile temas süresi azalır,
- Bağırsak içeriğindeki potansiyel karsinojenlerin konsantrasyonunu düşürür.

Ayrıca bu lifli bileşenler, kolon bakterileri tarafından kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA), özellikle de butirat gibi bileşiklere dönüştürülür. SCFA'lar kolonda pH'yı düşürerek karsinojenik bileşiklerin aktivasyonunu inhibe eder. Bu da kolorektal mukozada koruyucu bir mikroçevre oluşturur (65).

Diyetle yüksek kalorili ürünlerin alınmasının kolon karsinomları üzerindeki etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Bu mekanizmalar arasında heterosiklik aminlerin üretimi, gaitada artan safra asitleri, reaktif oksijen radikalleri oluşumu ve yükselmiş insülin düzeyleri yer almaktadır. Öte yandan, sebze ve lifli gıdaların diyetle alınmasının kolorektal kanser riskini azaltıcı etkisi; bu besinlerin antioksidan ve antikarsinojenik özelliklerine, ayrıca bağırsak epitelinin potansiyel karsinojenlerle temas süresini kısaltmalarına bağlanmaktadır (66).

4.6. Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Bu hastalık grubu içerisinde en sık Ülseratif Kolit, Crohn hastalığı ve Schistosoma enfeksiyonu yer almaktadır (60). Ülseratif Kolit, nedeni kesin olarak aydınlatılamamış, hem çocuk hem erişkin yaş grubunu etkileyebilen ve genellikle üçüncü dekada sıklığı artan kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Özellikle 15 yaşından önce teşhis edilen ve tüm kolonun (pankolit) tutulduğu olgularda, 30 yıl sonunda kolorektal karsinom gelişme oranı %30'a ulaşabilmektedir. Ülseratif kolitli bireylerde kolorektal kanser riski, genel topluma kıyasla yaklaşık 20 kat artmış durumdadır. Kolorektumun yarısından fazlasını tutan olgularda bu oran yaklaşık %15 olarak belirtilmektedir. Uzun hastalık süresi, geniş alanlı tutulumu olan vakalar, ailede kolorektal kanser öyküsü bulunması, primer sklerozan kolanjit eşlik etmesi ve hastalık sürecinin kronikleşmesi, malign dönüşüm riskini artıran başlıca faktörlerdir. Ülseratif Kolit'e bağlı gelişen kolorektal maligniteler genellikle çok odaklı (multipl), yüzeysel yayılım gösteren (flat), infiltratif, musin üretici ya da taşlı yüzük hücreli tümörler şeklindedir. Düşük dereceli, iyi

diferansiye tübüloglandular adenokarsinomlar ise yalnızca Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığında görülür ve histopatolojik olarak tanımlanmaları oldukça güçtür. Bu iki hastalıkta gelişen kanserlerde, sporadik kolorektal karsinomlarla benzer moleküler değişiklikler izlenmekle birlikte, bu değişimlerin görülme sıklığı ve oluş sıraları farklılık göstermektedir. Ülseratif Kolit'e sekonder gelişen karsinomlarda APC geninde meydana gelen mutasyonlar daha ileri evrede görülürken, TP53 gen mutasyonları daha erken dönemde saptanır. Ayrıca, mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) olan tümörlere sık rastlanmaktadır (60).

Crohn hastalığı ise her iki cinsiyette de gözlenebilmekte ve çoğunlukla ikinci ile üçüncü dekatta yoğunluk kazanmakta, ikinci bir artış ise 50 ila 70 yaşları arasında izlenmektedir (68). Bu hastalık hem ince bağırsakta hem de kolonda malignite gelişme olasılığını yaklaşık üç kat artırmaktadır. Ülseratif Kolit'te olduğu gibi, erken yaşta başlangıç ve hastalığın kronik seyri, kanserleşme riskini önemli ölçüde yükseltmektedir. Crohn hastalarında ayrıca perianal fistül gelişimi, bölgesel adenokarsinoma ve anüs bölgesinde skuamöz hücreli karsinoma zemin hazırlayabilmektedir (60).

Schistosoma japonicum ile enfekte bireylerde de kolorektal neoplazi gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu enfeksiyonla ilişkili maligniteler daha genç yaşlarda ortaya çıkmakta ve genellikle çok odaklı (multisentrik) yapıda seyretmektedir. Adenomlar ve karsinomlar genellikle schistosomal kolit gelişen zemin üzerinde ortaya çıkar (68).

Radyasyon: Prostat, serviks ve vajinal kanserlerin tedavisinde kullanılan pelvik radyoterapi, rektal epitelyum üzerinde geç dönem onkojenik etkiler oluşturabilmekte ve yaklaşık 15 yıl içerisinde kolorektal karsinom riskinde anlamlı artışa yol açmaktadır (68).

Adenomlar: Adenomatöz polipler genellikle herhangi bir klinik belirti vermeksizin, çoğunlukla rutin kolonoskopik taramalar sırasında tesadüfen saptanmaktadır. Ancak semptomatik hale geldiklerinde en sık karşılaşılan belirti rektal kanamadır. Bununla birlikte bazı olgularda bağırsak alışkanlıklarında ishal veya kabızlık şeklinde değişiklikler, açıklanamayan kilo kaybı, iştahsızlık, abdominal rahatsızlık, subileus bulguları ya da kronik kan kaybına bağlı gelişen demir eksikliği anemisi gibi semptomlar da görülebilmektedir (69).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte biri, öncül lezyon olarak kabul edilen poliplerden kaynaklanmaktadır. Bu poliplerin büyük bir kısmı düşük malign potansiyele sahip hiperplastik yapıda olup, genellikle benign seyrlidir. Bununla birlikte, adenomatöz polipler kanserleşme açısından en yüksek riski taşıyan alt tipi oluşturmaktadır. Poliplerin malign transformasyon

riskini belirleyen bazı faktörler bulunmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; polipin adenomatöz özellik göstermesi, çapının 2 cm'yi aşması, saplı değil geniş tabanlı (sesil) olması, villöz histolojik yapıya sahip olması, birden fazla sayıda bulunması (multipl) ve displazi içermesi sayılabilir (70).

Adenomlar histolojik yapıları temelinde iki ana tipe ayrılır: tübüler ve villöz. Ancak bazı adenomlar bu iki yapının bir arada bulunduğu mikst özellikler gösterebilir. Lezyonun hangi yapıdan daha fazla içerdiği, adlandırılmasında belirleyicidir. Eğer tübüler yapılar %75 veya daha fazlaysa 'tübüler adenom', villöz yapılar %50 ve üzerindeyse 'villöz adenom' ve villöz komponent %25–50 arasındaysa 'tübülovillöz adenom' olarak tanımlanır (71).

Adenomların kanserleşme potansiyeli; villöz yapı oranı ve lezyonun boyutu ile doğru orantılıdır. Örneğin, 2 cm'den büyük tübüler adenomların malignite riski %6–35 arasında değişirken, tübülovillöz adenomlarda bu oran %11–46 ve villöz adenomlarda ise %17–53'e kadar çıkmaktadır (72). Bununla birlikte, kolorektal adenomlarda COX-2 enziminin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, COX-2 inhibitörleri arasında yer alan asetilsalisilik asit gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kolorektal kanser gelişme riskini belirgin şekilde azalttığı saptanmıştır (73).

Düşük dereceli displazide; nükleusların ince ve uzamış (iğsi ya da elonge) yapıda olduğu, nükleer hiperkromazi, hücresel yoğunlukta artış ve yalancı tabakalaşma (psödostratifikasyon) gibi histopatolojik özellikler ön plandadır. Bu olgularda hafif düzeyde polarite kaybı ve artmış mitotik aktivite gözlenebilir. Kript yapıları ise genellikle düzenli mimarilerini korur; glandüler kalabalıklaşma, kribriform örüntü ya da belirgin yapısal karmaşa izlenmez ve normal kolon histolojisine yakın bir görünüm sergiler.

Buna karşılık, yüksek dereceli displazide sitolojik anomaliler daha belirgindir. Hücrelerde nükleer-sitoplazmik oran artışı, polaritenin kaybı, belirgin nükleollerin varlığı, nükleer pleomorfizm ve yuvarlak şekilli atipik nükleuslar tanımlayıcı bulgular arasında yer alır. Ayrıca mitotik aktivite daha yoğun izlenmekte olup, atipik mitotik figürlere rastlanabilir. Morfolojik olarak; glandlar arasında artan yoğunluk, yan yana sıkışık yerleşim gösteren glandüler yapılar, kribriform mimari düzen ve lümen içinde nekrotik materyal bulunması yüksek dereceli displaziye düşündürülen temel yapısal özelliklerdendir (74, 75).

Adenomların neoplastik doğası ve malign potansiyeli; lezyonun boyutu, histolojik alt tipi ve epiteldeki displazi derecesiyle yakından ilişkilidir (76), (77). Lezyon çapı arttıkça karsinom

gelişme olasılığı da yükselmektedir. Örneğin, 2 cm'yi aşan adenomlarda maligniteye dönüşüm oranı %10–20 arasında bildirilmişken, 1–2 cm boyutundaki adenomlarda bu oran yaklaşık %5'tir. Çapı 1 cm'den küçük olan adenomlarda ise kanserleşme oldukça nadir görülmektedir (76).

4.7. Tübüler Adenom

Kolon adenomları içerisinde en sık rastlanan histolojik alt tip tübüler adenomdur (TA) ve tüm adenomların yaklaşık %80'inden fazlasını oluşturduğu bildirilmektedir (75). Makroskopik olarak TA'lar genellikle düzgün yüzeyle, lobülasyon göstermeyen ve sınırlı yükselti oluşturan yapılar şeklinde tanımlanır. Yapılan çalışmalarda TA'ların yalnızca %1'inde yüksek dereceli displaziye rastlandığı; buna karşın tübülovillöz adenom (TVA) ve villöz adenom (VA) gruplarında bu oranın yaklaşık %14'e çıktığı bildirilmektedir (78). Ayrıca TA'lar, villöz komponent içeren adenomlara kıyasla daha küçük boyutlarda (genellikle <1 cm) olma eğiliminde olup, yüksek dereceli displazi içermeleri de daha seyrek (76).

Histopatolojik açıdan incelendiğinde, tübüler adenomlarda yüzey epiteli displastik hücrelerle kaplıdır ve bu displazik epitel, kript tabanında yer alan normal (displazik olmayan) epitelin üzerinde yer alır. Lamina propria ise, adenomatöz kript yapılarını sıkıca çevreleyen bir stromal alan oluşturur (67).

4.8. Villöz Adenom

Villöz adenomlar, kolonoskopik taramalarda saptanan asemptomatik bireylerin yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Bu lezyonların küçük bir kısmı (%2'den azı) invaziv karsinom içerme potansiyeline sahiptir (67). Histolojik olarak, bu adenomlar muskularis mukozadan lümeneye doğru uzanan, parmak benzeri ancak dallanma göstermeyen displastik epitel çıkıntılarıyla karakterizedir.

Villöz adenomlar özellikle rektosigmoid bölge yerleşimi göstermeye eğilimlidir ve tüm kolonik adenomların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (79). Çoğunlukla 2 cm'den büyük boyutlarda saptanırlar ve büyüklükleri ile birlikte malign dönüşüm riskleri de artar. Makroskopik açıdan bu lezyonlar sesil, lobüle, düz, kadifemsi ya da pedinküle yapıdaki formlarda izlenebilir.

Mikroskopik incelemede ise; muskularis mukozadan başlayarak kolonik lümeneye kadar uzanan, ince uzun, parmak şeklinde, non-ramifiye (dallanma göstermeyen) displastik epitel çıkıntıları belirgindir. Villöz yapının uzunluğunun, normal kolorektal mukozanın kalınlığının en az iki katı olması, villöz adenom tanısında dikkate alınan ayırt edici bir ölçüttür (80).

4.9. Tübülovillöz Adenom

Tübülovillöz adenomlar (TVA), hem tübüler hem de villöz adenom özelliklerini bir arada barındıran lezyonlardır. Bu yapılar, displazi, intramukozal karsinom veya invaziv karsinom gelişme riski açısından tübüler ve villöz adenomlar arasında bir konumda yer alırlar.

4.10. Diğer Polipler

Serrated Lezyonlar: Bu grup içerisindeki lezyonlar, epitel dokunun testere dişi ya da yıldız benzeri bir yapıya sahip olmasıyla ayırt edilir. Hiperplastik polipler, saplı serrated adenom/polipler ve serrated adenomlar bu sınıflamaya dahildir (2). Serrated adenomlar, kolorektal adenomların yaklaşık %1 ila %2'sini oluşturur. Bu lezyonların ortalama tanı yaşı 63'tür. Kolonun tüm bölümlerinde gözlenebilse de, 1 cm'den büyük olanlar genellikle sağ kolonda yoğunlaşır. Tek başlarına olabilecekleri gibi çok sayıda da bulunabilirler. Histolojik açıdan, hiperplastik poliplerle benzerlik gösterirler; ancak hücrel olgunlaşma daha azdır ve displazi içermektedir (67).

Jüvenil Polip: Jüvenil polipler (JP), çocuklarda en sık rastlanan kolorektal polip türü olarak bilinmektedir. Genellikle hamartomatöz karakterde oldukları kabul edilir. Sporadik JP'ler, yuvarlak ve lobüle yüzey yapısıyla dikkat çeker; çoğunlukla da erozyon gösterirler (83). Kesit alındığında, genişlemiş kistik yapılar göze çarpar. Olgun lezyonlarda, inflamasyon içeren stromada yerleşmiş kistik dilatasyonlu ve kıvrımlı gland yapıları izlenir. Nadir de olsa, tekil JP olgularında displazi ya da karsinom alanlarına rastlanabilir (84).

Peutz–Jeghers Polipleri: Peutz–Jeghers sendromu (PJS), mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal sistemde yer alan hamartomatöz poliplerle karakterize edilen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu sendroma sahip bireylerin büyük çoğunluğunda (%90'ın üzerinde), 19. kromozomda yer alan STK11/LKB1 geninde kalıtsal ("germline") bir mutasyon

tespit edilmiştir. Polipler en sık ince bağırsakta (%60-90) görülmekle birlikte; kolorektal bölgede (%50-60), midede (%15-30) ve nadiren safra kesesi, solunum yolları ile üriner sistemde de saptanabilmektedir [84]. PJS'li hastalarda kolorektal kanser (KRK) gelişme riski yaklaşık %39 olup, bu durum genellikle 65-70 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır [86].

İnflamatuvar Polip (Psödopolip): İnflamatuvar polipler, özellikle ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %10-20'sinde gözlemlenir. Bunun yanı sıra Crohn hastalığı, amibiyazis, şistozomiyazis gibi enfeksiyöz durumlar ve iskemik süreçlerde de ortaya çıkabilirler (87). Histolojik olarak, juvenil poliplerle benzerlik gösterirler; reaktif epitel, iltihaplı granülasyon dokusu ve fibröz doku içerirler. Polipler belirgin derecede iltihabi hücrelerle doludur, ancak epitelde atipi bulgusu saptanmaz (2).

4.11. Polipozis Sendromları

Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP): Kalıtsal kolorektal kanser sendromları arasında görülme sıklığı bakımından ikinci sırada yer alır. Vakaların %75'inden fazlasında, 5. kromozomun uzun kolunda yer alan APC geninde mutasyon saptanmıştır. Yaklaşık %8'lik bir grupta ise otozomal resesif geçişli MYH gen mutasyonu sorumludur. Olguların yaklaşık %25'inde aile öyküsü bulunmaz; bu bireylerde mutasyon spontan olarak gelişmiştir. Klasik FAP, adölesan dönemde başlayan ve yüzlerce adenomatöz polipin görüldüğü bir tabloyla karakterizedir. Tedavi edilmediği takdirde, 50 yaş civarında kolorektal kanser gelişme riski neredeyse %100'dür. Bu nedenle, rektumdaki polip yoğunluğuna göre proktokolektomi ve ileoanal poş anastomozu ya da total kolektomi ile ileorektal anastomoz gibi cerrahi seçenekler uygulanmaktadır. Kolektomi yapılsa dahi, gastrointestinal sistemin diğer bölümleri polip gelişimi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Bu hastalarda en sık karşılaşılan ölüm nedeni, duodenumda gelişen adenokarsinomdur. APC genindeki mutasyonun kromozom üzerindeki yeri ve mutasyon tipi, hastalığın ciddiyeti ile fenotip-genotip ilişkisini belirlemede önem taşır.

FAP hastalarında nadir de olsa karaciğer, tiroid, adrenal bez, pankreas ve safra kesesinde tümör gelişimi gözlemlenebilir. Ayrıca, retinal pigment epitel hipertrofisi de oluşabilir ve bu durum oftalmoskopik muayene ile saptanarak erken tanıya katkı sağlayabilir (21).

Lynch Sendromu (LS): Kalıtsal kolorektal kanserler genel olarak nadir görülsede, bunlar arasında en yaygın olanı Lynch sendromudur. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %3'ü bu sendrom ile ilişkilidir. Otozomal dominant kalıtım gösteren LS, DNA'daki eşleşme hatalarını

düzelten "mismatch repair" (MMR) genlerinde meydana gelen bozukluklarla ilişkilidir. HNPCC (herediter non-polipozis kolorektal kanser) kapsamında iki farklı klinik sendrom tanımlanmıştır:

- **Lynch Tip I:** Genç yaşlarda ortaya çıkan ve genellikle proksimal kolonda yerleşen tümörlerle karakterizedir.
- **Lynch Tip II:** Aile bireylerinde en sık endometriyum olmak üzere, over, mide, ince bağırsak, pankreas ve üriner sistem gibi ekstra kolonik organlarda artmış kanser riski söz konusudur (90).

Lynch sendromuyla ilişkili kolorektal kanserlerin çoğu sağ kolonda yer alır ve histopatolojik açıdan müsinöz ya da taşlı yüzük hücreli yapı, kötü diferansiyasyon ve medüller büyüme paternleri ile karakterize edilir. Bu tümörlerde genellikle nekroz gözlenmeyip homojen bir morfolojik yapı hâkimdir. Ayrıca, tümör dokusuna infiltrate olan ya da çevresinde bulunan lenfositlerin varlığı bildirilmiştir. Bazı olgularda ise "Crohn benzeri" inflamatuvar yanıtla birlikte nodüler lenfoid agregatlar dikkat çeker (42), (85).

Lynch sendromunda en sık mutasyona uğrayan genler MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'dir. Bu mutasyonlar, mikrosatellit instabilitesinin (MSI) yüksek olduğu bir genetik profil ile karakterizedir (86), (90).

Serrated Polipozis Sendromu (SPS): Serrated Polipozis Sendromu (SPS), genellikle orta yaş grubunda görülmekte olup, ortalama başlangıç yaşı 50-52 olarak bildirilmektedir. Bu sendromda hiperplastik polipler (HP), displazi içerebilen sessil serrated lezyonlar (SSL), geleneksel serrated adenomlar (TSA) ve konvansiyonel adenomlarla birlikte çeşitli kombinasyonlarda polipler saptanabilir.

SPS tanısı, 2019 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre şu üç başlıktan biri ile konur:

1. Sigmoid kolonun proksimalinde, en az beş adet serrated polip saptanması ve bunlardan ikisinin 10 mm veya daha büyük olması,
2. Birinci derece bir akrabasında SPS tanısı bulunan bireyde, sigmoid kolon proksimalinde herhangi sayıda serrated polip görülmesi,
3. Kolon genelinde, farklı segmentlerde toplam 20 ya da daha fazla serrated polipin tespit edilmesi.

SPS tanısı konulan bireylerde, tanı anında kolorektal kanser saptanma oranı %25 ila %50 arasında değişmektedir. Saptanan poliplerin büyük çoğunluğu serrated tiptedir: %38.4'ü mikrovillöz hiperplastik polip (MVHP), %6.1'i goblet hücreli hiperplastik polip (GHHP), %27'si SSL, %6.8'i displazili SSL ve %4.4'ü TSA morfolojisine sahiptir. Kalan %16.9'luk kısmı ise klasik adenom morfolojisindedir (81).

Jüvenil Polipozis Sendromu (JPS): Jüvenil Polipozis Sendromu (JPS), çoğunlukla kolonda, daha nadiren mide ve ince bağırsakta yer alan çok sayıda juvenil poliple karakterize edilen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (85). Bu sendromda polip oluşumu genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde, yani yaşamın ilk iki on yılında başlar. Polip sayısı bireyler arasında değişkenlik gösterebilir; bazı hastalarda birkaç adet polip bulunurken, diğerlerinde yüzlerce polip tespit edilebilir (84).

JPS tanısı alan bireylerde kolorektal kanser (KRK) gelişme riski belirgin şekilde artmıştır ve bu oran %39 ila %68 arasında bildirilmektedir. Bu artmış riskin, juvenil poliplerin içerisinde yer alan adenomatöz değişimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (91).

Cowden Sendromu: Cowden Sendromu, her üç germ yaprağından köken alan hamartomların geliştiği otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Bu sendromda juvenil polipler (JP), akrall keratozlar ve oral mukozada papillomatozis gibi lezyonlar görülebilir. Kolon ve ince bağırsakta yerleşen hamartomlar, yapısal olarak hafif fibrotik, düzensiz epitel yapısına sahip olup, muskularis mukozanın düzensiz dağılımı ile karakterizedir. Bu hamartomlar doğrudan malign dönüşüm potansiyeli taşımasa da hastalarda tiroid, meme ve endometrium kanserlerine yakalanma riski artış gösterir.

Cowden sendromunun genetik temeli, 10. kromozom üzerinde yer alan PTEN/MMAC1 genindeki mutasyonlara dayanmaktadır (84, 86).

Cronkhite–Canada Sendromu: Cronkhite–Canada sendromu, juvenil tipte çok sayıda kolorektal polip ile birlikte saç dökülmesi (alopesi), tırnaklarda atrofi ve ciltte hiperpigmentasyon gibi bulguların eşlik ettiği, kalıtsal olmayan nadir bir hastalıktır. Bu sendromda, adenomatöz değişiklikler gelişebileceği gibi kolorektal karsinom riski de mevcuttur (47).

MUTYH İlişkili Polipozis (MAP): MUTYH ilişkili polipozis, MUTYH (MutY homolog) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir polipozis sendromudur. Adenomatöz polip oluşumu ile karakterize olan bu durum, kolorektal kanser

gelişme riskini artırmaktadır. Klinik özellikleri, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) ile benzerlik göstermekle birlikte, APC gen mutasyonlarından bağımsızdır ve genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (92).

Diğer Nedenler

Genetik yatkınlık dışında, aile öyküsü, yüksek beden kitle indeksi ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzına bağlı faktörler de kolorektal karsinom gelişiminde rol oynamaktadır. Buna karşılık, düzenli fiziksel aktivite, uzun süreli nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ve kadınlarda uygulanan hormon replasman tedavisinin riski azaltıcı etkileri bildirilmektedir. Ayrıca kistik fibrozis, üreterosigmoidostomi ve akromegali gibi nadir fakat bilinen bazı durumlar da kolorektal kanserle ilişkilidir. Sigara kullanımının kolorektal karsinomla ilişkisi ise henüz kesin olarak ortaya konmamış olup literatürde tartışmalı bir konudur (17).

Kolorektal Karsinogenez: Mekanizmalar ve Süreçler

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta olup, gelişimi genellikle çok aşamalı ve çok faktörlü bir süreç olan kolorektal karsinogenez yoluyla gerçekleşmektedir. Bu süreçte genetik ve epigenetik değişikliklerin yanı sıra, çevresel maruziyetler, inflammatuar yanıtlar ve yaşam tarzı faktörleri önemli rol oynamaktadır.

Kolorektal karsinogenez üç ana biyolojik yol üzerinden açıklanmaktadır:

1. **Kromozomal instabilite (CIN)** yolu, en sık rastlanan yoldur ve genellikle APC, KRAS, TP53 gibi tümör supresör genlerde ve proto-onkogenlerde meydana gelen ardışık mutasyonları içerir.
2. **Mikrosatellit instabilitesi (MSI)** yolu, DNA tamir mekanizmalarındaki bozulmalarla ilişkilidir ve özellikle Lynch sendromu gibi herediter kanserlerde öne çıkar.
3. **CpG adası metilasyon fenotipi (CIMP)** yolu, tümör baskılayıcı genlerin promotor bölgelerinde görülen hiper metilasyon ile karakterizedir ve epigenetik regülasyonun bozulmasını yansıtır.

Kromozomal İstabilite (CIN): Kolorektal karsinom (KRK), genetik ve epigenetik değişikliklerin zamanla birikmesiyle gelişen karmaşık bir malignite olup, bu süreçte en sık gözlenen moleküler yolaklardan biri **kromozomal instabilite (CIN)**'dir. Kromozomal instabilite, kromozom sayısındaki düzensizlikler, büyük ölçekli kromozomal kayıplar ya da kazanımlar, delesyonlar, insersiyonlar ve amplifikasyonlar gibi somatik kopya sayı

değişiklikleri ile karakterizedir. Bu yolak, KKR vakalarının yaklaşık %65–70’inde saptanmakta olup, genellikle anöplöid tümör hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir ve çoğunlukla kötü prognozla ilişkilendirilir (3,77,94).

CIN, tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı ya da onkogenlerin aşırı ekspresyonuna yol açarak tümör progresyonunu kolaylaştırır. Özellikle APC, TP53, KRAS ve SMAD4 gibi genlerdeki mutasyonlar bu sürecin temel genetik olayları arasında yer alır. Aynı zamanda hücre döngüsünde görev alan DNA onarım mekanizmalarındaki bozukluklar, genetik materyalin mitoz sırasında hatalı dağılmasına neden olarak kromozomal dengesizliği artırır. Bu tümörler genellikle baz çifti düzeyinde düşük mutasyon yüküne sahip olmaları nedeniyle hipermutant olmayan grup içerisinde değerlendirilir.

CIN’nin gelişiminde; kromozomların hücre bölünmesi sırasında düzgün ayrılamaması (segregasyon hataları), hücre yaşlanmanın düzenlenememesi, DNA hasar yanıt yollarındaki işlev bozuklukları ve bazı tümör baskılayıcı genlerde heterozigosite kaybı gibi mekanizmalar etkili olmaktadır. Tüm bu süreçler, kolorektal tümörlerde genetik çeşitliliği artırarak malign fenotipin oluşumunu destekler (94).

APC ve Wnt/ β -Katenin Yolu: Kolorektal tümör gelişiminde en erken genetik değişikliklerden biri olan APC gen mutasyonu, hücre proliferasyonunu düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu ile sonuçlanır. 5q21–22 bölgesinde yer alan APC (adenomatöz polipozis koli) geni, yaklaşık 120 kb uzunluğunda olup 21’den fazla ekzondan oluşur. Hücre iskeletinin organizasyonu, hücre göçü ve adezyonu gibi fonksiyonlara katılan, aynı zamanda β -katenin düzeyini düzenleyen 2843 aminoasitlik bir protein sentezler. APC proteini, normalde β -katenin’i parçalanmak üzere işaretleyerek hücre çekirdeğine geçmesini engeller. Ancak APC inaktivasyonu sonucu, β -katenin sitoplazmada birikir ve çekirdeğe geçerek hücre proliferasyonunu uyaran genlerin ekspresyonunu başlatır. Bu mekanizma, kolorektal kansinomların %80’inden fazlasında görülürken, APC mutasyonu olmayan olguların yarısında CTNNB1 (β -katenin) mutasyonları tespit edilmiştir (94, 95).

4.12. TP53: Hücresel Denetimde Anahtar Rol

TP53, hücresel streslere karşı yanıt üreten bir tümör baskılayıcı gen olup, DNA hasarı, hipoksi ya da onkogenik sinyallere karşı hücre döngüsünü durdurarak ya da apoptozu tetikleyerek tümör gelişimini engeller. Kolorektal kansinogenezde, TP53 mutasyonları genellikle ileri

evrelerde, adenomdan karsinoma geçiş surecinde ortaya çıkar. Genellikle 17. kromozomun p kolu üzerinde yer alan TP53, p53 proteini üzerinden hüresel yaşlanma, DNA onarımı ve programlı hücre ölümünü düzenler. Mutasyona uğramış p53 proteini işlevsiz hale gelir ve hücrenin genetik hasarla yaşamını surdrmesine olanak tanır, bu da tümör ilerlemesini kolaylaştırır. TP53 mutasyonları, CIN yolaklı KRK’lerde sıkça gözlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

KRAS: Sinyal Aktarımında Anahtar Onkogen

KRAS, hücre yüzeyindeki büyüme faktörü reseptörlerinden gelen sinyalleri hücre içi iletim zincirlerine aktaran bir onkogendir. Kolorektal karsinomların yaklaşık %30–40’ında KRAS mutasyonları mevcuttur. Bu mutasyonlar genellikle genin 12. veya 13. kodonunda meydana gelir ve RAS-MAPK yolunun sürekli aktif kalmasına neden olarak hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekler. KRAS mutasyonu, özellikle EGFR hedefli tedavilere (rn. Cetuximab) yanıtızsızlıkla ilişkilidir, bu nedenle tedavi planlamasında önceden genetik test yapılması önerilir. APC mutasyonunu takiben adenom oluşum surecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

PIK3CA: Hücre Proliferasyonu ve Hayatta Kalım

PIK3CA, hüresel büyüme, metabolizma ve hayatta kalım süreçlerini düzenleyen PI3K/AKT/mTOR yolunun önemli bir bileşenidir. Genellikle 3. kromozomun q26.3 bölgesinde yer alır ve katalitik alt birim olan p110 α proteinini kodlar. PIK3CA mutasyonları, kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %10–20’sinde saptanmakta olup genellikle exon 9 ve exon 20 bölgelerinde yoğunlaşır. Bu mutasyonlar, PI3K yolunun sürekli aktif kalmasına ve hüresel büyümenin kontrolsüz hale gelmesine neden olur. PIK3CA mutasyonları, sıklıkla KRAS ve BRAF mutasyonlarıyla birlikte görülebilir ve bazı çalışmalarda aspirin tedavisine olumlu yanıtla ilişkilendirilmiştir.

Wnt/ β -Katenin Yolu ve APC- β -Katenin Etkileşimi

β -katenin, esasen kadherin-tabanlı hücre adezyon kompleksinin bir bileşenidir. Normal koşullarda E-kadherine bağlanarak hücre-hücre yaпіřmasında görev alır. Ancak sitoplazmada serbest halde biriktiğinde, çekirdeğe transloke olur ve transkripsiyon faktörü işlevi kazanır. Bu

durumda T hücre faktörü (TCF) ya da lenfosit artırıcı faktör (LEF) gibi transkripsiyon partnerleriyle etkileşerek proliferatif genlerin (örneğin c-MYC, siklin D1) ekspresyonunu uyarır.

Normalde, β -katenin düzeyi sitoplazmada sabit tutulur. Bu görev, APC, aksin ve GSK-3 β proteinlerinden oluşan degradasyon kompleksi tarafından yürütülür. Bu kompleks, β -katenin'i fosforile ederek proteazomal yıkım için işaretler. Ancak APC geninde mutasyon geliştiğinde, kompleksin yapısı bozulur, β -katenin yıkılamaz hale gelir ve hücre çekirdeğine geçerek hücre proliferasyonunu artıran genlerin transkripsiyonunu başlatır.

Ek olarak, β -katenin mutasyonları da GSK-3 β ile etkileşimi bozar ve yıkımı engeller. Böylece, Wnt sinyal yolunun sürekli aktive olduğu, hücresel adezyonun azaldığı ve proliferasyonun arttığı bir ortam oluşur. Bu mekanizma, kolorektal karsinogenez sürecinde erken ve önemli bir adımdır (95).

KRAS Mutasyonları ve RAS-RAF-MEK-ERK Yolu

KRAS, hücre dışından gelen mitojenik sinyallerin nükleusa taşınmasında görev alan bir GTPaz proteindir. Epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) bağlı olarak aktive olan KRAS, RAF $\rightarrow$ MEK $\rightarrow$ ERK zinciri üzerinden hücre döngüsü proteinlerini fosforile eder. Özellikle siklin D1 gibi proliferasyonla ilişkili genler, bu sinyal yolunun son ürünü olan ERK tarafından düzenlenir.

Kolorektal kanserlerin %30–50'sinde KRAS geninde mutasyonlar görülür. Bu mutasyonlar genellikle 12. ve 13. kodonlarda gerçekleşir ve KRAS'ın GTPaz aktivitesini kaybetmesine neden olur. Bu durumda KRAS sürekli GTP'ye bağlı kalır ve “açık” pozisyonda sinyal iletimini kesintisiz sürdürür (96,97,98,99). Bu durum hücre büyümesini ve apoptoz direncini destekler.

KRAS mutasyonları, özellikle APC mutasyonundan sonra meydana geldiğinde adenomların karsinomlara dönüşümünü hızlandırır. Ancak tek başına malign transformasyon için yeterli değildir. Ayrıca, anti-EGFR tedaviler (ör. Cetuximab) KRAS mutasyonu taşıyan hastalarda etkisizdir; bu nedenle KRAS mutasyon analizi, tedavi planlamasında temel belirleyicilerden biridir (101).

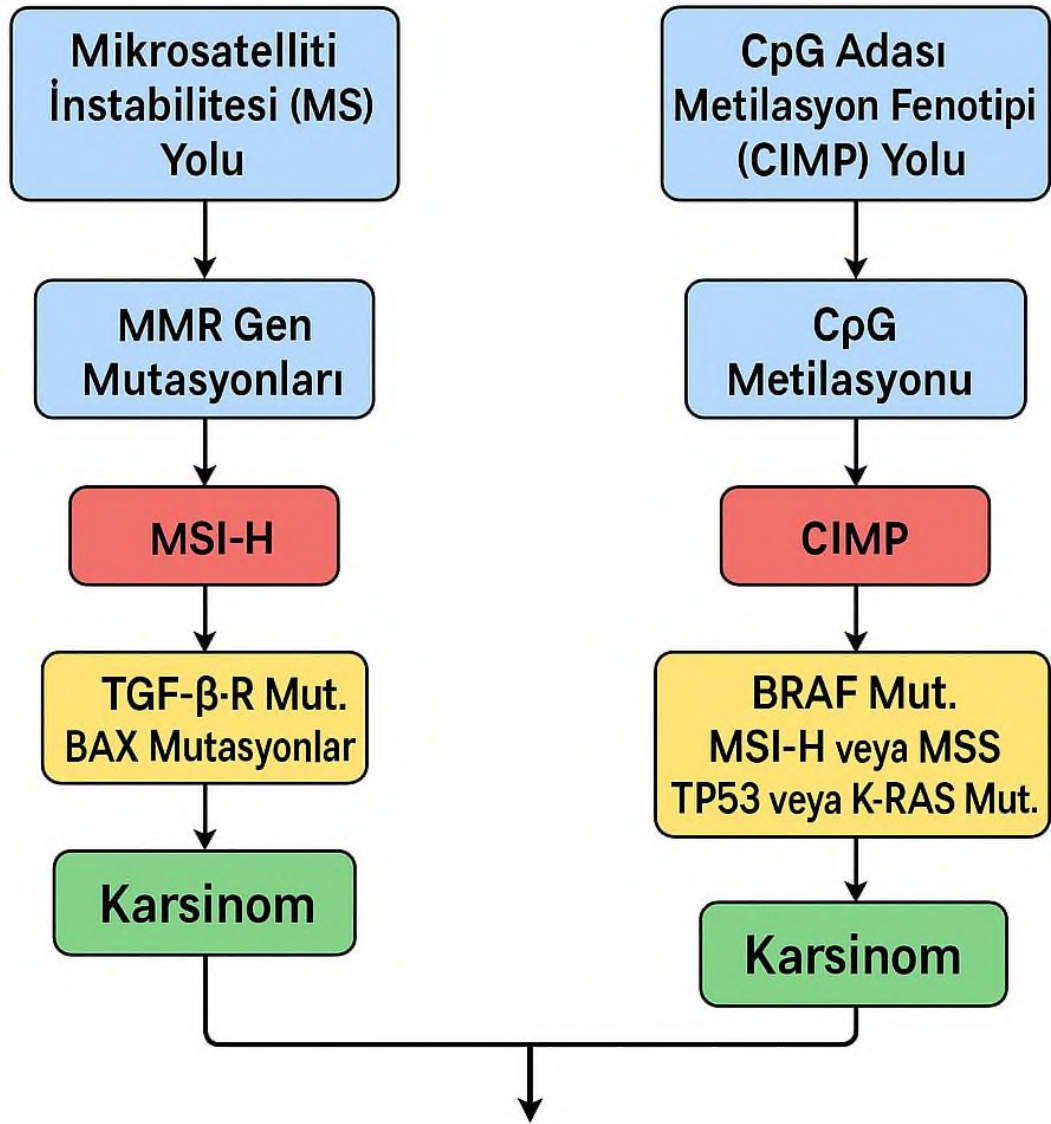
TP53 Mutasyonları ve Hücre Döngüsü Denetimi

TP53, hücrel stres yanıtını düzenleyen ve apoptoz mekanizmalarını başlatan önemli bir tümör baskılayıcı gendir. Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %60'ında TP53 mutasyonu saptanmıştır. Mutasyona uğrayan p53 proteini, DNA onarımı, hücre döngüsü kontrolü ve apoptoz gibi mekanizmaları yönetemez hale gelir ve hücreler genetik hasarla yaşamını sürdürebilir (102,103).

Normalde p53, DNA hasarı algılandığında aktive olur; ya DNA tamir proteinlerinin ekspresyonunu artırır ya da hasar onarılamıyorsa hücreyi apoptoza sürükler. Ancak mutasyon sonucu bu kontrol ortadan kalkar. Bu durum, hücrelere kontrolsüz çoğalma avantajı ve genetik instabilite kazandırır. İleri evre kolorektal karsinomlarda TP53 lokusunun heterozigot kaybı sık izlenir. Bu kayıplar adenomlarda %10'dan az iken, karsinomlarda %30–78 arasında bildirilmektedir (67).

SMAD ve TGF- β Yolakları

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %70'inde 18q kromozom kolunda heterozigosite kaybı izlenmektedir. Bu bölgede yer alan SMAD2, SMAD4 ve DCC gibi genler, özellikle TGF- β sinyal yolları üzerinden tümör baskılayıcı işlev görür. Ancak insan kolorektal tümörlerinde bu genlerdeki mutasyonlar nadirdir. Deneysel modellerde SMAD2 veya SMAD4'ün delesyonu ile tümör oluşumu arasında güçlü bir bağlantı kurulmamıştır (94).



Şekil 4. Karsinogenez basamak çizelgesi

Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI) Yolu

Mikrosatellit instabilitesi (MSI), DNA'daki replikasyon hatalarını tanıyıp onaran Mismatch Repair (MMR) sisteminin bozulması sonucu ortaya çıkan genetik bir fenomendir. Bu yol, hem kalıtsal kolorektal kanser formlarında (özellikle Lynch sendromunda) hem de sporadik vakaların belirli bir alt grubunda görülmektedir. MSI-H (yüksek düzeyde mikrosatellit instabilitesi) gösteren tümörler, immünoterapilere yanıtın daha iyi olduğu ve metastaz potansiyelinin daha düşük olduğu moleküler bir profile sahiptir.

Mismatch onarımı; DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmelerini tanıyıp düzelten MSH2, MLH1, MSH6, PMS1 ve PMS2 gibi genler tarafından gerçekleştirilir. Bu genlerdeki germline mutasyonlar Lynch sendromunun, epigenetik MLH1 metilasyonu ise sporadik MSI-H tümörlerin temelini oluşturur. MSI, genellikle adenom-karsinom sekansına morfolojik olarak eşlik etmeden gelişir. Mikrosatellit dizilerindeki insersiyon veya delesyonlar, bozuk onarım mekanizması nedeniyle düzeltilmeden çoğalır ve genetik instabiliteye neden olur.

MSI-H tümörlerde, genellikle kodlanan bölgelerde mikrosatellit içeren genlerde mutasyonlar gelişir. Bu genlere örnek olarak, hücre proliferasyonunu baskılayan Tip II TGF- β reseptörü ve apoptozu düzenleyen BAX verilebilir. Bu genlerin fonksiyon kaybı, kanserleşme sürecine katkıda bulunur. MSI tümörleri çoğunlukla diploid yapıdadır, proksimal kolon yerleşimlidir, müsinöz diferansiasyon gösterir ve Dukes evresi ile belirli korelasyonlar sergiler.

COX-2 Ekspresyonu ve Karsinogenez

Siklooksijenaz-2 (COX-2), kolorektal tümör gelişiminde rol oynayan erken cevap enzimlerinden biridir. Endoplazmik retikulumda yer alan bu enzim, sitokinler ve diğer uyarılar ile indüklenir. Genetik mutasyon taşımamasına rağmen hem adenomlarda hem de adenokarsinomlarda artmış COX-2 ekspresyonu gözlenmiştir. COX-2, araşidonik asidi prostaglandinlere çevirerek PGE2 üretimini artırır; bu da tümör hücrelerinde proliferasyon, anjiyogenez, hücre migrasyonu ve invazyonu destekler.

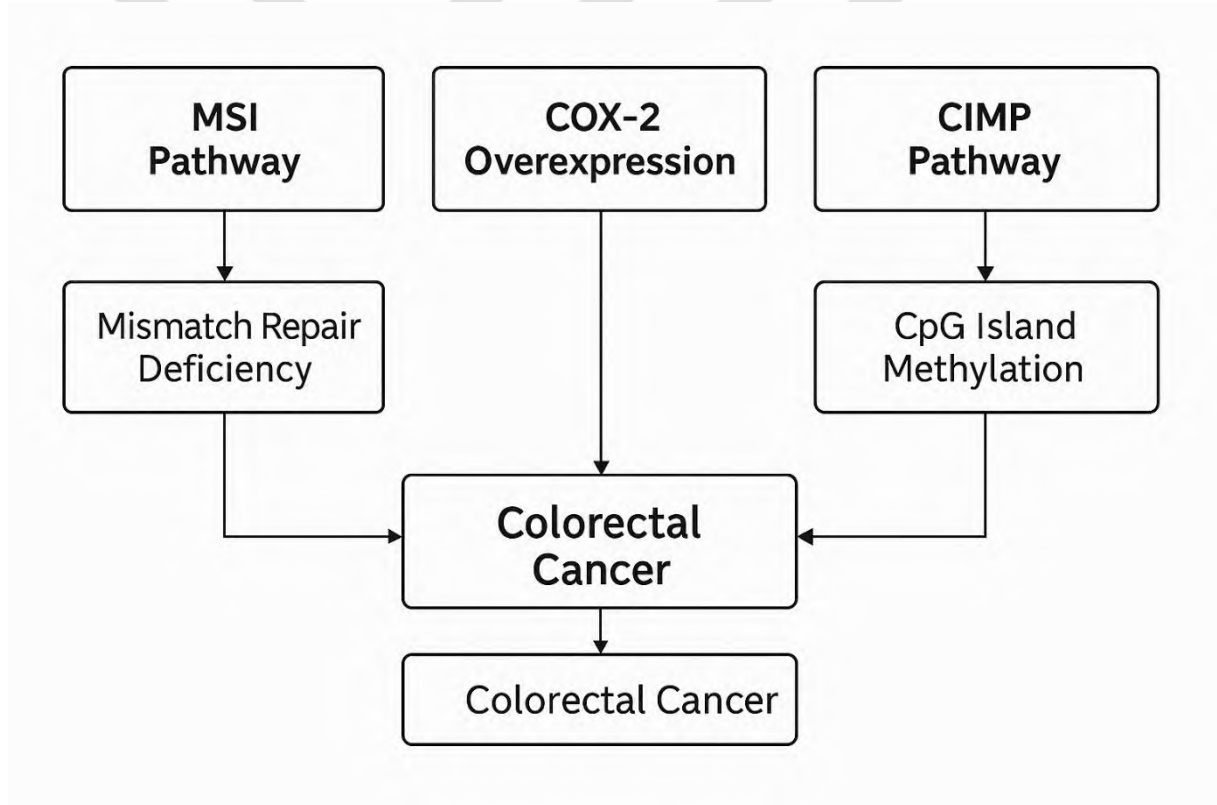
Bu özellikleri nedeniyle COX-2'nin ekspresyonu, erken karsinogenez döneminde artar ve bu durum aspirin ve COX-2 inhibitörlerinin kolorektal kanser riskini azaltmadaki etkisini açıklamaktadır (94, 105,106,107).

CpG Adası Metilasyon Fenotipi (CIMP) Yolu

Kolorektal karsinogenezde bir diğer yol da CpG Adası Metilasyon Fenotipi (CIMP) üzerinden gelişen yoldur. Bu yolda, bazı genlerin promoter bölgelerinde aşırı metilasyon meydana gelir ve bu da ilgili genin susturulmasına yol açar. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %35'inde CIMP ile ilişkili metilasyon değişiklikleri izlenmiştir. Bu tümörlerin bir kısmı MSI-H, bir kısmı ise MSS (mikrosatellit stabil) özellik gösterir.

- CIMP1 tümörleri: Genellikle MSI-H, BRAF mutasyonu pozitif ve TP53 mutasyonu negatif olan tümörlerdir.
- CIMP2 tümörleri: MSS özelliktedir, yüksek oranda KRAS mutasyonu içerir ve daha az BRAF mutasyonu taşır.
- CIMP-negatif tümörler ise genellikle TP53 mutasyonu içerir ve klasik adenom-karsinom sekansı üzerinden ilerler.

CIMP yolaklı tümörler sıklıkla proksimal yerleşimli, kadınlarda daha sık, az diferansiye ve serrated polipler zemininde gelişir. Bu tümörlerde, karsinogenezi başlatan olay sıklıkla BRAF mutasyonudur ve MLH1 promotor metilasyonu aracılığıyla MMR bozukluğu (MSI) da eklenebilir.



Şekil 5. CpG Adası Metilasyon Fenotipi (CIMP) Yolu (Üçlü yolak)

4.12. Lokalizasyon

Kolorektal kanser (KRK) yerleşimi, tümörlerin proksimal ve distal kolon bölgelerine göre sınıflandırılması açısından önemlidir. Proksimal kolon karsinomları, çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu kapsarken; sol taraf kolon karsinomları ise inen kolon ve sigmoid kolonu kapsamaktadır. (86)

Son yıllarda, proksimal kolon karsinomlarının artışı gözlemlenmiş olup, bu durum sol taraf kolon ve rektal karsinomlarının sıklığında göreceli bir azalmaya yol açmıştır. Bu değişim, kanser tarama yöntemleri ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. (108)

4.12.1. Klinik Özellikler

Bu tür tümörlerin erken dönemleri genellikle asemptomatik kalsa da ilerleyen aşamalarda çeşitli belirtiler ortaya çıkabiliyor. Özellikle dışkılama alışkanlıklarındaki değişiklikler, rektal kanama ve anemi gibi semptomların sık görüldüğünü vurgulamak önemli.

Kolon Karsinomlarının Belirtileri

1. Dışkılama Alışkanlıklarındaki Değişiklikler:

- Kabızlık (özellikle sağ kolon tümörlerinde)
- Dışkının sıklığı ve kıvamındaki değişiklikler

2. Rektal Kanama:

- İkinci en sık görülen bulgu.
- Rektosigmoid lezyonlarında tenesmus (yetersiz dışkılama hissi) ve kanama olabilir.

3. Anemi:

- Özellikle sağ kolon tümörlerinde gizli kanama nedeniyle demir eksikliği anemisi.
- Bu durum genellikle ileri evrelerde tanı koyulmasına neden olur.

4. Nonspesifik Semptomlar:

- Abdominal ağrı
- Huzursuzluk
- Kilo kaybı
- Ateş

Sağ vs. Sol Kolon Tümörleri

- **Sağ Kolon Tümörleri:**
 - Daha geniş bir lümene sahip oldukları için obstrüksiyon nadirdir.
 - Genellikle anemi ile başvururlar.
- **Sol Kolon Tümörleri:**
 - Lümen dar olduğu için konstipasyon ve obstrüksiyon daha sık görülür.
 - Abdominal distansiyon, obstrüksiyon veya perforasyon riski taşıyabilir. (2)

4.12.2. Makroskopik Bulgular

Karsinomlar, makroskopik olarak farklı büyüme paternleri gösterebilir. Lümene doğru belirgin büyüme ile ekzofitik (fungatif) bir yapı oluşturabilir veya daha çok bağırsak duvarı içinde büyüyerek endofitik (ülseratif) bir görünüm sergileyebilirler. Ayrıca, lümeni daraltarak ve kolorektal duvarı çepeçevre tutarak anüler bir yapı oluşturabilirler. Daha nadir olarak diffüz infiltratif (linitis plastica) büyüme şekli de görülebilir. Bu paternlerin bir arada bulunması ve ülserasyon yaygın bir durumdur.

Tümörlerin yerleşimine bağlı olarak büyüme şekilleri de farklılık gösterir; proksimal kolonda bulunan tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolon tümörleri daha çok endofitik veya anüler yapıdadır.

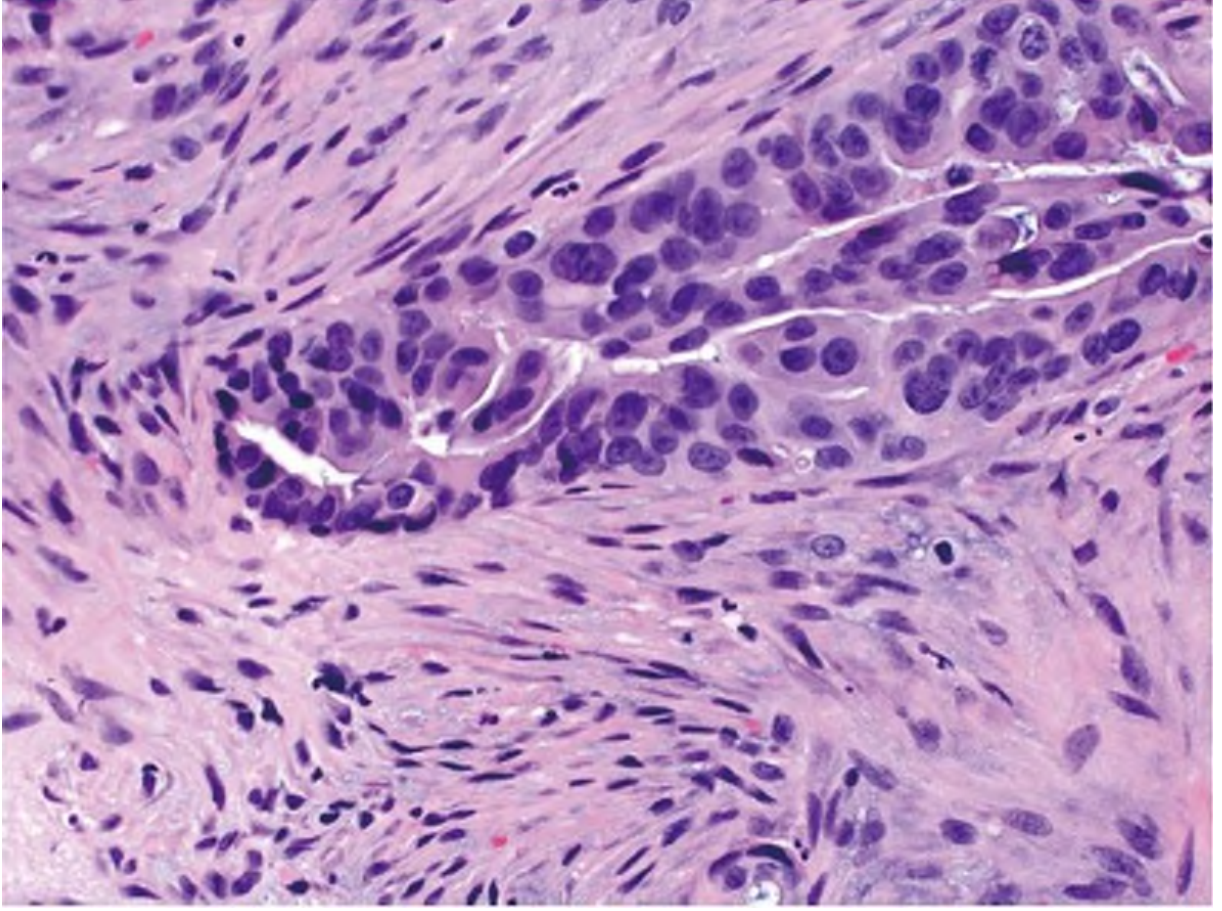
Kesit yüzeyleri gri-beyaz renkte olan bu tümörler genellikle belirgin sınırlara sahiptir ve bazen parmak benzeri çıkıntılar gösterebilirler. Müsinöz tümörlerde ise belirgin jelatinöz bir yapı bulunur. Çoğu tümörün kesit yüzeyi homojen olmakla birlikte, bazı bölgelerde nekroz görülebilir. Yüksek mikrosatellit instabilitesine sahip tümörler genellikle iyi sınırlıdır ve bunların %20'si müsinöz yapıdadır (2).

4.12.3. Mikroskopik Bulgular

İnvaziv karsinom tanısının konulması, tümörün en az submukozaya invaze olduğunu gösterir. Bu durum, gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinden (özofagus, mide ve ince bağırsak) farklıdır. Bu organlarda mukozal invazyonun varlığı invaziv karsinom (pT1) tanısı için yeterli kabul edilirken, kolorektumda submukozal invazyonun gösterilmesi gerekmektedir. Bu farklılığın kesin nedeni tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, genellikle lenfatik yapıların görece azlığı ile ilişkilendirilmektedir. Lamina propria ve muscularis mukoza ile sınırlı invazyonun lenf nodu veya uzak metastaz riski taşımadığı bilinmektedir. Bu nedenle, patoloji uzmanları, mukozal invazyon gösteren ancak submukozaya ilerlemeyen lezyonları "yüksek dereceli displazi" olarak adlandırmayı tercih etmektedir. Bu sınıflandırma, gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesine yardımcı olur. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) Kanser Evreleme Kılavuzu'nda mukozal invazyon, karsinoma in situ (Tis) olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte, bazı patoloğlar "intramukozal karsinom" terimini kullanmaya devam etmektedir. Kullanılan terminolojiden bağımsız olarak, biyopsi veya polipektomi örneklerinde yüksek dereceli displazi veya intramukozal karsinom tanımlanması, hasta yönetimi kararlarını etkilememelidir. Cerrahi rezeksiyon kararı, esas olarak lezyonun makroskopik görünümü, endoskopik ultrason bulguları ve endoskopik olarak çıkarılabilirliği temel alınarak verilmelidir (109).

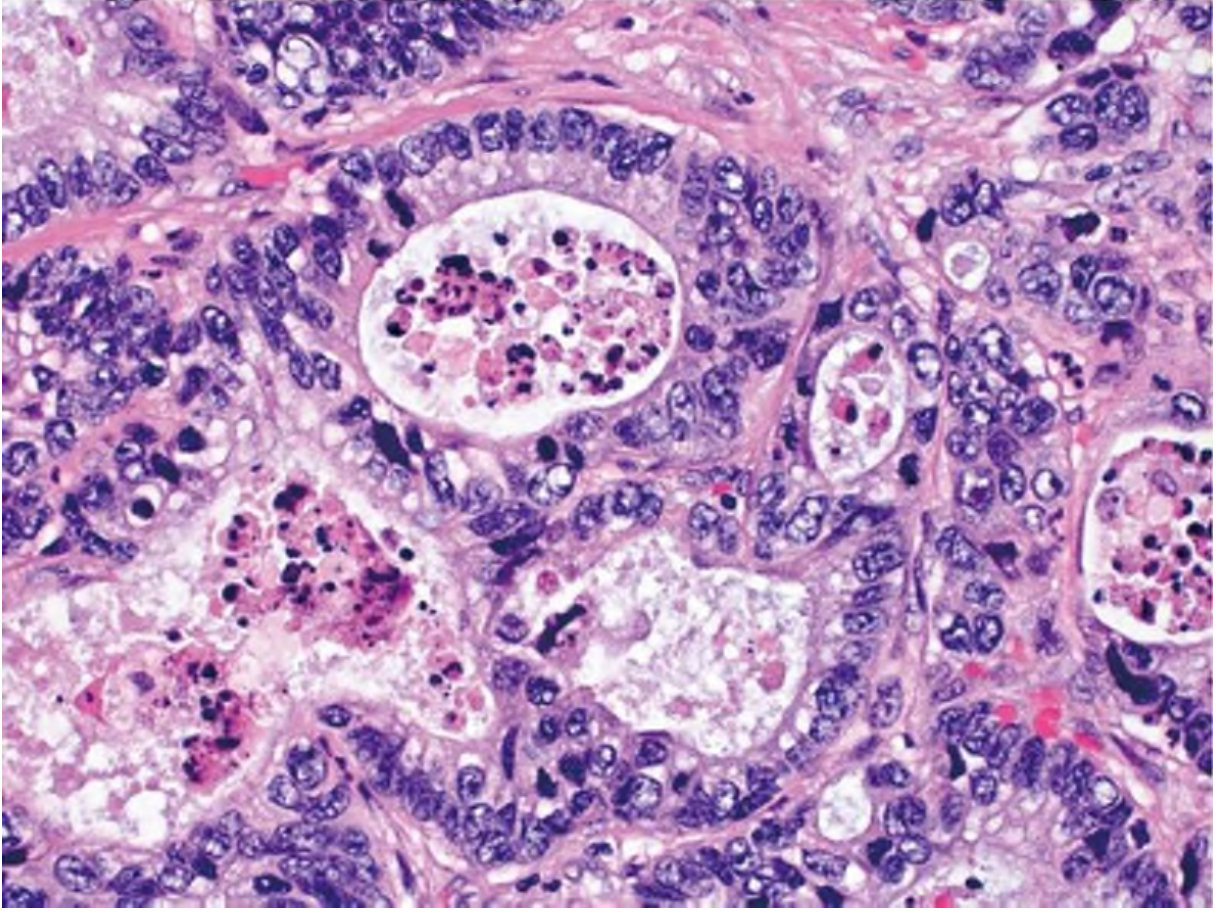
Mikroskopik incelemede en önemli husus invazyon kanıtı aramaktır. Ancak, biyopsinin yüzeysel veya kötü yönlendirilmiş olması durumunda bu değerlendirme zorlaşabilir. Muscularis mukoza tabakası tanımlanabiliyorsa, neoplastik hücreler tarafından bozulup bozulmadığının belirlenmesi önemlidir. İnvaziv karsinomlar tipik olarak muscularis mukoza tabakasını aşarak submukozaya ilerler ve bazen submukozal kan damarlarına yakın olarak izlenir. İnvazyonun önemli bir göstergesi, tümör hücrelerini çevreleyen fibrotik proliferasyon olan desmoplazinin (desmoplastik reaksiyon) varlığıdır (Şekil 1). Ayrıca, invaziv kolorektal karsinomlar sıklıkla glandüler lümenler içerisinde karakteristik nekrotik debris birikimi, yani "kirli nekroz" gösterir (Şekil 2). Bu belirgin özellik, metastaz kaynağı bilinmeyen olgularda kolorektal primer tümörü düşündürmede faydalı olabilir.

Kolorektal karsinomların %90'ından fazlası, kolorektal mukoza epitel hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır. Nöroendokrin, skuamöz hücreli, adenoskuamöz, içsi hücreli ve farklılaşmamış karsinomlar ise daha nadir görülen kolorektal karsinom alt tipleri arasında yer almaktadır. (109)

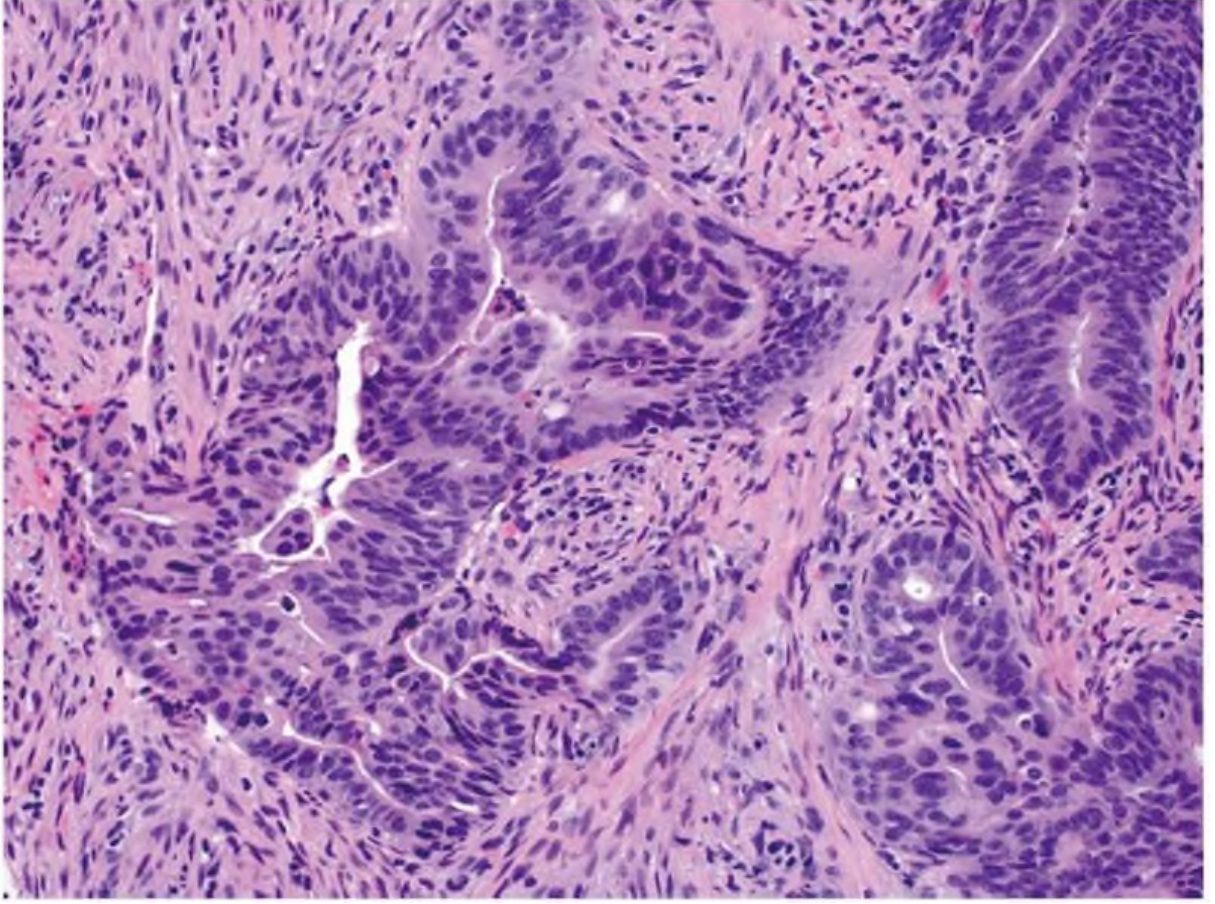


Şekil 6. Desmoplastik reaksiyon

Desmoplastik reaksiyon, adenokarsinom glandını çevreleyen iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir (H&E,×400)



Şekil 7. Adenokarsinom glandlarının lümeninde nekrotik debris ("kirli nekroz") (H&E, ×400)



Şekil 8. Orta derecede diferansiye adenokarsinom örneği: Desmoplastik stromada karmaşık glandüler yapılar görülmektedir (H&E, ×200)

- **Serrated Adenokarsinom:** Epitelyal serrasyonlar ve tüysü yapılarla karakterizedir. Genellikle sağ kolonda ve rektumda bulunur ve agresif bir seyir gösterir. KRAS ve BRAF mutasyonları yaygındır ve %20'ye kadar mikrosatellit instabilitesi (MSI) gösterebilir.
- **Müsinöz Adenokarsinom:** Tümörün %50'sinden fazlasında bol ekstraselüler müsin bulunur. Sağ kolonda daha sık görülür ve geleneksel adenokarsinomlarla benzer bir prognoza sahiptir. KRAS ve BRAF mutasyonları ile MSI sık görülür.
- **Müsinöz Karsinom:** Solid büyüme paterni, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ve senkisyel hücre yapısıyla tanımlanır. Çoğunlukla sağ kolonda bulunur ve daha iyi bir prognoza sahiptir. MSI yüksekliği ve BRAF mutasyonu yaygındır.

- **Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom:** Zayıf diferansiye karsinom olup, bol miktarda intratümöral lenfosit infiltrasyonu gösterir. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkilidir ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir.
- **Kribriform Komedo-Tipi Adenokarsinom:** Sıkı paketlenmiş neoplastik bezler ve kribriform mimari ile karakterizedir. Agresif bir seyir gösterir.
- **Mikropapiller Karsinom:** Lakunalar içinde ters polarite gösteren hücre kümeleri ile tanımlanır. Sağ kolonda ve rektumda daha sık görülür ve agresif bir prognoza sahiptir. TP53, KRAS ve BRAF mutasyonları yaygındır.
- **Düşük Dereceli Tubuloglandüler Adenokarsinom:** Düşük atipi gösteren neoplastik bezlerden oluşur. Genellikle iyi bir prognoza sahiptir ve MSI ile ilişkilidir.
- **Villöz Karsinom:** %50'den fazla villöz mimari gösterir. Sol kolonda daha sık görülür ve iyi bir prognoza sahiptir. KRAS mutasyonları yaygındır.
- **Skumöz/Adenoskuamöz Karsinom:** Skumöz diferansiyasyon gösterir ve sağ kolonda daha sık görülür. Agresif bir seyir izler.
- **Berrak Hücreli Karsinom:** %50'den fazla berrak hücre içerir. İki alt tipi vardır: Müllerian (mCCC) ve intestinal (iCCC). mCCC genellikle rektumda bulunur ve iyi bir prognoza sahiptir; iCCC ise daha agresiftir ve KRAS mutasyonları ile ilişkilidir.
- **Hepatoid Adenokarsinom:** Hepatoselüler karsinomu andıran hücrelerle karakterizedir. Rektumda daha sık görülür ve agresif bir seyir izler. Alfa-fetoprotein (AFP) pozitifliği gösterir.
- **Primer Koryokarsinom:** Sinsityotrofoblast benzeri hücreler içerir. Sol kolonda daha sık görülür ve agresif bir prognoza sahiptir. β -HCG pozitifliği gösterir.
- **Rhabdoid Karsinom:** %5'ten fazla rhabdoid hücre içerir. Sağ kolonda daha sık görülür ve agresif bir seyir izler. BRAF mutasyonları ve MSI ile ilişkilidir.
- **Kemik Metaplazili Karsinom:** Konvansiyonel adenokarsinom içinde kemik metaplazisi gösterir. Prognozu geleneksel adenokarsinomlarla benzerdir.
- **İğsi Hücreli veya Mezenkimal Karsinom:** İğsi hücreli sarkomatoid komponent içerir. Sol kolon ve rektumda daha sık görülür ve agresif bir prognoza sahiptir.
- **Undiferansiye Karsinom:** Minimal veya hiç bez oluşumu göstermeyen epitelyal diferansiyasyon kanıtı vardır. Agresif bir seyir izler (110).

4.13. Histolojik Grade

Adenokarsinomlar, glandüler yapılar oluşturma özellikleri temel alınarak histolojik olarak derecelendirilir. İyi diferansiye adenokarsinomlarda tümörün %95'inden fazlası glandüler yapı içerirken, orta derecede diferansiye adenokarsinomlar %50-95 oranında gland formasyonu gösterir. Kötü diferansiye adenokarsinomlar ise genellikle solid yapıdadır ve gland formasyonu <%50 oranındadır. Pratikte, kolorektal adenokarsinomların yaklaşık %70'i orta derecede diferansiye olarak tanı almaktadır (Şekil 3); iyi ve kötü diferansiye tümörler ise sırasıyla %10 ve %20 oranında saptanmaktadır (109).

4.13.1. Evre

Kolorektal kanserin prognozunun en iyi tahmini, cerrahi rezeksiyon örneğinin patolojik incelemesi ile belirlenen hastalığın anatomik yayılımına dayanmaktadır. Yıllar içinde kolorektal kanser için bir dizi evreleme sistemi geliştirilmiş olsa da, AJCC ve Uluslararası Kanserle Savaş Birliği tarafından önerilen TNM evreleme sistemi yaygın olarak tavsiye edilmektedir. Bu kullanım, Amerikan Patologlar Koleji, Amerikan Cerrahlar Koleji Kanser Komitesi ve Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından da desteklenmektedir; bu kurumların önerdiği Ortak Veri Öğeleri, tüm Ulusal Sağlık Enstitüleri/National Cancer Institute tarafından finanse edilen klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. TNM sistemi, ayrıca Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki ulusal, bölgesel ve yerel tümör kayıtları tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

TNM sisteminde, "T" terimi, tedavi öncesinde, tanı anında primer tümörün lokal yayılımını ifade eder (1). "N" terimi, bölgesel lenf düğümlerinin durumunu, "M" ise uzak metastatik hastalığı, bölgesel olmayan lenf düğümleri dahil olmak üzere, ifade eder. "p" sembolü, patolojik TNM belirlemesini ifade etmek için kullanılır (örneğin, pT1), klinik değerlendirme ise "c" ön eki ile belirtilir. Patolojik sınıflandırma genellikle, daha önce tedavi edilmemiş primer tümörün cerrahi rezeksiyon örneğinin makroskopik ve mikroskopik incelemesine dayanır. pT'nin belirlenmesi, primer tümörün veya biyopsinin, en yüksek pT kategorisini değerlendirecek kadar yeterli bir şekilde çıkarılmasını gerektirir; pN, lenf nodu metastazlarını doğrulamak için yeterli nodüllerin çıkarılmasını gerektirir; pM ise uzak lezyonların mikroskopik incelemesini ifade eder. Klinik sınıflandırma (cTMN) genellikle tedavi öncesi, hastanın ilk değerlendirilmesinde

uygulanan görüntüleme teknikleri ile belirlenir veya patolojik sınıflandırmanın mümkün olmadığı durumlarda kullanılır. T, N ve M parametrelerinin birleştirilmesi, tümörün evresini belirler ve prognozla ilişkilidir. Bir TNM evre grubu, klinik ve patolojik verilerin kombinasyonu kullanılarak oluşturulabilir (örneğin, pT1, cN0, cM0). Ancak, patolojik veriler mevcut olduğunda (örneğin, tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrasında), genellikle klinik olarak belirlenen parametrelerin yerini alır. Bu kural, patolojik verilerin daha doğru olduğu varsayımına dayanmaktadır.

Kolorektal karsinom için bireysel TNM kategorilerinin ve evre gruplarının tanımları **Tablo 1’de** gösterilmiştir. TNM evreye bağlı sağkalım ise **Tablo 2’te** yer almaktadır. Patologların, kolorektal kanser rezeksiyon örneği raporunda pTNM evre grubunu atamakla sorumlu oldukları kabul edilmektedir (4, 7). Bu nedenle, tümörün patolojik olarak belirlenen T ve N kategorileri açıkça atanmalı ve patoloji raporunda yer almalıdır. Çoğu durumda, uzak metastatik hastalık patolojik tanı ile doğrulanmaz veya dışlanmaz; bu durumlarda, pMX atanması (patolojik verilerin eksikliğini belgelemek için) uygun olacaktır.

4.13.2. pTis Tanımı

Kolorektal karsinomlar için pTis evre kategorisi (in situ karsinom) hem glandüler bazal membran içinde sınırlı kalan malign hücreleri hem de mukoza lamina propriasını invaze eden hücreleri içerir; bu hücreler, kaslı mukoza katmanına kadar uzanabilir ancak onu geçmez. Kaslı mukoza katmanının delinmesi ve submukozaya invazyon pT1 olarak sınıflandırılır.

Diğer organ sistemlerinden farklı olarak, "in situ karsinom" terimi, tümörün ortaya çıktığı epitelin bazal membranını henüz geçmemiş maligniteyi ifade ederken, "invaziv karsinom" terimi, alt stroma katmanını geçiş yapan tümörleri kapsar. Stromal invazyonun her dereceye sahip olması, tümör hücrelerinin stromal lenfatiklere veya kan damarlarına erişme olasılığı ve bunun sonucunda metastaz riski nedeniyle tüm non-kolorektal bölgelerde son derece önemli bir özelliktir. Ancak kolorektal kanserde, "pTis" (yani, in situ karsinom) terimi hem intraepitelyal maligniteleri hem de mukoza stromasına invazyon yapmış kanserleri (intramukozal karsinomlar) ifade etmek için kullanılır çünkü kolonik mukoza biyolojik olarak benzersizdir. Gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde (veya vücudun tamamında) mukozal invazyonun lamina propriasında, bölgesel lenf nodu metastaz riski ile ilişkilendirilmişken, kolonda ve rektumda, intramukozal karsinomların pTis kategorisinde yer alması mantıklıdır. Bununla

birlikte, kolorektal kanserle ilgili "in situ karsinom" terimi, TNM evreleme sistemindeki T kategorisine veya sadece intraepitelyal tümöre atıfta bulunulup bulunulmadığına göre kafa karıştırıcı olabilir, tıpkı diğer tüm epitel sistemlerinde olduğu gibi. Bu nedenle, "intraepitelyal karsinom" ve "intramukozal karsinom" terimleri, pTis kategorisindeki kolorektal tümörler için önerilen tanımlayıcı terimlerdir (4, 5). Yüksek dereceli (şiddetli) displazi ve intraepitelyal karsinom bazen, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı ve indeks adenomların değerlendirilmesinde eşanlamlı olarak kullanılabilir,

4.13.3. pT4 Alt Sınıflandırması

Yerel yayılımın en yüksek kategorisi pT4'tür, bu kategori hem bitişik bir organ veya yapıya penetrasyonu (pT4a) hem de pariyetal peritona penetrasyonu içerir, bu durum bitişik bir yapının yer alıp almamasına bağlıdır (pT4b). Kolorektal bir karsinomun peritoneal kaviteye serbest bir perforasyonu (yani, tümörde bir "delik" veya transmural defekt) da pT4b olarak sınıflandırılır ve kötü prognoz belirleyicisi olarak kabul edilir. Ne yazık ki, TNM Kılavuzunda, "perforasyon" kelimesi, pT4b için kullanılan tanımlayıcı terimdir (1, 3), bir "perfore alan" olup olmadığına bakılmaz, bu da ilgili kategoriye doğru atama yapılması konusunda kafa karışıklığına yol açmaktadır.

Tümörün serozal penetrasyonunun patolojik tanısı son derece önemlidir. Birçok büyük çalışma, serozal penetrasyonu ayrı bir patolojik değişken olarak değerlendirmiş ve çok değişkenli analizle, bunun bağımsız bir kötü prognoz belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Tablo 4'te gösterildiği gibi, cerrahi rezeksiyon sonrası pT4 tümörleri için median sağkalım süresi, visceral peritonun penetrasyonuna sahip olan pT4 tümörlerde, serozal etkileşim olmadan pT4 tümörlerine kıyasla önemli ölçüde daha kısadır, bu durum uzak metastazın varlığıyla veya yokluğundan bağımsızdır. Shepherd ve arkadaşlarının (15) yerel peritoneal etkileşim üzerine yaptığı dikkatli patolojik çalışma, bu özelliğin prognostik gücünün, tümörün yerel yayılımı (T kategorisi) veya bölgesel lenf nodu durumu (N kategorisi) gibi faktörlerin ötesine geçebileceğini önermiştir.

Serözal Penetrasyon ve Peritoneal Etkileşim

Biyolojik önemi rağmen, serözal penetrasyon sıklıkla patologlar tarafından gözden kaçırılmaktadır. Tümörün peritonal etkileşiminin belgelendirilmesi, titiz bir patolojik analiz gerektirir ve geniş örnekleme ve/veya seri kesitler almayı gerektirebilir. Bu nedenle, rutin histopatolojik incelemelerde gözden kaçabilir. Aslında, serozal kazımalardan yapılan sitolojik incelemelerin, sadece histolojik incelemeye dayalı olarak pT3 kategorisinde sınıflandırılan tümör örneklerinin %26'sında malign hücreler ortaya koyduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca, peritonal penetrasyonla ilişkili histopatolojik bulgular heterojendir ve bunların tanısal yorumlanması için standart kılavuzlar bulunmamaktadır. Bu problemler, önemli bir gözlemci arası varyasyona ve peritonal etkileşimin alt tanısına yol açmaktadır çünkü çoğu patolog, daha muhafazakar yorumlama eğilimindedir.

Shepherd ve arkadaşları (15) tarafından yapılan patolojik çalışmada, tümörün yerel peritonal etkileşimi ile görülebilecek mikroskopik özelliklerin spektrumu özel olarak ele alınmıştır. Yerel peritonal etkileşim için üç tür tanımlanmıştır:

1. Tümörün serözal yüzeye yakın, ancak ona ulaşmayan mesotelyal inflamatuvar ve/veya hiperplastik reaksiyon
2. Serozal yüzeyde bulunan tümörle birlikte inflamatuvar reaksiyon, mesotelyal hiperplazi ve/veya erozyon/ülserasyon
3. Serozal yüzeyde (periton içinde) serbest tümör hücreleri, altındaki viseral peritonun ülserasyonu ile birlikte

Yerel peritonal etkileşimin üç türü de serözal etkileşimi tanımlamak için kullanılabilir ve bunların tümü, tümörün serözal yüzeyden uzak olduğu duruma göre daha kısa sağkalım süresiyle ilişkilidir, özellikle son iki tür. Ancak, serozal yüzeydeki serbest hücreler, diğer peritonal etkileşim türlerinden daha yüksek olasılıkla intraperitoneal nüks ve/veya kalıcılığı öngörebilir. T4b tanımının, yukarıda belirtilen reaksiyon türlerinin en az ikisini kapsayacak şekilde değiştirilmesi önerilmiştir (4, 7).

T4a için Not: Diğer organlara veya yapılara doğrudan invazyonun, serozadan veya mesokolondan (örneğin, sekum karsinomunun sigmoid kolona invazyonu) kolorektumun diğer segmentlerine invazyonu içerdiği not edilmelidir. Buna karşılık, tümörün kalın bağırsağın bir alt bölgesinden (segment) yan taraftaki bir alt bölgeye veya ileuma (örneğin, bir sekum karsinomu için) veya anüs kanalına (örneğin, rektum karsinomu için) intramural yayılımı, pT sınıflamasını etkilemez (17).

N Kategorileri: Gerekli Lenf Nodlarının Büyüsü

Evreye bağlı sonuç verileri, bölgesel lenf nodlarının patolojik değerlendirmesinin, makroskopik olarak tanımlanmış lenf nodlarının konvansiyonel histolojik boyama ile yapıldığı çalışmalardan elde edilmiştir. Kolorektal kanserde, birçok nodal metastazın küçük lenf nodlarında (<5 mm çapında) bulunduğu gösterildiği için, rezeksiyon örneklerinde lenf nodları için dikkatli bir arama yapmak önemlidir (18). Ancak, kabul edilebilir lenf nodu ve alınan lenf nodlarının işlenmesi için evrensel olarak kabul görmüş standartlar, genel patoloji pratiğinde bulunmamaktadır.

Genellikle, bulunan tüm lenf nodları mikroskopik inceleme için ya kısmi (örneğin, ikiye bölünmüş bir nodun yarısı) ya da tam olarak sunulur ve rezeksiyon örneklerinden alınan lenf nodlarının sayısında büyük bir varyasyon vardır. Gerçekten de, herhangi bir verilen rezeksiyon örneğinde bulunan lenf nodlarının sayısı, anatomik varyasyon, cerrahi teknik veya her ikisi tarafından sınırlanabilir. Bununla birlikte, en az 12–15 lenf nodunun incelenmesi gerektiği ve bu sayının, bölgesel nod negatifliğini doğru bir şekilde öngörebileceği gösterilmiştir (19, 20, 21). Bu nedenle, dikkatli bir örnek diseksiyonu ile 12 lenf nodunun minimum kabul edilebilir sayı olarak kabul edilmesi gerektiği ve dikkatli makroskopik inceleme sonrası <12 nod bulunursa, ek tekniklerin (yani, yağ temizleme gibi görsel artırma teknikleri) göz önünde bulundurulması gerektiği önerilmiştir. Ayrıca, tüm makroskopik olarak negatif veya kuşku lenf nodlarının tamamen mikroskopik inceleme için sunulması ve makroskopik olarak pozitif lenf nodlarının, tam veya kısmi mikroskopik inceleme ile doğrulanması gerektiği daha da önerilmiştir.

Bölgesel lenf nodları, tümörün anatomik alanının dışında bulunan lenf nodlarından ayrı olarak incelenmelidir çünkü bölgesel nodal gruptaki herhangi bir lenf nodundaki metastazlar pN hastalığı olarak sınıflandırılırken, diğer tüm nodal metastazlar pM1 olarak sınıflandırılır. Kolorektumun anatomik alt bölgelerinin bölgesel lenf nodu grupları Tablo 5'te listelenmiştir. Mikroskopik incelemede, bölgesel bir lenf nodunda tümör, afferent lenfatikler aracılığıyla veya kapsül üzerinden doğrudan invazyon yoluyla ulaşmış olsa da metastatik hastalık olarak kabul edilir.

Mikrometastaz ve Ekstramural Nodüller

Mikroskopik incelemede, tümörün ektramural yağ dokusunda bulunan, tümörle yer değiştiren lenf nodlarını temsil edebilecek, ancak kalıntı lenf nodu dokusu bulunmadığında, bu nodüllerin kesin olarak lenf nodu metastazı olarak tanımlanamayacağı düzensiz nodüller özellikle problem olabilir. Patologların, bu tür nodüllerin lenf nodu metastazı olarak yorumlanıp yorumlanmayacağına dair keyfi kararlar almasının önlenmesi amacıyla, AJCC/Uluslararası Kanserele Savaş Birliğı, bunların yorumlanmasına yönelik boyut kriterlerine dayalı yönergeler geliştirmiştir. Bu yönergeler, TNM evreleme sisteminin eski versiyonunun bir parçasıydı, ancak 2003 Ocak ayında TNM evreleme sisteminin güncellenmiş versiyonunun yürürlüğe girmesiyle vazgeçilmiştir. Eski yönergeye göre, tümörün bölgesel lenf nodu dağılımı içinde yer alan ve çapı >3 mm olan, ancak histolojik olarak kalıntı lenf nodu dokusu göstermeyen ektramural tümör nodülleri pN hastalığı olarak sınıflandırılmıştır. Çapı ≤ 3 mm olan tümör nodülleri, pT3 kategorisinde tümörün kesintili ektramural yayılımı olarak sınıflandırılmıştır. Daha güncel veriler, boyutları ne olursa olsun ektramural tümör depositlerinin, bölgesel lenf nodu durumu bağımsız olarak azalmış sağkalım ile ilişkilendirildiğini göstermiştir. Bu veriler ayrıca, perikolonik tümör depositlerinin sayısının da önemli olabileceğini ve sayılarının arttıkça hastalısız sağkalım ile ters orantılı olduğunu önermektedir. Bu nedenle, AJCC Kanserele Evreleme Elkitabı'nın 6. baskısında, "3 mm kuralı" kaldırılmıştır. Güncellenmiş yönergeye göre, pürüzsüz konturlara sahip her boyuttaki ektramural tümör nodülü, N kategorisinde pozitif bir lenf nodu olarak kabul edilmektedir.

Bölgesel Lenf Nodu Metastazının Tanısı

Bölgesel lenf nodu metastazlarının tanısı, büyük ölçüde konvansiyonel patolojik yöntemlerle, yani makroskopik ve histolojik incelemelerle sınırlıdır. Mikrometastazlar, genellikle çapı ≤ 2.0 mm olan mikroskopik metastatik tümör odakları olarak tanımlanmakta olup, biyolojik anlamları hâlen tartışmalıdır. Günümüzde, parafin bloklardan elde edilen lenf nodu kesitlerinin çoklu düzeylerde incelenmesi veya epitelyal ya da tümöre özgü antijenlere yönelik yardımcı tekniklerin (örneğin sitokeratin veya karsinoembriyonik antijen için immünohistokimya) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemlerin rutin olarak kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu yöntemler hem yüksek maliyetlidir hem de kalite kontrol açısından zorluklar içerebilmektedir. Daha da önemlisi, bu tekniklerle elde edilen verilerin klinik önemi henüz netlik kazanmamıştır.

Bu yöntemlerin uygulanması, histolojik olarak negatif olarak değerlendirilen lenf nodu metastazlarının yaklaşık %50'sinin yeniden sınıflandırılmasına yol açabilmekte, bu da pT kategorisine bağlı olarak hastalık evresinde değişikliğe neden olabilmektedir. Bununla birlikte, mikrometastazların prognoz üzerindeki etkisi bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da, bu bulgu tüm çalışmalarla tutarlı değildir. Dolayısıyla, bu tekniklerin rutine girmesi için ileri düzeyde, iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla doğrulanmaları gerekmektedir.

Bu bağlamda, güncel önerilere göre histolojik olarak saptanan ve çapı 0.2 mm'den büyük ancak 2.0 mm'den küçük olan metastatik odaklar mikrometastaz olarak değerlendirilerek, patoloğ tarafından pN1(mi) veya pN2(mi) şeklinde sınıflandırılmalıdır. Buna karşılık, yalnızca immünohistokimya veya moleküler yöntemler gibi yardımcı tekniklerle tespit edilebilen ve tek hücre ya da çapı ≤ 0.2 mm olan küçük hücre kümeleri şeklinde tanımlanan izole tümör hücreleri (ITC), yalnızca rapor edilmeli ancak pN0 kategorisinde sınıflandırılmalıdır.

M Kategorileri: Belgelendirilmeyen Bulguların Belgelendirilmesi

Daha önce belirtildiği üzere, bölgesel lenf nodları dışındaki herhangi bir lenf noduna ya da uzak organ ya da dokuya metastatik yayılım, **M1 hastalığı** olarak sınıflandırılmaktadır. Bu kapsamda, karın içi organlara yönelik **peritoneal yayılım** ve **peritoneal sıvıda pozitif sitoloji saptanması** da M1 kategorisine dâhil edilir. Ayrıca, **kemik iliğinde izole tümör hücrelerinin** tespiti de uzak mikrometastaz olarak değerlendirilmekle birlikte, lenf nodu mikrometastazlarında olduğu gibi bu bulguların klinik anlamı ve prognostik önemi henüz kesin olarak ortaya konmamıştır.

Komşu bağırsak segmentlerinin mukoza veya submukozasında saptanan çoklu tümör odakları — *uydu lezyonlar* ya da *atlamalı metastazlar* olarak da adlandırılırlar — **uzak metastaz** kapsamında değerlendirilmez. Bununla birlikte, bu tür odaklar, üzerlerinde bulunan adenomlardan geliştiği açıkça gösterilebilen **ek primer tümörler** ile karıştırılmamalı ve dikkatle ayırt edilmelidir.

AJCC/UICC TNM Tanımlamaları ve Evre Gruplamaları

Primer Tümör (T)

- **TX:** Primer tümör değerlendirilemez
- **TO:** Primer tümör bulgusu yok
- **Tis:** İn situ karsinom (intraepitelyal veya intramukozal karsinom)
- **T1:** Tümör submukozayı istila eder
- **T2:** Tümör muscularis propria'yı istila eder
- **T3:** Tümör muscularis propria'yı geçerek subserozaya veya peritonize edilmemiş perikolik veya perirektal dokulara invazyon yapar

○ **T3'ün Alt Sınıflandırması:**

- **pT3a**—minimal invazyon: muscularis propria sınırından <1 mm öteye geçiş
- **pT3b**—hafif invazyon: muscularis propria sınırından 1–5 mm öteye geçiş
- **pT3c**—orta derecede invazyon: muscularis propria sınırından >5–15 mm öteye geçiş
- **pT3d**—yaygın invazyon: muscularis propria sınırından >15 mm öteye geçiş

- **T4:** Tümör doğrudan diğer organlara veya yapılara invazyon yapar (T4a) veya viseral peritoneumu perforer eder (T4b)

Bölgesel Lenf Nodu (N)

- **NX:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
- **N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- **N1:** 1 ila 3 lenf nodunda metastaz
- **N2:** 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)

- **MX:** Uzak metastaz varlığı değerlendirilemez
- **M0:** Uzak metastaz yok
- **M1:** Uzak metastaz var

TNM Evre Gruplamaları	Modifiye Astler-Coller Evresi
Evre 0: Tis, N0, M0	Evre A
Evre I: T1, N0, M0	N/A
T2, N0, M0	Evre B1
Evre II: T3, N0, M0	Evre B2
T4, N0, M0	Evre B3
Evre III: Herhangi bir T, N1, M0	Evre C1 (T2); C2 (T3); C3 (T4)
Herhangi bir T, N2, M0	Evre C1 (T2); C2 (T3); C3 (T4)
Evre IV: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1	Evre D

TNM Evresi ve Kolorektal Kanserde Sağkalım Korelasyonları (111).

TNM Evresi	5 Yıl Sağkalım (%)
Evre 0, I (Tis, T1; N0; M0)	>90*
Evre I (T2; N0; M0)	80–85
Evre II (T3, T4; N0; M0)	70–75
Evre III (T2; N1–3; M0)	70–75
Evre III (T3; N1–3; M0)	50–65
Evre III (T4; N1–3; M0)	25–45
Evre IV (M1)	<3

4.13.4 İnvazyon ve Metastaz

Kolorektal karsinom (KRK) hücreleri, çevre dokulara invazyon ve uzak metastaz gerçekleştirebilmek amacıyla hücre iskeletini yeniden düzenler ve hücreler arası bağlantıları zayıflatır. Bu süreçte, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi proteolitik enzimler, hücre dışı matriksin (ECM) yıkımını sağlayarak tümör hücrelerinin çevre dokuya penetre olmasını kolaylaştırır. Ayrıca, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) mekanizması aracılığıyla epitel hücreleri mezenkimal özellikler kazanarak motilite kazanır ve bu da invazyon ve metastaz sürecini destekler (112).

KRK'nin metastatik yayılımı en sık olarak bölgesel lenf nodları ve karaciğeri hedef alır. Özellikle vasküler invazyonun varlığı, hepatik metastaz gelişme riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır. Daha nadir olmakla birlikte, periton, akciğer ve over gibi diğer organlara da metastaz gelişebilir. Buna karşın, santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavite gibi bölgelere metastaz oldukça seyrek olarak rapor edilmiştir (113).

4.13.5. Tedavi

1. Cerrahi Rezeksiyonun Etkinliği: Lokalize nükslerin tam cerrahi rezeksiyonu uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 33 ila 59 ay arasında değişmektedir. Bu hastaların %30 ila %50'sinde uzun dönem sağkalım elde edilmiştir.

2. Rektal Kanserin Bölgesel Nüksleri: Rektal kanserin bölgesel nükslerinde, yeterli cerrahi sınırların sağlanabilmesi için abdominal-sakral rezeksiyon gerekebilir. Bu durumda 5 yıllık sağkalım oranı %18 ila %24 arasında değişmektedir.

3. Diğer Nüks Türleri: Overlere semptomatik nüksler hastaların yaklaşık %2'sinde görülmekte olup, genellikle yaygın intraabdominal süreçlerin bir parçası olarak ortaya çıkar ve rezeksiyon nadiren küratif olur. İzole pulmoner metastazlar, hastaların %2 ila %4'ünde görülmekte ve bu tümörlerin yarısı rezektabl durumdadır. Cerrahi rezeksiyon sonrası, hastaların %30 ila %40'ında uzun dönem sağkalım beklenebilir.

4. Erken Tanı ve Evreleme: Nükslerin erken tanısı ve doğru evrelemesi, potansiyel olarak küratif cerrahi rezeksiyon için esastır. Nüksün kapsamı ve rezeksiyonun tamlığı, uzun dönem sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdir.

5. Yeni Tekniklerin Rolü: Primer lezyonun rezeksiyonu sonrası daha hassas postoperatif izleme teknikleri, nükslerin preoperatif ve intraoperatif daha duyarlı evrelemesi ve intraoperatif radyoterapi kullanımı, rekürren kolorektal kanserin cerrahi tedavisini artırabilir. (114)

1. Adjuvan Kemoterapi: Kolorektal kanserin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra uygulanan adjuvan kemoterapi, mikrometastazları ortadan kaldırmayı ve nüks riskini azaltmayı amaçlar. Özellikle evre III (Dukes C) hastalarda, 5-fluorourasil (5-FU) ve folinik asit (leucovorin) kombinasyonu, beş yıllık sağkalım oranlarını %10'a kadar artırmıştır. Evre II (Dukes B) hastalarda ise adjuvan kemoterapinin faydası daha az belirgindir ve genellikle yüksek riskli özellikler taşıyan hastalar için önerilir.

2. Metastatik Kolorektal Kanser Tedavisi: Metastatik kolorektal kanser (mCRC) tedavisinde kemoterapi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve yaşam süresini uzatmak için kullanılır. 5-FU, irinotekan ve oksaliplatin gibi ilaçlar, hedefe yönelik tedavilerle birlikte kullanıldığında, sağkalım sürelerini önemli ölçüde artırmıştır. Ancak, bu tedaviler sistemik toksisite ve direnç gibi sınırlamalara sahiptir.

3. Hedefe Yönelik ve Yeni Tedaviler: Son yıllarda, kemoterapiye ek olarak hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler geliştirilmiştir. Bu tedaviler, tümörün genetik özelliklerine göre seçilmekte ve daha kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Örneğin, anti-EGFR, anti-VEGF ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi ajanlar, belirli hasta gruplarında umut verici sonuçlar göstermektedir (115)

Bu makale, kolorektal karsinom tedavisinde adjuvan kemoterapinin rolünü incelemektedir. Yazarlar, adjuvan tedavinin özellikle evre III kolorektal kanser hastalarında cerrahi sonrası nüks riskini azaltmada ve sağkalımı artırmada önemli olduğunu belirtmektedir. Evre II hastalarda ise adjuvan kemoterapinin faydası daha az belirgindir ve genellikle yüksek risk faktörleri taşıyan hastalar için önerilmektedir. (116)

4.14. Prognoz

4.14.1. Hasta Özellikleri

- **Yaş:** Çok genç veya ileri yaştaki hastalarda tümör tespiti, sıklıkla daha kötü prognozla ilişkilidir. Genç bireylerde tanı genellikle gecikmekte; taşlı yüzük hücreli ya da müsinöz yapıda agresif tümörler daha yaygın izlenmektedir. Ayrıca inflamatuvar hastalıklar gibi altta yatan predispozan durumlar da sıklıkla mevcuttur.

- **Cinsiyet:** Kadın hastaların, erkek hastalara kıyasla genel sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

4.14.2. Tümör Lokalizasyonu ve Özellikleri

- **Lokalizasyon:** Sol kolonda yerleşen tümörlerin, sağ kolon tümörlerine kıyasla daha erken semptom vermesi nedeniyle daha erken evrede tanı alması, bu gruptaki hastalarda daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir.
- **Multiplisite:** Eş zamanlı veya metakron tümör varlığı, sağkalım üzerinde tek odaklı tümörlerle benzer etkiler göstermektedir.
- **Lokal Yayılım:** Tümörün mukozal/submukozal tabakalarda sınırlı kalması iyi prognoz belirtisidir. Barsak duvarını aşan vakalarda lenf nodu metastazı riski artar ve bu durum kötü prognoza işaret eder.
- **Boyut:** Tümör boyutu bazı çalışmalarda sağkalımı etkileyen bir faktör olarak değerlendirilse de bu ilişkinin tutarlılığı tüm hastalarda geçerli değildir.
- **Perforasyon:** Tümör invazyonunun barsak duvarında perforasyona yol açması, yaşam süresi üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır.

4.14.3. Histopatolojik Bulgular

- **Tümör Sınırları ve İmmün Yanıt:** Peritümöral lenfositik infiltrasyonun belirginliği ve stromal komponentte eozinofil ile S-100 pozitif dendritik hücrelerin bulunması, immün cevabın iyi olduğuna ve sağkalımın daha olumlu seyredebileceğine işaret eder.
- **Tomurcuklanma (Tumor Budding):** Tümör invazyon kenarında 5 hücreden küçük izole hücre gruplarının varlığı, bağımsız bir kötü prognostik faktördür. On veya daha fazla tomurcuk saptanması, adjuvan tedavi gerekliliğini doğurur. Bu özellik moleküler düzeyde E-kadherin kaybı ve nükleer β -katenin pozitifliği ile korelasyon gösterir (117).
- **Vasküler ve Lenfatik İnvazyon:** Venöz invazyon (özellikle ektramural damarlarda) karaciğer metastazı riskini artırırken, lenfatik invazyon ise evre III hastalarda sık görülmekte ve adjuvan tedavi planlamasında dikkate alınmaktadır.
- **Perinöral İnvazyon:** İleri evre hastalığın göstergesi olup genellikle diğer olumsuz faktörlerle birlikte saptanır.
- **Perikolonik Tümör Depozitleri:** Bu yapılar, çoğunlukla yıkıcı vasküler invazyonun göstergesi olup kötü prognozla ilişkilidir.

- **Cerrahi Sınırlar:** Rektal tümörlerde, cerrahi sınırların pozitif olması lokal nüks ihtimalini artırmakta ve tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir.
- **Histolojik Alt Tip:** Müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve anaplastik alt tipler genellikle daha agresif seyirlidir. Medüller karsinom gibi bazı alt tipler ise daha iyi prognoz gösterebilir.
- **Histolojik Derece:** Tümörün diferansiasyon derecesi, hastalığın gidişatı açısından belirleyici bir parametredir. Yüksek dereceli tümörlerde sağkalım daha düşüktür (118).

4.14.4. Lenf Nodu Durumu

Lenf nodu tutulumu, prognozu belirlemede en güçlü parametrelerden biridir. Dört veya daha az lenf nodu tutulduğunda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %44 iken, bu sayı dördü geçtiğinde %6'ya kadar düşmektedir. Perikapsüler yayılım ve mezenterik damar kökündeki lenf nodu metastazları, özellikle kötü seyirle ilişkilidir (95).

4.14.5. Moleküler Faktörler

KRAS, TP53 gibi onkogenlerde ya da tümör süpresör genlerde görülen spesifik mutasyonlar; tümörün agresifliğini, tedaviye yanıtını ve rekürrens olasılığını etkilemektedir. Örneğin KRAS mutasyonları, anti-EGFR tedavilere yanısızlık ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.

4.15. AMACR

AMACR, alfa metil dallı karboksilik koenzim A tiyoesterlerinin rasemizasyonunu katalize eder ve bu enzim, safra asidi ara ürünlerinin ve dallı zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda esastır. Sitoplazmik ekspresyon prostat adenokarsinomunda (%80), kolon adenokarsinomunda (%90), over, akciğer kanserleri, lenfoma ve melanom dahil olmak üzere diğer birçok kanserde görülür.

Bu derleme, α -Methylacyl-CoA racemase (AMACR) enziminin hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerdeki çok yönlü işlevlerini ele almaktadır. AMACR, özellikle dallanmış zincirli ve fitanik asit türevli yağ asitlerinin β -oksidasyonunda görev yapan mitokondriyal ve peroksizomal bir enzimdir. Bu metabolik süreçteki rolü, hücresel enerji dengesinin sağlanmasında önemli bir yere sahiptir.

Çalışmada ayrıca, AMACR'nin ilaç metabolizmasında da işlev görebileceği ve bazı farmakolojik bileşiklerin toksik olmayan metabolitlere dönüştürülmesinde katkı

sağlayabileceği ifade edilmektedir. Ancak en dikkat çeken bulgulardan biri, bu enzimin özellikle kanser biyobelirteci olarak klinik değerinin giderek artmakta olmasıdır.

AMACR'nin ekspresyonunun, başta prostat kanseri olmak üzere; kolorektal, hepatoselüler ve renal gibi pek çok solid tümörde anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Prostat tümörlerinde, P504S olarak bilinen antikora dayalı immünohistokimyasal boyama teknikleri ile güçlü pozitiflik elde edilmekte ve bu da AMACR'nin tanısal uygulamalarda güvenilir bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, AMACR'nin hem tanısal hem de terapötik açıdan potansiyel taşıdığı ve bu enzimin metabolik görevleri ile tümör oluşumu arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasının, kanser biyolojisine yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayabileceği vurgulanmaktadır (119).

AMACR ekspresyonunun özellikle sol kolon yerleşimli tümörlerde belirgin biçimde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sağ kolon tümörleriyle kıyaslandığında, sol taraftaki tümörlerde AMACR pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptanmıştır. Bu veriler, AMACR'nin yalnızca tanı koyma süreçlerinde değil, aynı zamanda prognoz değerlendirilmesinde de değerli bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmada, AMACR'nin immünohistokimyasal analizler aracılığıyla güvenilir şekilde tespit edilebildiği vurgulanmakta; bu özelliği sayesinde kolorektal kanserlerin moleküler düzeyde sınıflandırılmasında ve biyolojik özelliklerinin anlaşılmasında etkili bir gösterge olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (120).

4.16. P53

P53 mutasyonu kolorektal kanserlerin ~%60'ında bulunur, mutant p53'ün 'işlev kazanma' mekanizmaları yoluyla onkogenik bir rol oynadığını düşündürür. Ayrıca aynı mutant p53, Kras aktivasyonu ve TGF- β baskılaması ile birleştirildiğinde metastazı teşvik eder. Önemli olarak, ya missense-tip p53 mutasyonu ya da wild tip p53 kaybı, epitelyal-mezenkimal geçişin ilerlemesine katkıda bulunabilecek kromatin yeniden yapılanması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla NF- κ B aktivasyonunu indükler. Missense tip p53 mutasyonlarının, wild tip p53 kaybıyla birlikte, hem onkogenik hem de inflamatuvar yolların aktivasyonu yoluyla kolorektal

kanser ilerlemesinin geç aşamasını hızlandığını göstermektedir. Buna göre, nükleer birikimin inhibisyonu yoluyla mutant p53 fonksiyonunun baskılanmasının, kolorektal kanserin malign ilerlemesine karşı etkili olması beklenmektedir. Mevcut çalışmalar, tümörlerdeki p53 ekspresyon düzeylerindeki kaybın, kolon kanserli hastalarda agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu ortaya koydu (121).

4.17. MUC2

MUC2 gen ürünü, tamamen sekanslanan ilk human salgılayıcı müsin protein çekirdeğidir. Bugüne kadar tanımlanan diğer sekiz human MUC geni gibi, MUC2 de oligosakkarit zincirlerinin potansiyel bağlanma bölgeleri olan treonin ve serin bakımından zengin ardışık ve düzensiz tekrar dizileri ile karakterize edilir. MUC2 gen ürününün birincil işlevi, epitel yüzeyleri ile bağırsak lümeni arasında koruyucu bir bariyer sağlamaktır. Kolon kanserinde MUC2 ekspresyonunda azalma vardır (122).

Kolon kanserinde MUC2 ekspresyonunda azalma ve ülseratif kolitte salgılanan müsinin hatalı polimerizasyonu vardır. MUC2 ve diğer müsin gen dizilerinin aydınlatılması, tam bir yapısal karakterizasyonun ve bu karmaşık mukus jeli salgılarının yapısının ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasının yolunu açmıştır. Yang Yiu ve ark. yaptığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı, kolorektal kanser ve paraziter enfeksiyonlar dahil olmak üzere bağırsak hastalıklarında önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

Bağırsak epiteli, dış çevreyle doğrudan temas eden bir bariyer görevi görmekte olup, bu bariyerin temel yapısal unsurlarından biri MUC2 müsinidir. MUC2, goblet hücreleri tarafından sentezlenen ve bağırsak lümeninde kalın bir mukus tabakası oluşturan başlıca müsin türüdür. Bu mukus tabakası, patojen mikroorganizmaların ve toksik bileşiklerin epitel hücreleri ile doğrudan temasını engelleyerek, hem fiziksel hem de immünolojik bir koruma sağlar.

MUC2 mukus tabakasının sağlıklı bir şekilde üretimi, bağırsak homeostazının devamı için kritik öneme sahiptir. MUC2 eksikliğinin veya fonksiyon bozukluğunun, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) ve kolorektal kanser gibi hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Mukus bariyerinin bozulması, epitel hücrelerinin patojenler ile daha fazla temasa geçmesine yol açarak kronik inflamasyona zemin hazırlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, beslenmenin MUC2 ekspresyonu üzerinde doğrudan etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Özellikle yüksek lifli diyetler, kısa zincirli yağ asitleri (rneğin bütirat), polifenoller ve omega-3 yağ asitlerinin MUC2 üretimini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu bileşenler, goblet hücre fonksiyonlarını destekleyerek mukus bariyerinin kalitesini artırır. Buna karşın, aşırı yağlı diyetler ve işlenmiş gıdalarda zengin beslenme şekilleri, MUC2 ekspresyonunu azaltarak bağırsak bariyer bütünlüğünü zayıflatabilir.

Bu veriler, MUC2'nin yalnızca bir yapısal komponent değil, aynı zamanda çevresel faktörlere, özellikle de diyete duyarlı dinamik bir bariyer elemanı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, beslenme düzenlemeleri yoluyla MUC2 ekspresyonunun desteklenmesi, bağırsak sağlığının korunması ve bağırsak hastalıklarının önlenmesi açısından önemli bir strateji olabilir (123).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan Ocak 2014- Ocak 2024 tarihleri arasında kolon rezeksiyon operasyonu uygulanmış kolorektal karsinom tanısı almış ve kolon biyopsisi alınmış 90 olgu seçildi. Daha önce kolorektal karsinom tanısı olup operasyon öncesi kemoterapi/radyoterapi almış olan hastalar, arşivde 2’den az tümörlü bloğu bulunan hastalar, klinik takip verileri eksik olan hastalar, kayıt bilgileri eksik olan hastalar, klinikopatolojik verilerin belirlenebilmesi için ek işleme ihtiyaç duyulan hastalar, ikinci bir tümörü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için uygun şartları taşıyan olguların elektronik sağlık kayıtları incelendi, klinikopatolojik verileri, patoloji raporları hastane kayıtları üzerinden belirlendi. Demografik bilgilerinin dökümü yapıldı. Vakalara ait blok ve lamalar arşivden çıkarıldı, tamamı Amerikan Patoloji Topluluğu (CAP) tarafından belirlenen kolorektal karsinom değerlendirmesinde belirtilen özelliklere göre tekrar değerlendirildi. Vakaların rezeksiyon materyallerine ait arşiv blokları ve lamaları incelenerek %80’den fazla tümör içeren, nekroz içermeyen tümör morfolojisini en iyi yansıtan blok seçildi. Bu bloklar değerlendirildi ve çalışma için uygun alanlar belirlendi.

İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen lamlara ait parafin bloklar arşivden çıkarılıp pozitif yüklü lamalar üzerine 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Lamalar 40°C’lik etüvde 1 saat bekletilerek deparafinizasyonu sağlandı. Deparafinizasyon sonrası preparatların tümü boyama işlemi için tam otomatik bir immünohistokimya cihazına (Leica BondMax, Mebourne, Avusturalya) yerleştirildi.

Tüm bloklara AMACR, P53, MUC2 immünohistokimyasal boyaları uygulandı ve pozitif kontrol uygulandı. İHK’sal boyama için mouse monoclonal antikor AMACR (EPMU1, dilüsyon 1/200, Leica), mouse monoclonal antikor P53 (DO-7, dilüsyon 1/800, Leica), primer antikor MUC2 (Ccp58, Leica) kullanıldı.

İnternal pozitif kontrol olarak AMACR için böbrek dokusu kullanıldı. P53 ve MUC2 için kolon dokusu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

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

AMACR açısından değerlendirme: Sadece sitoplazmik boyama değerlendirildi. Tümör dokuları için pozitif hücrelerin yüzdesi tahmin edildi ve boyama yoğunluğu 1+,2+ veya 3+ olarak kaydedildi. İstatistiksel analizler için, boyama sonuçları üç gruba kategorize edildi. Tümörler herhangi bir boyanma olmadığında AMACR “negatif” olarak kabul edildi. En azından zayıf AMACR boyaması gösteren tümörler “pozitif” olarak değerlendirildi. Hücrelerin %50’sine kadar 1+ veya 2+ pozitifliği varsa veya hücrelerin %20’sine kadar 3+ pozitifliği varsa "zayıf pozitif" olarak değerlendirildi. Hücrelerin %50’sinden fazlasında 2+ boyanma veya hücrelerin %20’sinden fazlasında 3+ boyanma varsa "güçlü pozitif" olarak değerlendirildi (119).

P53 açısından değerlendirme: Pozitif veya negatif boyanma olarak değerlendirildi (121).

MUC2 açısından değerlendirme: Pozitif veya negatif boyanma olarak değerlendirildi (122).

Gruplar arasında AMACR, P53, MUC2 ekspresyonu ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizinde IBM SPSS 25 istatistik programı kullanılmıştır. Öncelikle tanımlayıcı istatistikler ve frekans/yüzde değerleri sunulmuştur

Cinsiyet, yaş, patolojik evreleme, histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Cinsiyet değişkeni ile tümör boyutu arasındaki ilişki bağımsız t testi ile değerlendirilmiştir.

Yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ek histolojik komponent, histolojik grade, pT, pN ve M evrelerinin tümör boyutu üzerindeki etkileri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir.

Tümör yerleşim yeri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasındaki ilişkiler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir.

pT, pN, M evreleri, tümör boyutu ve immünohistokimyasal belirteçler olan P53, MUC2 ve AMACR arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda P53, MUC2 ve AMACR ekspresyonları ile histopatolojik veriler (tümör boyutu, pT, pN, M evreleri, histolojik tip, cinsiyet ve yaş gibi klinik-parametreler) arasındaki olası ilişkiler değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal belirteçlerin tümörün biyolojik davranışı üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik olarak gerçekleştirilen analizlerin nicel bulgular tablo ve yorumlarla bu bölümde sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 90 kolorektal kanser vakasına ait demografik ve histopatolojik verilerin tanımlayıcı istatistiklerini Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Demografik ve histopatolojik bulgular.

	Cinsiyet	Yaş	Tümör Yerleşim Yeri	Tümör Boyutu	Histolojik Tip	Ek Histolojik Komponent	Histolojik Grade
N	90	90	90	90	90	90	90
Ortalama	1,4667	68,8222	6,7000	4,9562	1,0333	,3667	3,3000
Standart hata	,05288	1,60427	,26320	,20139	,01903	,10999	,07652
Standart sapma	,50168	15,21943	2,49696	1,89994	,18051	1,04344	,72592
Skewness	,136	-,330	-,327	1,290	5,288	3,702	-1,251
Kurtosis	-2,027	-,219	-1,106	2,186	26,553	14,625	2,389
Minimum	1,00	26,00	1,00	2,00	1,00	,00	1,00
Maksimum	2,00	98,00	11,00	12,00	2,00	6,00	4,00

Tablo 1’de çalışmaya dâhil edilen 90 kolorektal kanser olgusunun demografik ve histopatolojik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri değerlendirildiğinde cinsiyet dağılımı ortalama 1.4667 olduğu görülmüştür. Yaş ortalaması 68.8 olup, 26 ile 98 yaş arasında değişen geniş bir dağılıma sahiptir; özellikle kolorektal kanserinin ileri yaş grubunda sık görüldüğü belirlenmiştir. Ortalama tümör boyutu 4.95 cm olarak saptanmış ve bu değer pozitif çarpıklık (1.290) göstermesi, bazı hastalarda daha büyük tümörlerin bulunduğunu göstermektedir. Histolojik tip ortalaması 1.03 ile büyük oranda klasik adenokarsinom olgularından oluştuğunu göstermektedir. Ek histolojik komponent ortalaması 0.36 olup bu durum, olguların çoğunda mikst ya da ek özellik taşıyan bileşenlerin bulunmadığını göstermektedir. Ancak dağılım oldukça sağa çarpık ve sivri uçludur (skewness: 3.702; kurtosis: 14.625). Histolojik grade ortalaması 3.3 olup, orta-düşük derecede diferansiye tümörlerin daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır. Tanımlayıcı istatistikler genel olarak normal dağılıma yakın görünmekle birlikte, bazı değişkenlerde anlamlı çarpıklık ve basıklık değerleri gözlenmiş ve bu nedenle bu

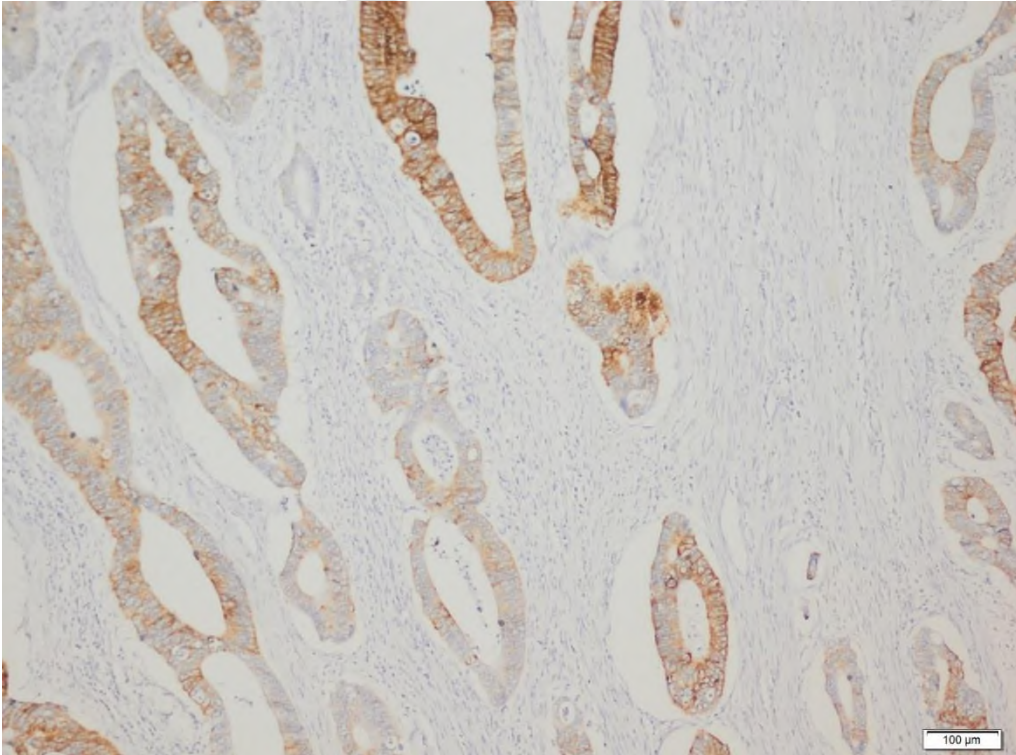
değerlere ilişkin yorumlamalarda non parametrik testler kullanılmıştır. Demografik ve histopatolojik verilere ait frekans dağılımları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Demografik ve histopatolojik verilere ait frekans dağılımları

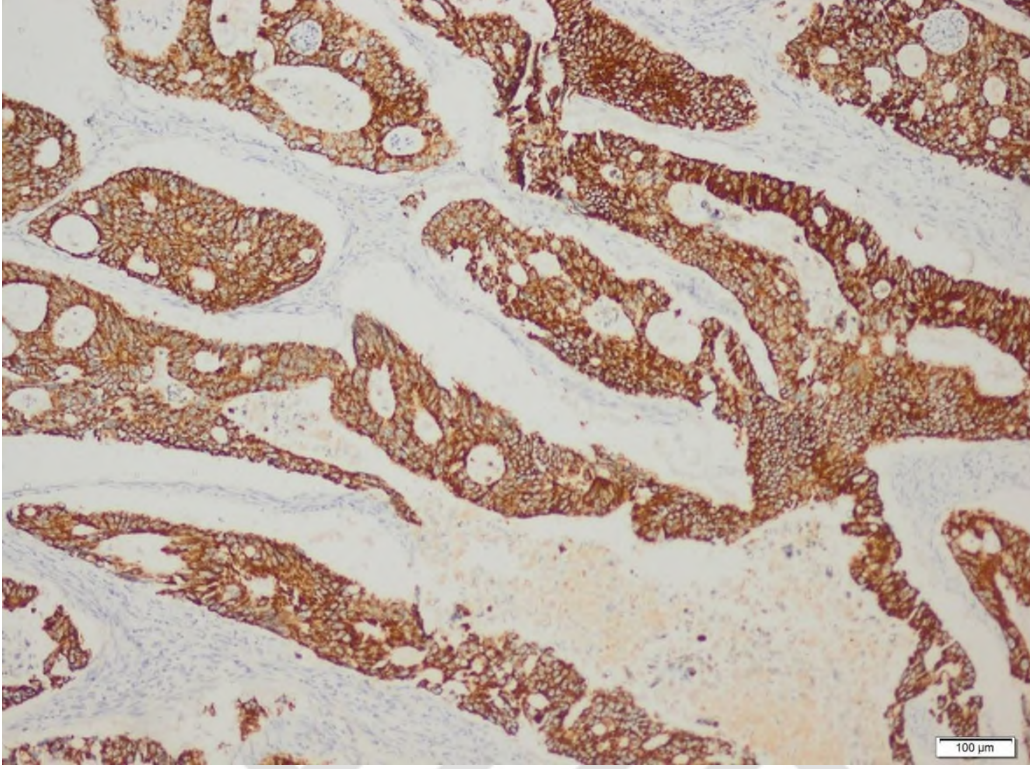
Kategori	Alt kategori	Frekans (f)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	48	53.3
	Kadın	42	46.7
Yıl	2014	5	5.6
	2015	12	13.3
	2016	1	1.1
	2017	2	2.2
	2018	18	20
	2019	15	16.7
	2020	13	14.4
	2021	13	14.4
	2022	5	5.6
	2023	6	6.7
Histolojik tip	Adenokarsinom	87	96.7
	Müsinöz adenokarsinom	3	3.3
Ek histolojik komponent	Yok	74	82.2
	Müsinöz	10	11.1
	%10 müsinöz	1	1.1
	%20 müsinöz	2	2.2
	%25 müsinöz	1	1.1
	%48 müsinöz	1	1.1
	%55 müsinöz	1	1.1
Tümör yerleşim yeri	Çekum	1	1.1
	Kolon	4	4.4
	Rektosigmoid bölge	4	4.4
	Rektum	10	11.1
	Sağ kolon	21	23.3
	Sağ kolon + omentum + dalak	1	1.1
	Segmenter rezeksiyon	1	1.1
	Sigmoid kolon	15	16.7
	Sol kolon	29	32.2
	Splenik fleksura	1	1.1
	Transvers kolon	3	3.3
Histolojik grade	Az	4	4.4
	Kötü	2	2.2
	Orta	47	52.2
	İyi	37	41.1

Tablo 2’ye göre çalışmaya katılan hastaların %53.3’ü erkek, %46.7’si kadındır. Bu da cinsiyet dağılımının dengeli olduğunu göstermektedir. Olguların tanı yıllarına göre dağılımına bakıldığında en yoğun vaka girişleri 2018 (%20), 2019 (%16.7) ve 2020–2021 (%14.4) yıllarında gerçekleşmiştir. Araştırma büyük ölçüde son 5–6 yıllık bir hasta grubunu temsil etmektedir. Histolojik tip açısından örneklemin %96.7’si adenokarsinomdan oluşurken, sadece

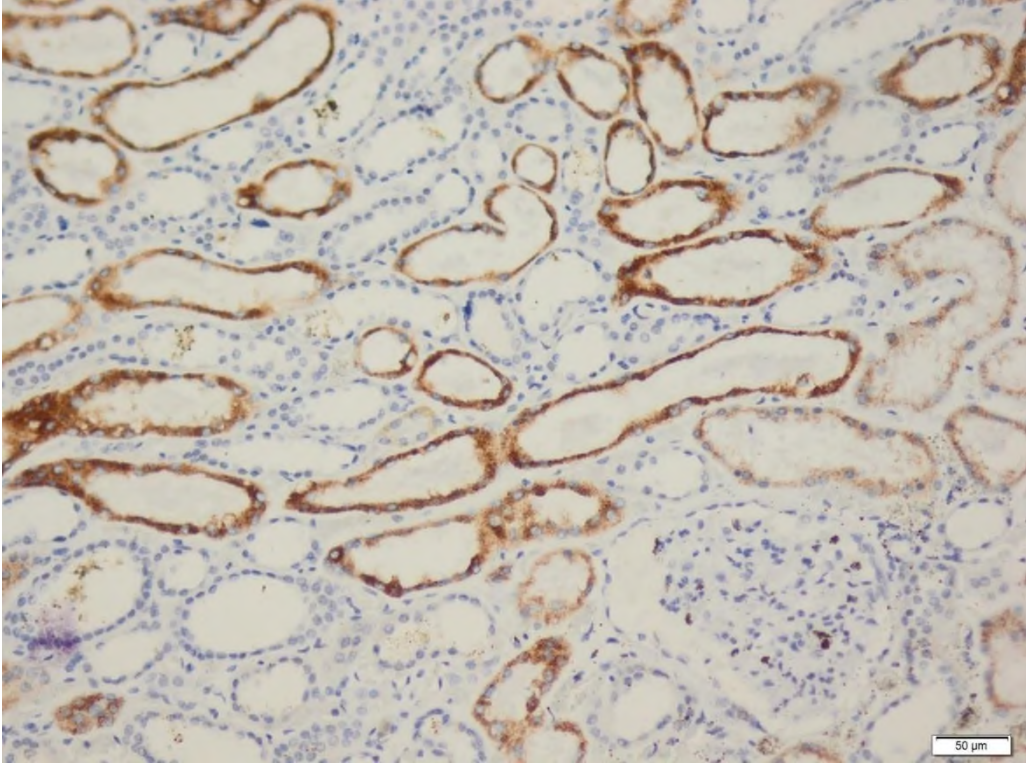
%3.3'ü müsinöz adenokarsinomdur. Bu sonuç adenokarsinom tipin kolorektal kanserlerde baskın olduğunu doğrular niteliktedir. Ek histolojik komponent açısından vakaların %82.2'sinde ek komponent bulunmazken, %17.8'inde çeşitli oranlarda müsinöz komponent saptanmıştır. Bu oranlar, müsinöz yapının az sayıda olguda tümöre eşlik ettiğini göstermektedir. Tümör yerleşim yeri dağılımı incelendiğinde ise en sık tutulan bölge sol kolon (%32.2) olup bunu sağ kolon (%23.3) ve sigmoid kolon (%16.7) takip etmektedir. Rektum tutulumları da %11.1 oranındadır. Bu dağılım, kolorektal kanserlerin hem sağ hem de sol kolon yerleşimli olabileceğini, ancak bu çalışmada sol taraf baskınlığının öne çıktığı belirlenmiştir. Histolojik grade değerlendirmesinde hastaların yarısından fazlası (%52.2) orta dereceli diferansiyasyon göstermekte, bunu iyi diferansiye (%41.1) olgular takip etmektedir. Kötü diferansiye ve az dereceli tümörler ise toplamda yalnızca %6.6 oranındadır. Bu da örneklemin büyük bölümünün daha düşük dereceli, farklılaşmış tümörlerden oluştuğunu göstermektedir. Bu sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde çalışmaya ait tümörlerin büyük ölçüde adenokarsinom yapıda, sol kolon yerleşimli ve orta düzeyde diferansiye olduğu belirlenmiştir.



Şekil 9. AMACR 1 pozitif (AMACR, x100)



Şekil 10. AMACR 2 pozitif (AMACR, x100)



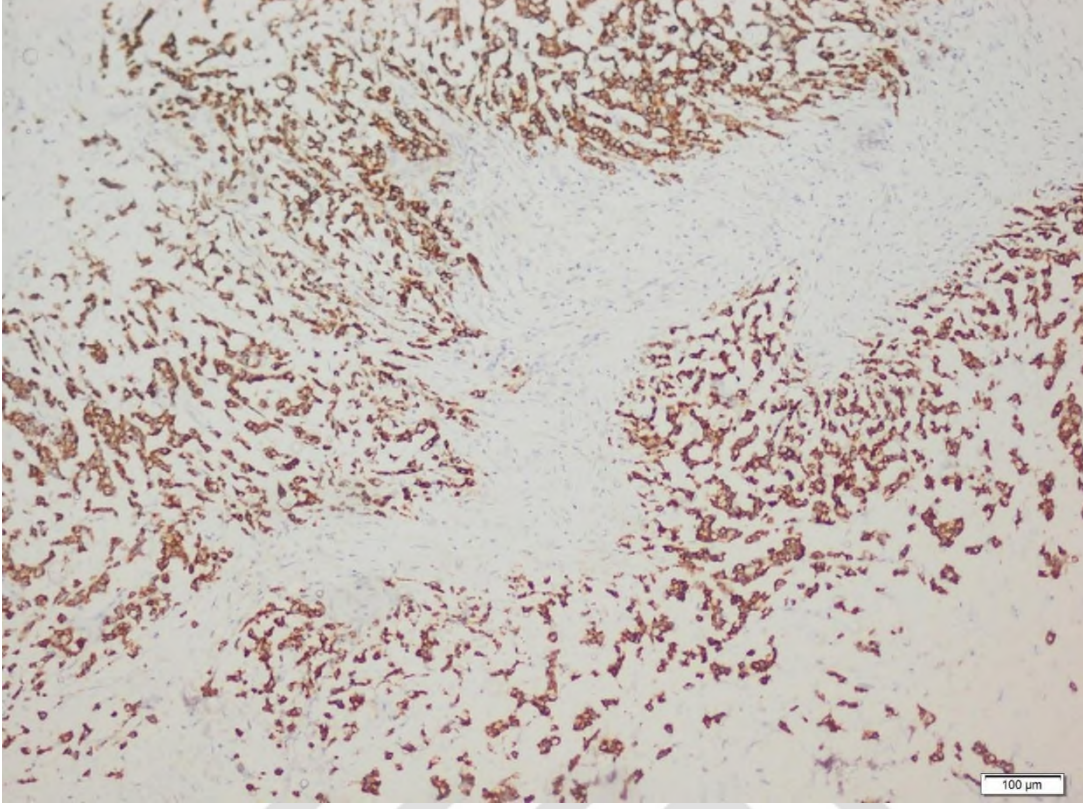
Şekil 11. AMACR kontrol, böbrek dokusu (AMACR, x200)

Çalışmada patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 3’te sunulmuştur.

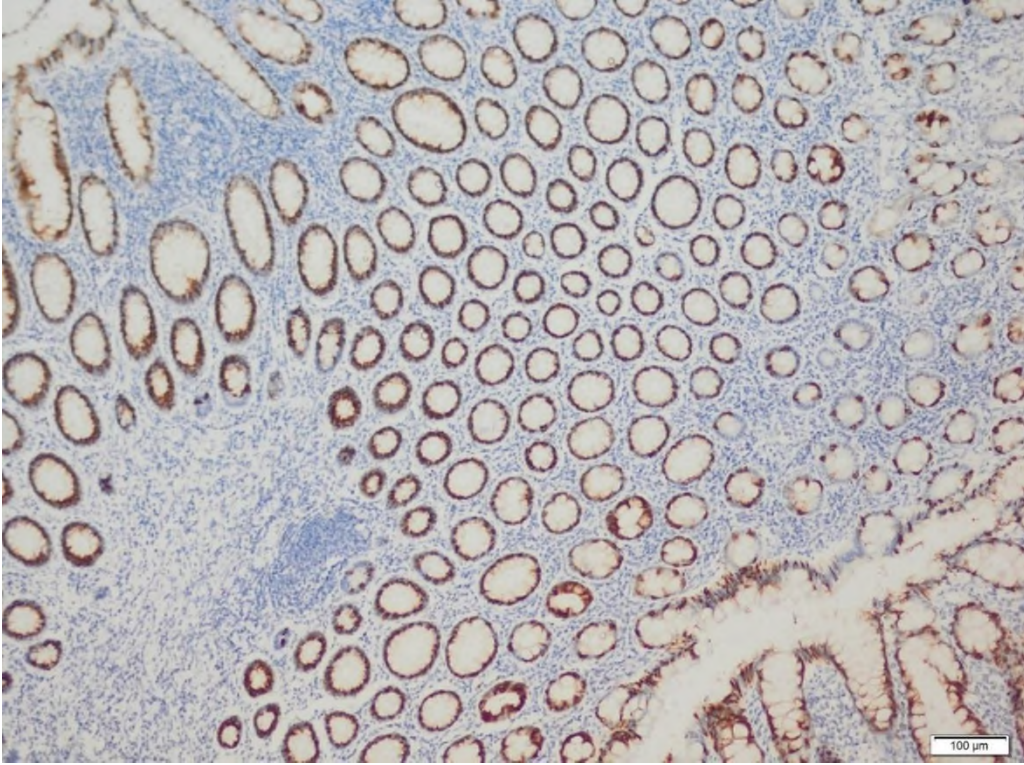
Tablo 3. Patolojik evreleme parametreleri ve immünohistokimyasal ekspresyonlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

	pT	pN	M	AMACR	P53	MUC2
N	90	90	90	90	90	90
Ortalama	3,4111	1,1000	3,7889	1,2889	,4889	,4556
Standart hata	,15230	,22572	,07659	,08095	,05299	,05279
Standart sapma	1,44482	2,14135	,72661	,76796	,50268	,50081
Skewness	1,530	1,840	-3,427	-,550	,045	,182
Kurtosis	1,854	1,936	10,421	-1,095	-2,044	-2,012
Minimum	1,00	,00	1,00	,00	,00	,00
Maksimum	8,00	7,00	4,00	2,00	1,00	1,00

Tablo 3’te çalışmaya dâhil edilen 90 kolorektal kanser olgusuna ait patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) ile immünohistokimyasal belirteçlerin (AMACR, P53, MUC2) tanımlayıcı istatistiksel değerlendirildiğinde ortalama pT değeri 3.41 olup, örnekleme ileri tümör evrelerinin ağırlıkta olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, pN ortalaması 1.10 olup bazı olgularda lenf nodu tutulumu bulunduğu; M ortalaması ise 3.79 ile yüksek evreli uzak metastaz (özellikle M3 ve M4) dağılımına işaret ettiği görülmüştür. M değişkeninin çarpıklık değeri -3.427 ve kurtosis değeri 10.421 ile oldukça uç değerlere sahip, sola çarpık ve keskin tepe yapılı (leptokurtik) bir dağılım göstermektedir. Bu durum metastaz verisinin belirli bir grupta yoğunlaştığı ve veri setinde ekstrem değerlerin bulunduğunu düşündürmektedir. İmmünohistokimyasal belirteçlerden AMACR’ın ortalaması 1.29 olup 0–2 arasında kodlandığı dikkate alındığında, olguların büyük kısmının pozitif ekspresyon göstermektedir. P53 ve MUC2 belirteçleri için ortalama değerler sırasıyla 0.49 ve 0.46 olup, bu belirteçlerin yaklaşık yarısının pozitif ekspresyon gösterdiği, diğer yarısının negatiftir. Nitekim bu değişkenlerin çarpıklık ve basıklık değerleri düşük olup, dağılımları normale yakındır.



Şekil 12. MUC2 pozitifliği (MUC2, x100)



Şekil 13. MUC2 kontrol, kolon dokusu (MUC2, x100)

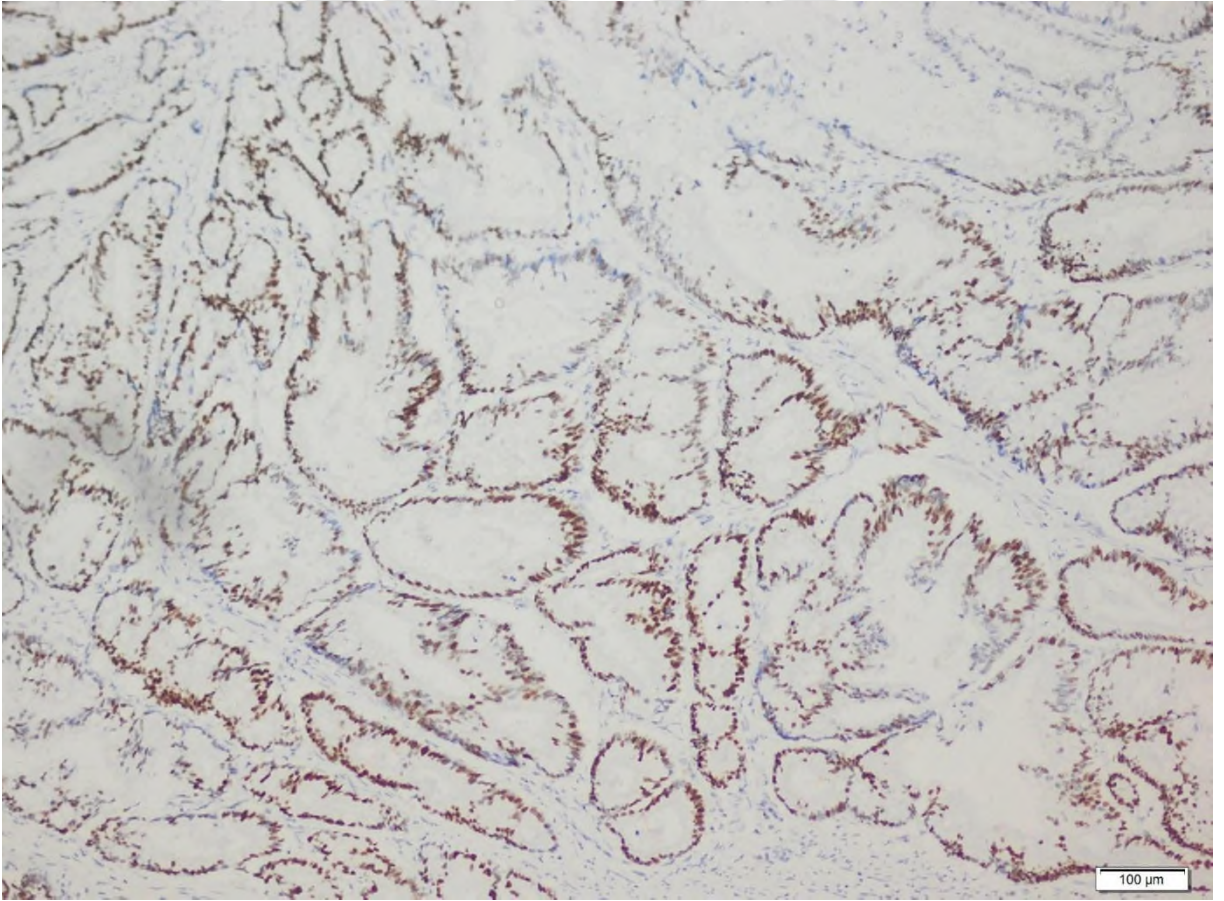
Çalışmada patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına ilişkin frekans ve yüzde (%) dağılımları Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına ilişkin frekans ve yüzde (%) dağılımları.

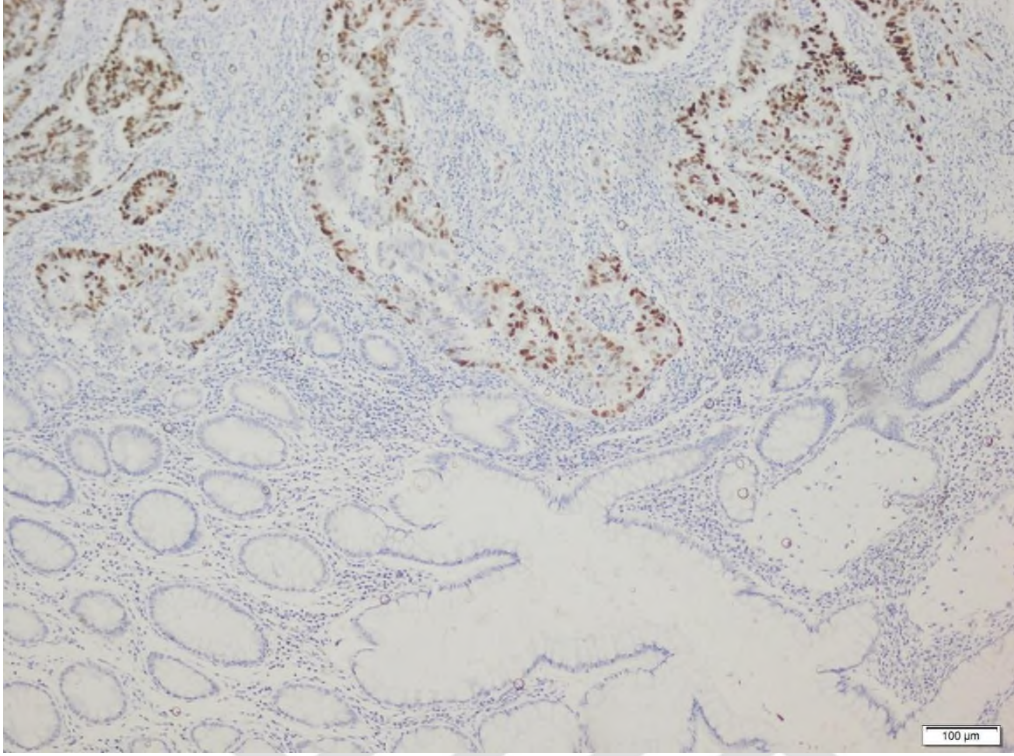
Kategori	Alt kategori	f	%
pT	1	2	2,2
	2	13	14,4
	3	55	61,1
	4	6	6,7
	3b	2	2,2
	4a	5	5,6
	4b	6	6,7
	In situ	1	1,1
pN	0	65	72,2
	1	5	5,6
	2	4	4,4
	1a	3	3,3
	1b	2	2,2
	1c	1	1,1
	2a	6	6,7
	2b	4	4,4
M	1	5	5,6
	1a	1	1,1
	1c	2	2,2
	X	82	91,1
AMACR	Negatif	17	18,9
	1 Pozitif	30	33,3
	2 Pozitif	43	47,8
P53	Negatif	46	51,1
	Pozitif	44	48,9
MUC2	Negatif	49	54,4
	Pozitif	41	45,6

Tablo 4’e göre pT evresinde olguların çoğunluğu pT3 (%61,1) olarak saptanmış olup, bu evre tümörün bağırsak duvarını aşır perikolik/perirektal dokulara ilerlediğini göstermektedir. Daha ileri evreler olan pT4a (%5,6) ve pT4b (%6,7) toplamda %12,3 oranında görülmüştür. Bu durum azımsanmayacak bir grubun komşu organ invazyonun olduğunu göstermektedir. Erken evre olan pT1 (%2,2) ve in situ (%1,1) olgular çok sınırlıdır. pN (lenf nodu tutulumu) bakımından olguların büyük kısmı pN0 (%72,2) olup, bu hastalarda bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Diğer yandan, pN2a (%6,7) gibi ileri nodal evrelerdeki sınırlı dağılım, az sayıda hastada yaygın nodal metastaz bulunduğunu göstermektedir. M evresi, hastaların %91,1’inde “MX”, yani uzak metastaz durumunun bilinmediği veya

değerlendirilemediği şeklinde belirlenmiştir. Ancak M1 ve alt evreleri (M1a, M1c) toplamda %8,9 oranında görülmüş, bu da küçük bir hasta grubunun metastatik hastalık gösterdiğini göstermektedir. İmmünohistokimyasal belirteçlerden AMACR, hastaların %81,1’inde pozitif bulunmuştur (1. derece pozitiflik: %33,3; 2. derece pozitiflik: %47,8). Bu yüksek pozitiflik oranı, AMACR’nin kolorektal kanser hücrelerinde yaygın olarak eksprese edildiğini göstermektedir. P53 pozitifliği %48,9 iken, MUC2 pozitifliği %45,6’dır. Bu oranlar, her iki belirtecin yaklaşık yarı yarıya ekspresyon gösterdiğini ortaya koymakta ve bu biyobelirteçlerin prognostik veya prediktif açıdan önem taşıyabileceğini göstermektedir. Genel olarak kolorektal kanser olgularında orta-ileri evre tümörlerin ve yüksek AMACR ekspresyonunun baskın olduğu, P53 ve MUC2 gibi belirteçlerde ise belirgin bir homojenlik olmadığını ortaya koymaktadır.



Şekil 14. P53 pozitifliği, (P53, x100)



Şekil 15. P53 kontrol, kolon dokusu (P53, x100)

Çalışmada cinsiyet ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5. Cinsiyet ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki.

Kategori	Alt kategori	Değer	df	p
Cinsiyet	AMACR	2.517	2	0.274
	P53	0.051	1	0.822
	MUC2	0.819	1	0.365

Tablo 5’te yer alan verilere göre, cinsiyet ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. AMACR ekspresyonu açısından cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2=2.517$, $sd=2$, $p=0.274$). Benzer şekilde, P53 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($\chi^2=0.051$, $sd=1$, $p=0.822$). MUC2 ekspresyonu için de cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($\chi^2=0.819$, $sd=1$, $p=0.365$).

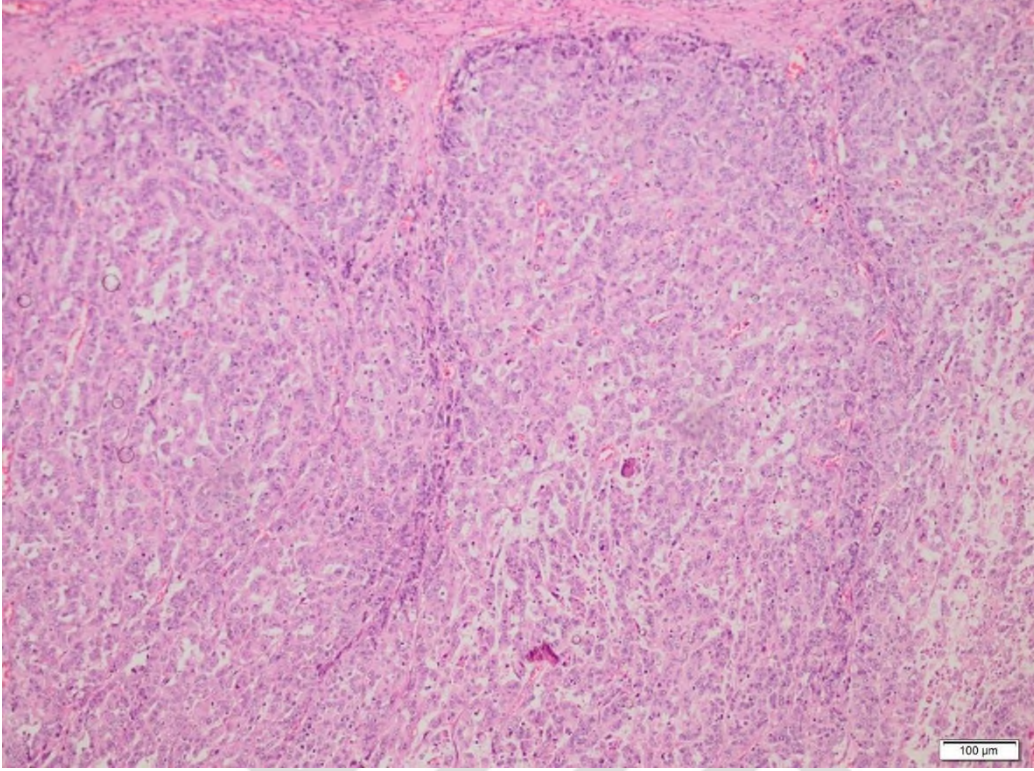
Tüm p değerlerinin 0.05'in üzerinde olması, cinsiyetin bu immünohistokimyasal belirteçlerin ekspresyon düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Çalışmada yaş ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki Tablo 6'da sunulmuştur.

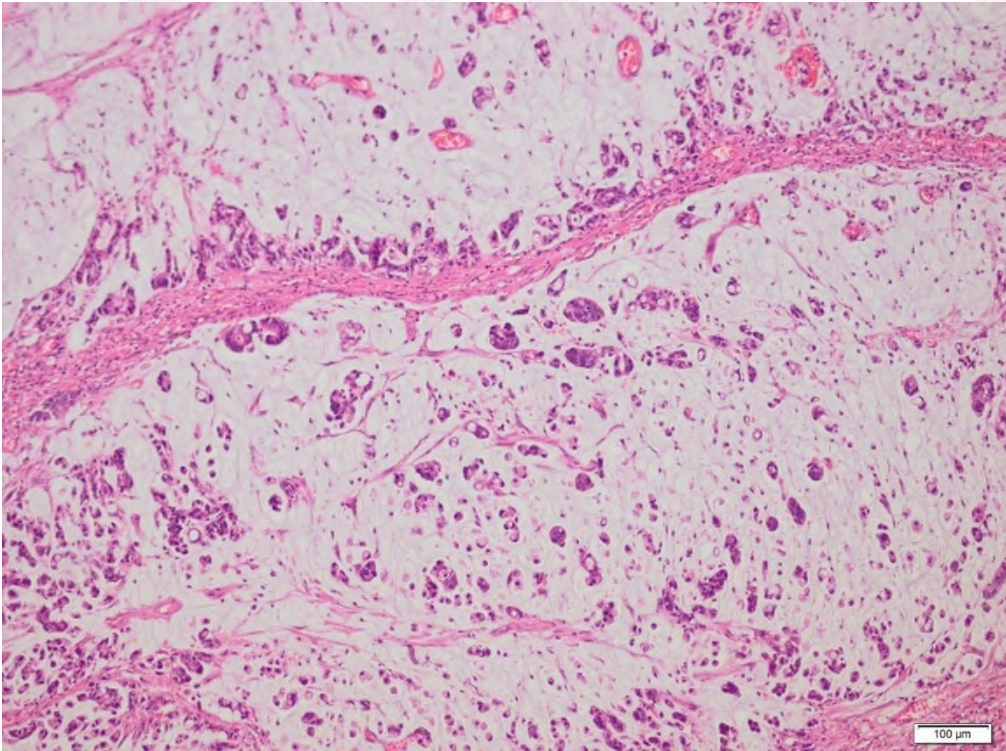
Tablo 6. Yaş ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki.

Kategori	Alt kategori	Değer	df	p
Yaş	AMACR	78.074	88	0.767
	P53	48.179	44	0.308
	MUC2	47.800	44	0.321

Tablo 6'ya göre, yaş ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasındaki ilişkiler incelenmiş ve istatistiksel değerlendirme Ki-kare testi ile yapılmıştır. AMACR ekspresyonu açısından yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=78.074$, sd=88, p=0.767). Benzer şekilde, P53 ($\chi^2=48.179$, sd=44, p=0.308) ve MUC2 ($\chi^2=47.800$, sd=44, p=0.321) belirteçleri için de yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tüm p değerleri 0.05'in üzerinde olup, bu durum yaş değişkeninin bu üç belirtecin ekspresyon düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu durum, yaşın bu immünohistokimyasal belirteçlerin ekspresyonu üzerinde belirleyici bir faktör olmadığını düşündürmektedir.



Şekil 16. Kötü Diferansiye Adenokarsinom (H&E, x100)



Şekil 17. Müsinöz Adenokarsinom (H&E, x100)

Çalışmada histolojik Grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar ilişkisi Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlar arasındaki ilişki.

Kategori	Alt kategori	Değer	df	p
Histolojik grade	AMACR	7.637	6	0.266
	P53	2.005	3	0.571
	MUC2	4.929	3	0.177

Tablo 7’ye göre, histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. AMACR ekspresyonu ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($\chi^2=7.637$, $sd=6$, $p=0.266$). Benzer şekilde, P53 belirteci için de anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($\chi^2=2.005$, $sd=3$, $p=0.571$). MUC2 ekspresyonu açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2=4.929$, $sd=3$, $p=0.177$). Tüm p değerlerinin 0.0’ın üzerinde olması, bu üç belirtecin ekspresyon düzeylerinin histolojik grade'lere göre anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmada patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Patolojik evreleme parametreleri (pT, pN, M) evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki.

Kategori	Alt kategori	Değer	df	p
pT	AMACR	17.789	14	0.217
	P53	5.972	7	0.410
	MUC2	12.004	7	0.100
pN	AMACR	8.246	14	0.876
	P53	7.339	7	0.394
	MUC2	5.620	7	0.585
M	AMACR	3.410	6	0.756
	P53	5.539	3	0.136
	MUC2	4.564	3	0.207

Tablo 8’de yer alan bulgulara göre, patolojik evreleme parametreleri olan pT, pN ve M evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. pT evresi ile AMACR ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ($\chi^2=17.789$, sd=14, p=0.217), P53 ($\chi^2=5.972$, sd=7, p=0.410) ve MUC2 ($\chi^2=12.004$, sd=7, p=0.100) için de benzer şekilde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. MUC2 için elde edilen p değeri anlamlılık sınırına görece yakın olsa da, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir. pN evresi ile ilgili değerlendirmelerde de AMACR ($\chi^2=8.246$, sd=14, p=0.876), P53 ($\chi^2=7.339$, sd=7, p=0.394) ve MUC2 ($\chi^2=5.620$, sd=7, p=0.585) ekspresyonları açısından anlamlı farklar bulunmamıştır. Benzer şekilde, M evresi açısından yapılan analizlerde AMACR ($\chi^2=3.410$, sd=6, p=0.756), P53 ($\chi^2=5.539$, sd=3, p=0.136) ve MUC2 ($\chi^2=4.564$, sd=3, p=0.207) ile olan ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmada cinsiyet değişkeni ile tümör boyutu arasındaki ilişki bağımsız t testi ile değerlendirilmiş ve sonuçları Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Cinsiyet değişkeni ile tümör boyutu arasındaki ilişki.

	LeveneVaryansların Eşitliği Testi		T	df	Sig. (2-tailed)	Ortalama farkı	Standart hata farkı
	F	Sig.					
Tümör Boyutu	0.221	0.640	1.053	87	0.295	0.42525	0.40379

Tablo 9’da yer alan verilere göre, cinsiyet değişkeni ile tümör boyutu arasındaki ilişki bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Öncelikle Levene’s Testi ile varyansların homojenliği incelenmiş ve test sonucu anlamlı bulunmamıştır (F=0.221, p=0.640). T testi sonuçlarına göre, kadın ve erkek bireyler arasında tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (t=1.053, sd=87, p=0.295). Ortalama fark 0.42525 birim olup, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, cinsiyetin tümör boyutu üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, kadın ve erkek bireyler arasında tümör boyutları açısından anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamaktadır.

Çalışmada yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ek histolojik komponent, histolojik grade, histolojik tip, patolojik evreleme parametreleri ile tümör boyutu arasındaki ilişki Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ek histolojik komponent, histolojik grade, histolojik tip, patolojik evreleme parametreleri ile tümör boyutu arasındaki ilişki

Kategori		df	Kareler Ortalaması	F	p
Yaş	Gruplar arası	19	200,331	,828	,668
	Gruplar içi	69	242,089		
	Toplam	88			
Tümör yerleşim yeri	Gruplar arası	19	6,695	1,088	,382
	Gruplar içi	69	6,156		
	Toplam	88			
Histolojik tip	Gruplar arası	19	,027	,786	,715
	Gruplar içi	69	,035		
	Toplam	88			
Ek histolojik komponent	Gruplar arası	19	,449	,352	,993
	Gruplar içi	69	1,275		
	Toplam	88			
Histolojik grade	Gruplar arası	19	,699	1,438	,139
	Gruplar içi	69	,486		
	Toplam	88			
pT	Gruplar arası	19	3,019	1,624	,075
	Gruplar içi	69	1,859		
	Toplam	88			
pN	Gruplar arası	19	5,759	1,448	,134
	Gruplar içi	69	3,977		
	Toplam	88			
M	Gruplar arası	19	,329	,557	,923
	Gruplar içi	69	,590		
	Toplam	88			

Tablo 10’da yaş, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ek histolojik komponent, histolojik grade, pT, pN ve M evrelerinin tümör boyutu üzerindeki etkileri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, bu değişkenlerin hiçbirinin tümör boyutu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Yaş grupları arasında tümör boyutu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($F=0.828$, $p=0.668$). Benzer şekilde, tümör yerleşim yeri ($F=1.088$, $p=0.382$), histolojik tip ($F=0.786$, $p=0.715$), ek histolojik komponent ($F=0.352$, $p=0.993$) ve histolojik grade ($F=1.438$, $p=0.139$) açısından da anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Patolojik evreleme parametrelerinden pT ($F=1.624$, $p=0.075$) ve pN ($F=1.448$, $p=0.134$) için elde edilen p değerleri anlamlılık sınırına görece yakın olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir. M evresi açısından ise fark belirgin şekilde anlamsızdır ($F=0.557$, $p=0.923$). Bu sonuçlar, tümör boyutunun incelenen klinik ve patolojik değişkenlerden bağımsız olarak benzer dağılım gösterdiğini, yani bu değişkenlerin tümör boyutunu anlamlı şekilde etkilemediğini ortaya koymaktadır.

Tümör yerleşim yeri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Tümör yerleşim yeri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki.

Kategori		df	Kareler Ortalaması	F	p
AMACR	Gruplar arası	10	,792	1,404	,194
	Gruplar içi	79	,564		
	Toplam	89			
P53	Gruplar arası	10	,237	,931	,510
	Gruplar içi	79	,255		
	Toplam	89			
MUC2	Gruplar arası	10	,184	,711	,712
	Gruplar içi	79	,259		
	Toplam	89			

Tablo 11’de, tümör yerleşim yeri ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonları arasındaki ilişki varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. AMACR için gruplar arası F değeri 1.404 olup, anlamlılık düzeyi $p=0.194$ ’tür. Bu sonuç, farklı tümör yerleşim bölgelerinde AMACR ekspresyon düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, P53 ekspresyonu açısından elde edilen F değeri 0.931 ve $p=0.510$ olup, bu belirteç için de tümör yerleşim yeri ile anlamlı bir ilişki olmadığı anlaşılmaktadır. MUC2 ekspresyonuna ilişkin analizde ise F değeri 0.711 ve $p=0.712$ olarak bulunmuştur; bu da MUC2 düzeylerinin tümörün anatomik lokalizasyonuna göre anlamlı farklılık göstermediğini ifade etmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmada incelenen üç immünohistokimyasal belirtecin ekspresyon düzeylerinin, tümörün yerleşim yerine bağlı olarak istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik göstermediği sonucuna varılmaktadır. Bu bulgu, söz konusu biyobelirteçlerin ekspresyonlarının kolorektal tümörün lokalizasyonundan bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 immünohistokimyasal ekspresyonlarına arasındaki ilişki.

Kategori		df	Kareler Ortalaması	F	p
AMACR	Gruplar arası	2	0.495	0.938	,395
	Gruplar içi	87	0.528		
	Toplam	89			
P53	Gruplar arası	1	7.924	1.275	0,262
	Gruplar içi	88	6.216		
	Toplam	89			
MUC2	Gruplar arası	1	0.002	0.000	0.987
	Gruplar içi	88	6.306		
	Toplam	89			

Tablo 12’ye göre. AMACR ekspresyonuna ilişkin analizde, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($F=0.938$, $p=0.395$). Bu sonuç, tümörün farklılaşma derecesi ile AMACR ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde, P53 ekspresyon düzeyleri için de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($F=1.275$, $p=0.262$). MUC2 için elde edilen F değeri 0.000 olup, $p=0.987$ ile anlamlılık düzeyinin oldukça üzerindedir. Bu da MUC2 ekspresyonunun histolojik grade’e göre değişmediğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, immünohistokimyasal belirteçlerin ekspresyon düzeylerinin, tümörün histolojik farklılaşma derecesinden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada pT, pN, M evreleri, tümör boyutu, P53, MUC2, AMACR arasındaki korelasyon bulguları Tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 13. pT, pN, M evreleri, tümör boyutu, P53, MUC2, AMACR arasındaki korelasyon bulguları.

Tablo 13'te, kolorektal kanser olgularında pT, pN, M evreleri, tümör boyutu ve immünohistokimyasal belirteçler olan P53, MUC2 ve AMACR arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları, bazı değişken çiftleri arasında

Spearman's rho			Tümör						
			pT	pN	M	boyutu	P53	MUC2	AMACR
	pT	Korelasyon	1,000	,159	-	,188	,010	-,085	,099
		Katsayısı			,213*				
		p (iki yönlü)	.	,135	,044	,078	,924	,427	,355
		N	90	90	90	89	90	90	90
	pN	Korelasyon	,159	1,000	-,195	-,024	,182	,030	-,057
		Katsayısı							
		p (iki yönlü)	,135	.	,065	,826	,086	,776	,592
		N	90	90	90	89	90	90	90
	M	Korelasyon	-	-,195	1,000	,089	-	,058	,064
		Katsayısı	,213*				,238*		
		P (iki yönlü)	,044	,065	.	,408	,024	,585	,546
		N	90	90	90	89	90	90	90
	Tümör boyutu	Korelasyon	,188	-,024	,089	1,000	-,182	,024	-,166
		Katsayısı							
		p (iki yönlü)	,078	,826	,408	.	,087	,820	,121
		N	89	89	89	89	89	89	89
	P53	Korelasyon	,010	,182	-	-,182	1,000	-,002	,309**
		Katsayısı			,238*				
		p (iki yönlü)	,924	,086	,024	,087	.	,985	,003
		N	90	90	90	89	90	90	90
	MUC2	Korelasyon	-,085	,030	,058	,024	-,002	1,000	-,296**
		Katsayısı							
		p (iki yönlü)	,427	,776	,585	,820	,985	.	,005
		N	90	90	90	89	90	90	90
	AMACR	Korelasyon	,099	-,057	,064	-,166	,309**	-,296**	1,000
		Katsayısı							
		p (iki yönlü)	,355	,592	,546	,121	,003	,005	.
		N	90	90	90	89	90	90	90

* Korelasyon, %5 anlamlılık düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

** Korelasyon, %1 anlamlılık düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf düzeyde korelasyonlar olduğunu göstermektedir. Öncelikle, pT evresi ile M evresi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($\rho = -0,213$; $p = 0,044$). Bu bulgu, pT evresi arttıkça M evresinin (yani uzak metastaz varlığı) hafif azalma

eğiliminde olduğunu gösterebilir. Ancak korelasyon katsayısının düşük olması, bu ilişkinin zayıf düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır. M evresi ile P53 ekspresyonu arasında da anlamlı ve negatif bir ilişki saptanmıştır ($\rho = -0,238$; $p = 0,024$). Bu durum, uzak metastaz varlığı ile P53 ekspresyon düzeyinin ters yönde değiştiğini düşündürülebilir. Ancak yine bu ilişki zayıf düzeydedir.

İmmünohistokimyasal belirteçler arasındaki ilişkilerde ise daha güçlü korelasyonlar gözlemlenmiştir. Özellikle P53 ile AMACR arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0,309$; $p = 0,003$). Bu bulgu, bu iki belirtecin ekspresyon düzeylerinin birbiriyle paralel değişebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, AMACR ile MUC2 arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($\rho = -0,296$; $p = 0,005$). Bu da AMACR düzeyi arttıkça MUC2 ekspresyonunun azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bunun dışında, tümör boyutu ile evreleme parametreleri (özellikle pT) ve markerlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde güçlü korelasyonlar saptanmamıştır. Tümör boyutu ile pT evresi arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon gözlenmiş ($\rho = 0,188$; $p = 0,078$), ancak bu ilişki anlamlılık sınırının hemen altında kalmıştır. Elde edilen korelasyon bulguları; özellikle bazı immünohistokimyasal belirteçler arasında anlamlı ilişkilerin olduğunu ortaya koymakta, bu markerların birlikte değerlendirilmesinin biyolojik veya prognostik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak korelasyon katsayılarının genellikle zayıf düzeyde olması, bu ilişkilerin klinik pratikte dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

7. TARTIŞMA

Çalışmada kolorektal kanserli (KRK) hastalarda immünohistokimyasal belirteçler olan P53, MUC2 ve AMACR ekspresyonları ile demografik, histopatolojik ve evreleme parametreleri arasındaki ilişkiler detaylı şekilde incelenmiştir. Bulgular, güncel literatür ışığında değerlendirildiğinde bazı yönleriyle önceki çalışmaları desteklerken, bazı yönleriyle literatüre yeni katkılar sunduğu görülmektedir.

Olgu grubunun yaş ortalaması 68.8 olup, KRK'nin ileri yaş hastalığı olduğu yönündeki literatürle (124; Dekker vd., 2019) tutarlıdır. Cinsiyet dağılımı ise erkeklerde hafif bir baskınlık (%53.3) göstermiştir; bu durum da erkeklerde KRK insidansının daha yüksek olduğu yönündeki verilerle uyumludur (61).

Histolojik olarak olguların %96.7'si adenokarsinom olup, bu oran KRK'de en sık görülen histolojik tipin adenokarsinom olduğunu vurgulayan çalışmaları desteklemektedir (125). Müsinoz komponent varlığı %17.8 ile sınırlı kalmıştır; bu da müsinoz alt tipin KRK içinde nadir görüldüğünü, ancak varlığının prognostik açıdan önemli olabileceğini bildiren araştırmalarla örtüşmektedir (126). Tümör yerleşim yeri açısından en sık tutulum sol kolonda (%32.2) gözlenmiştir. Son yıllarda sağ kolon kanserlerinde artış bildiriliyor olsa da, özellikle yaşlı bireylerde ve erkeklerde sol kolon yerleşiminin hâlen baskın olduğu bildirilmektedir (127; 61). Bununla birlikte, sağ ve sol kolon tümörlerinin genetik, mikroskobik ve immünolojik farklılıklar gösterdiği de bilinmektedir (Bifill, 1990).

Patolojik evreleme açısından pT3 evresi en sık gözlenen evre olup (%61,1), tümörlerin çoğunun perikolik veya perirektal dokuları invaze ettiğini göstermektedir. Bu oran, tanı anında ileri evrelerde yakalanma oranının hâlen yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (128). Lenf nodu metastazı olmayan olguların oranı (%72.2), çalışmaya dahil edilen örneklemin büyük kısmının bölgesel yayılım göstermediğine işaret etmektedir. Ancak metastaz değerlendirmesinin yapılamadığı Mx oranının yüksekliği (%91,1), metastatik yükün tam olarak değerlendirilememiş olabileceği olasılığını ortaya koymaktadır.

İmmünohistokimyasal belirteçlerden AMACR'nın yüksek pozitiflik oranı (%81,1), bu belirtecinin KRK tanısında potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir. AMACR, özellikle prostat ve gastrointestinal sistem tümörlerinde yağ asidi metabolizmasında görev alması nedeniyle önemli görülmekte olup, çalışmamızdaki yüksek pozitifliği, daha önceki literatürde bildirilen bulgularla örtüşmektedir (129; 130). Bununla birlikte, bazı

alışmalar AMACR ekspresyonunun ileri evre ve kötü prognozla ilişkili olabileceğini göstermiştir (131).

P53 pozitifliği %48,9 olup, örneklemdaki hastaların yaklaşık yarısında tümör supresör genin mutasyona uğradığı düşünülmektedir. P53 mutasyonlarının KRK gelişiminde ve tümör progresyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (132). Ancak P53 ekspresyonunun bazı çalışmalarda evreleme ve prognozla net ilişkilendirilememesi, bu belirtecin prognostik değeri konusunda literatürde tartışmaların sürdüğünü göstermektedir (133).

MUC2 ekspresyonu ise %45.6 ile düşük-orta seviyede saptanmıştır. MUC2, intestinal mukozada görevli jel formunda bir müsin olup, ekspresyonunun azalması, tümör hücrelerinin mukus tabakasından geçerek invazyon kabiliyetini artırabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (134). Bazı araştırmalarda, MUC2 negatifliğinin kötü prognozla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (135).

Cinsiyet ile AMACR, P53 ve MUC2 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde, bu belirteçlerin ekspresyon düzeylerinin cinsiyetle ilişkisine dair çelişkili bulgular bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda AMACR ekspresyonunun erkek bireylerde daha belirgin olduğu ileri sürülmüşse de (136), geniş serili çalışmalar bu farkın klinik olarak anlamlı olmadığını göstermiştir. Mevcut çalışmada da bu farklar istatistiksel olarak desteklenmemektedir. Benzer şekilde, yaş ile belirteçler arasındaki ilişki incelendiğinde, AMACR, P53 ve MUC2 ekspresyonları ile yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum, yaşı bu biyobelirteçlerin ekspresyonu üzerinde bağımsız bir değişken olmadığını göstermektedir ve önceki çalışmalarda bildirilen bulgularla örtüşmektedir (137).

Histolojik grade ile AMACR, P53 ve MUC2 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, immünohistokimyasal belirteçlerin tümörün farklılaşma derecesiyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Ancak bazı çalışmalarda özellikle düşük diferansiyasyon derecesiyle P53 mutasyonları arasında ilişki bildirildiği göz önüne alındığında (132), bu farkın örneklem büyüklüğüne veya tümör alt tiplerine bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

pT, pN ve M evreleri ile AMACR, P53 ve MUC2 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, immünohistokimyasal belirteçlerin tümör evresinden bağımsız ekspresyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak korelasyon analizinde pT ile M evresi arasında zayıf düzeyde negatif bir ilişki saptanması ($\rho = -0.213$, $p =$

0.044), bazı durumlarda lokal invazyonun metastaz gelişimiyle ters yönde seyredebileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, M evresi ile P53 arasında da zayıf negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. P53 mutasyonlarının tümör baskılama işlevinin kaybına neden olduğu ve bu durumun invazyon ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (133), ancak uzak metastazla ters yönde ilişki bulunması dikkat çekici bir bulgudur ve daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

AMACR, P53 ve MUC2 ekspresyon düzeyleri yerleşim yerinden bağımsız olarak benzer seyretmiştir.

Bağımsız örneklem t testi ve ANOVA analizlerine göre; cinsiyet, yaş, histolojik tip, tümör yerleşimi, histolojik grade ve patolojik evreleme parametrelerinin tümör boyutu üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu bulgu, tümör boyutunun bu değişkenlerden bağımsız bir özellik gösterebileceğini, örneğin aynı evredeki tümörlerin boyut açısından farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, pT evresi ile tümör boyutu arasında anlamlılık sınırına yakın zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p = 0.078$), bu da tümörün dokuya invazyonuyla boyut artışı arasında biyolojik bir paralellik olabileceğini düşündürmektedir. İmmünohistokimyasal belirteçler arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Özellikle P53 ile AMACR arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon ($p = 0.309$, $p = 0.003$), bu iki belirtecin ekspresyonlarının birlikte artış eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, potansiyel moleküler etkileşimlere veya tümör hücrelerinin benzer biyolojik özelliklerine işaret edebilir. Buna karşılık, AMACR ile MUC2 arasında anlamlı negatif korelasyon bulunması ($p = -0.296$, $p = 0.005$), AMACR ekspresyonunun arttığı tümörlerde MUC2 ekspresyonunun azaldığını göstermektedir. MUC2'nin müsin üretiminde görevli olması ve diferansiye tümörlerde daha sık eksprese edilmesi göz önüne alındığında (134), bu durum, daha invazif ve farklılaşmamış yapılarla AMACR arasında ilişki kurulabileceğini düşündürmektedir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmanın genel bulguları, AMACR'nin KRK'de yaygın olarak pozitif eksprese edildiğini, P53 ve MUC2'nin ise heterojen dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. AMACR'nin tümör yerleşim yeri ile anlamlı ilişkisi ve P53-AMACR pozitif korelasyonu, bu belirteçlerin tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak potansiyelini desteklemektedir. Ancak histolojik grade ve evreleme parametreleriyle belirgin ilişkilerin saptanmamış olması, bu belirteçlerin daha çok moleküler alt tiplerle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir (138).

Çalışmaya dahil edilen olguların büyük çoğunluğu ileri yaş grubuna ait olup, erkeklerde hafif baskınlık saptanmıştır. En sık karşılaşılan histolojik tipin adenokarsinom olması, bu alt tipin KRK içindeki baskınlığını bir kez daha doğrulamaktadır. Tümörler ağırlıklı olarak sol kolonda lokalize olmuş, patolojik evreleme verileri ise pT3 düzeyinde yığılmayı göstermiştir. Lenf nodu metastazı olmayan olguların oranı yüksek bulunmakla birlikte, metastaz değerlendirmesinde kullanılan M evresinin büyük ölçüde MX şeklinde kodlanmış olması bu değişkenin sınırlı değerlendirilebilmesine yol açmıştır.

İmmünohistokimyasal açıdan en yüksek pozitiflik oranı AMACR belirtecinde gözlenmiştir. P53 ve MUC2 ise daha heterojen bir dağılım göstermiştir. P53 pozitifliği ile metastaz arasında zayıf negatif korelasyon saptanmış olması, bu belirtecin tümörün ilerleyici davranışı üzerindeki etkisini destekler niteliktedir. Bununla birlikte, AMACR ile MUC2 arasında anlamlı negatif korelasyon saptanması, bu belirteçlerin biyolojik olarak birbirini dengeleyen mekanizmalarda rol alabileceğine işaret etmektedir.

Yaş, cinsiyet, histolojik grade, tümör boyutu ve patolojik evreleme ile belirteçler arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, bu değişkenlerin immünohistokimyasal ekspresyonlar üzerinde belirleyici olmadığını göstermektedir. Ayrıca, P53 ile AMACR arasında pozitif korelasyon bulunması bu iki belirtecinin birlikte değerlendirilmesinin tanısal ve prognostik anlamda katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bulgular doğrultusunda tanı, prognostik değerlendirme ve tedavi planlamasında daha etkili şekilde kullanılabilmesi amacıyla P53, MUC2 ve AMACR gibi belirteçlerin tümör biyolojisiyle olan ilişkisini daha net ortaya koyulmalı, çalışmalara moleküler düzeyde ek analizlerin (KRAS, BRAF mutasyonları, mikrosatellit instabilitesi – MSI durumu) entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün bazı alt gruplarda sınırlı olması istatistiksel

analizlerin gücünü azaltmıştır; bu nedenle daha geniş ve homojen dağılımlı hasta gruplarının inceleneceği ileri çalışmalar yürütülmesi gereklidir.

Çalışmada metastaz durumunun değerlendirilemediği olguların oranı oldukça yüksek (MX %91,1) olduğundan, klinik kayıt sistemlerinin daha bütüncül, eksiksiz ve standart hale getirilmesi gereklidir. Ayrıca, immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesinde daha objektif ve kantitatif yöntemlerin, örneğin dijital patoloji ve görüntü analiz yazılımlarının kullanımı, sonuçların doğruluğunu ve karşılaştırılabilirliğini artıracaktır. Bununla birlikte, P53 ile AMACR arasında pozitif ve AMACR ile MUC2 arasında negatif korelasyonların saptanmış olması, bu belirteçlerin birlikte değerlendirilerek çoklu biyobelirteçler şeklinde kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu tür belirteçler tanı ve prognostik sınıflamalarda daha güçlü ve güvenilir sonuçlar sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Kumar R, Abbas A, DeLancey A, Malone E. Pathologic Basis of Disease. 8. ed, Philadelphia, Saunders, 2010; 815-826.
2. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the Colon and Rectum. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editors) Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, Lyon, IARC Press, 2010; 132-181.
3. Nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri veri havuzu, sekiz il, 2004-2006 değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı, 2006.
4. Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. Annu Rev Pathol. 24 Ocak 2013; 8:277–302.
5. Ren F, Sheng WQ, Du X. CD133: A cancer stem cells marker, is used in colorectal cancers. World J Gastroenterol 2013; 19: 2603– 2611.
6. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. CA: a cancer journal for clinicians 2001; 51: 38-75; quiz 77-80.
7. Shah, R. B., Zhou, M., LeBlanc, M., Snyder, M., Rubin, M. A., & Mehra, R. (2005). AMACR expression in colorectal cancer is associated with left-sided tumor localization. *Modern Pathology*, 18(6), 787–794.
8. N R Rodrigues, A Rowan, M E Smith, I B Kerr, W F Bodmer, J V Gannon, and D P Lane, October 1, 1990, 87 (19) 7555-7559, p53 mutations in colorectal cancer
9. Johannes Betge & Nora I. Schneider & Lars Harbaum & Marion J. Pollheimer & Richard A. Lindtner & Peter Kornprat & Matthias P. Ebert & Cord Langner, Virchows Arch (2016) 469:255–265, MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance
10. Dumlugil E.G., Tokaç M., Karakoç D. “Colorectal Embryology and Anatomy.” *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer*, Ö. Engin (Ed.), Springer, 2015, s. 1–21. Sadler T.W. Langman’s Medikal Embriyoloji. Başaklar A.C. (Çeviren) s.231-259. 7. baskı, Ankara, Palme kitabevi, 1996.
11. Sadler, T. W. (2018). *Langman’s medical embryology* (14th ed., pp. 96–105). Wolters Kluwer.
12. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FD. Carcinomas and Other Epithelial and Neuroendocrine Tumours of the Large Intestine. Gastrointestinal Pathology an Atlas and Text. 2’nd ed, Lippincott-Raven publishers, New York, 1998; 909-1037.
13. Sadler TW. (editor) Gastrointestinal Embriyoloji. Başaklar AC (çeviren). Medikal Embriyoloji. 9’uncu baskı, Ankara, Palme Yayınevi, 2007;364-371.
14. T. W. Sadler, “Digestive System”, içinde Langman’s medical embryology, 12. baskı, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012, ss. 208–229.
15. L. M. Bass ve B. K. Wershil, “Small and large intestine”, içinde Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease, 10. baskı, M. Feldman, L. . Friedman, ve L. Brandt, Ed. Philadelphia,PA: Elsevier, Inc, 2016, ss. 1649 1662.

16. A. Kostouros, I. Koliarakis, K. Natsis, D. A. Spandidos, A. Tsatsakis, ve J. 77 Tsiaoussis, "Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review)", Int. J. Mol. Med., c. 46, sayı 1, ss. 27–57, Tem. 2020.
17. D. J. Roberts, "Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract", Dev. Dyn., c. 219, sayı 2, ss. 109–120, 2000.
18. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. 2. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. 2016.
19. Mills SE. Histology for pathologists: Philadelphia; 2007.
20. Güler SA. Kolon ve Rektumun Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre AU, editörler. Genel Cerrahi, 1. Baskı, Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2019: 681.
21. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul; Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği. 2004; 17–20.
22. Yıldırım M. Temel Anatomi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 2000: 254–256.
23. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004; 9 (1): 1–10.
24. Mahadevan, V. (2017). *Anatomy of the caecum, appendix and colon* [Şekil 1]. In *Surgery (Oxford)*, 35(3), 115-120. Gökmen FG. Sistemik Anatomi. Tekrar Basım, İzmir, 2008; 493-506.
25. L. M. Bass ve B. K. Wershil, "Small and large intestine", içinde Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 10. baskı, M. Feldman, L. . Friedman, ve L. Brandt, Ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc, 2016, ss. 1649 1662.
26. Gökmen FG. Sistemik Anatomi. Tekrar Basım, İzmir, 2008; 493-506.
27. Nasirov V. Kolorektal adenokarsinomlarda aldh1 (aldh1a1 izoformu) ekspresyonunun tümör derecesi ve evre ile ilişkisi, Mersin Üniversitesi, Patoloji anabilimdalı, Uzmanlık Tezi, Mersin, 2019; 10-20
28. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul; Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği. 2004; 17–20.
29. Gökmen FG. Sistemik Anatomi. Tekrar Basım, İzmir, 2008; 493-506.
30. İlgi S, Gökşen Y, Sayek İ (editor). Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Temel Cerrahi. Cilt 1, 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 555-567, 816-839.
31. Kuran O. Sistemik Anatomi. 3. baskı, İstanbul, Filiz Kitabevi 1993: 403 416.
32. İlgi S, Gökşen Y, Sayek İ (editor). Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Temel Cerrahi. Cilt 1, 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 555-567, 816-839.
33. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (editors). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1997: 142-168.
34. Schwartz S, Shires GT, Spencer F. Colon, Principles of surgery USA 1994; 6: 1192 1278.
35. Romolo J. L. Embriology and Anatomy of the Colon. Schakelford's Surgery of the Alimentary Tract 1996; 4: 3-16.
36. Gökmen FG. Sistemik Anatomi. Tekrar Basım, İzmir, 2008; 493-506.
37. Frank H. Netter. Rektum Kanlanması. Netter's Atlas of human anatomy 2000; p 409-415.
38. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Moore Clinically Oriented Anatomy, Seventh Edition, 2014: Baltimore.

39. Ekem T.U. Kolorektal Adenokarsinomlar: Klinikopatolojik inceleme, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonları ilişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2006; 19–20.
40. J. Dahl ve J. K. Greenson, “Alimentary tract, Colon”, içinde Histology for Pathologists, 4. baskı, S. E. Mills, Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012, ss. 673–686.
41. T. Ayabe, T. Ashida, Y. Kohgo, ve T. Kono, “The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense”, Trends in Microbiology, c. 12, sayı 8. Trends Microbiol, ss. 394–398, 01-Ağu-2004.
42. J. R. Goldblum, “Large Bowel”, içinde Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 11. baskı, J. Rosai, Ed. Elsevier, 2017, ss. 648–687.
43. M. Osborn, G. van Lessen, K. Weber, G. Klöppel, ve M. Altmannsberger, “Differential diagnosis of gastrointestinal carcinomas by using monoclonal antibodies specific for individual keratin polypeptides”, Lab. Investig., c. 55, sayı 4, ss. 497–504, 1986.
44. Mills SE. Colon. Dahl J, Greenson JK.(editors). Histology for Pathologist. 3’th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 627-643.
45. Junquiera LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text&Atlas. Solakoğlu S, Aytekin Y (çeviren). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2006: 320-322.
46. Ovalle W.K, Nahiney P.C. Netter Temel Histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P(çeviren). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2009: 304-306.
47. Rosai J. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. Ninth ed. New York: Elsevier Inc, 2004; 776–855.
48. Junqueira JC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S. (çevirenler) s.291 İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006.
49. D. R. Halm ve S. T. Halm, “Secretagogue response of goblet cells and columnar cells in human colonic crypts”, Am. J. Physiol., c. 278, sayı 1 PART 1, Oca. 2000.
50. J. Dahl ve J. K. Greenson, “Alimentary tract, Colon”, içinde Histology for Pathologists, 4. baskı, S. E. Mills, Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012, ss. 673–686.
51. Kuran O. Sistemik Anatomi. 3. baskı, İstanbul, Filiz Kitabevi 1993: 403 416.
52. M. E. Rothenberg, A. Mishra, E. B. Brandt, ve S. P. Hogan, “Gastrointestinal eosinophils”, Immunological Reviews, c. 179, sayı 1. ss. 139–155, Şub-2001.
53. J. A. Boyce, “Mast cells: Beyond IgE”, J. Allergy Clin. Immunol., c. 111, sayı 1, ss. 24–32, Oca. 2003.
54. A. D. O’leary ve E. C. Sweeney, “Lymphoglandular complexes of the colon: structure and distribution”, Histopathology, c. 10, sayı 3, ss. 267–283, 1986.
55. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Erdal S.(Çeviren) s.788-789, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
56. Guyton A.C, Hall J.E. (editors) Gastrointestinal Fizyoloji. Dikmenoğlu NH (Çeviren).Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (Çeviren) s.718-763. 10. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001.
57. Çeşmecioğlu E. Kolon adenokarsinom olgularında CD95 ekspresyonu ile EGFR amplifikasyonunun prognostik önemi ve diğer mikrosatellit instabilitenin klinikopatolojik veriler ile karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Karadeniz teknik üniversitesi tıp fakültesi Patoloji Bölümü, Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2017; 2.4.
58. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology Incidence, Mortality, Survival and Risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009: 191-197.

59. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC, American Institute for Cancer Research, 2007: 1-20.
60. "TC. Sağlık Bakanlığı 2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri". [Çevrimiçi]. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-istatistikleri.html>. [Erişim: 20-Tem-2020].
61. M. Arnold, M. S. Sierra, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, ve F. Bray, "Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality", *Gut*, c. 66, sayı 4, ss. 683–691, Nis. 2017.
62. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli. Ankara; Güne Tıp Kitabevi. 2009; 797–875.
63. Aune D, Lau R, Chan DSM, et al Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):37-45. doi: 10.1093/annonc/mdr269. Epub 2011 May 26.
64. Glinghammar B, Rafter J. Colonic luminal contents induce cyclooxygenase 2 transcription in human colon carcinoma cells. *Gastroenterology* 2001; 120: 401-410.
65. Freudenheim JL, Graham S, Horvath PJ, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. Risks associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. *Cancer Research* 1990; 50: 3295-3300.
66. Odze R, Goldblum JR. Epithelial Neoplasms of Large Intestine. Redston M.(editor) *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 2nd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 597-637.
67. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Epithelial Neoplasms of the Colon. *Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text*. 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008; 898-1034.
68. Shirouzu K, Isomoto H, Morodomi T. Clinico pathologic characteristics of large bowel cancer developing after radiotherapy for uterine cervical cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1245-1249.
69. M. Taherian, S. Lotfollahzadeh, A. Daneshpajouhnejad, ve K. Arora, "Tubular Adenoma", içinde *StatPearls*[Internet], Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
70. Aykan NF. Kolon Kanseri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol Special Topics*, 2008; 1(3): 1–9.
71. Arao J, Sano Y, Fujii T, Kato S, Fu KI, Yoshino T, et al. Cyclooxygenase-2 Is overexpressed in serrated adenoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1319 – 1323.
72. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190: 679-683.
73. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 665 – 673.
74. S. Paggi, F. Radaelli, A. Repici, ve C. Hassan, "Advances in the removal of diminutive colorectal polyps", *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, c. 9, sayı 2, ss. 237–244, 2015.
75. D. J. Myers ve K. Arora, "Villous Adenoma", içinde *StatPearls*[Internet], Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
76. J. A. Gibson ve R. D. Odze, "Pathology of premalignant colorectal neoplasia", *Dig. Endosc.*, c. 28, sayı 3, ss. 312–323, Nis. 2016.

77. D. A. Lieberman vd., “Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals”, *Gastroenterology*, c. 147, sayı 2, ss. 351–358, 2014.
78. R. H. Lash, R. M. Genta, ve C. M. Schuler, “Sessile serrated adenomas: Prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients”, *J. Clin. Pathol.*, c. 63, sayı 8, ss. 681–686, Ağu. 2010.
79. G. Cekodhima, A. Cekodhima, A. Beqiri, M. Alimehmeti, ve G. Sulo, “Demographic and histopathological characteristics of colorectal polyps: A Descriptive study based on samples obtained from symptomatic patients”, *Zdr. Varst.*, c. 55, sayı 2, ss. 118–123, 2016.
80. A. Noffsinger, *Fenoglio-Preiser’s Gastrointestinal Pathology*, 4. baskı. Wolters Kluwer, 2017.
81. Çabuk FK, Doğusoy GB. Hamartomatoz Polipler. In: Doğusoy GB (ed) *Gastrointestinal patoloji*. 1. baskı. İzmir. O’tıp Kitabevi ve Yayıncılık, 2015: 332-357.
82. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, ve ark. *Temel Patoloji*. 8. baskı. İstanbul: Özgün Ofset, 2007:579-630.
83. Montgomery EA, Valtaggio L. *Gastrointestinal Traktüs mukozası biyopsilerinin yorumu*. 2. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 2.cilt. 2018:188-250.
84. Cooper HS. Intestinal Neoplasms. *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology*. In: Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE (eds). 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2015: 1519-84
85. C. P. E. Spoto, I. Gullo, F. Carneiro, ve E. A. Montgomery, “Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors : An algorithm for genetic testing”, *Semin. Diagn. Pathol.*, c. 35, sayı 3, ss. 170–183, 2018.
86. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, ve N. D. Theise, Ed., *WHO Clasification of Tumours of the Digestive System*, 5. baskı. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
87. Brosens LA, Van Hattem A, Hyllind LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenil polyposis. *Gut* 2007; 56: 965 967.
88. Akyıldız HA. Kolon ve Rektumun Maling Hastalıkları Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre AU, (editörler). *Genel cerrahi*, 1. Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2019: 715.
89. Watson P, Lynch H. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685.
90. H. Raskov, H. C. Pommergaard, J. Burcharth, ve J. Rosenberg, “Colorectal carcinogenesis-update and perspectives”, *World J. Gastroenterol.*, c. 20, sayı 48, ss. 18151–18164, Ara. 2014.
91. T. D. Kidambi, D. R. Kohli, N. J. Samadder, ve A. Singh, “Hereditary Polyposis Syndromes”, *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, c. 17, sayı 4, ss. 650–665, 2019.
92. Aretz, S., Uhlhaas, S., Goergens, H., et al. (2006). MUTYH-associated polyposis: Clinical findings and mutation spectrum in 31 patients. *Journal of Medical Genetics*, 43(9), 762-768.
93. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK. Tumours of the colon and rectum. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Digestive system tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 157–92.
94. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291–302.

95. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2005. p. 797-875.
96. M. S. Pino ve D. C. Chung, "The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer", *Gastroenterology*, c. 138, sayı 6, ss. 2059–2072, 2010.
97. A. Leslie, F. A. Carey, N. R. Pratt, ve R. J. C. Steele, "The colorectal adenoma-carcinoma sequence", *Br. J. Surg.*, c. 89, sayı 7, ss. 845–860, 2002.
98. M. Dobre, M. Comănescu, D. Arsene, C. Iosif, ve G. Bussolati, "K-ras gene mutation status in colorectal cancer: Comparative analysis of pyrosequencing and PCR-RFLP", *Rom. J. Morphol. Embryol.*, c. 54, sayı 3, ss. 567–574, 2013.
99. H. Raskov, H. C. Pommergaard, J. Burcharth, ve J. Rosenberg, "Colorectal carcinogenesis-update and perspectives", *World J. Gastroenterol.*, c. 20, sayı 48, ss. 18151–18164, Ara. 2014.
100. K. Pruitt ve C. J. Der, "Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis", *Cancer Letters*, c. 171, sayı 1. *Cancer Lett*, ss. 1–10, 28-Ağu 2001.
101. W. M. Grady, S. D. Markowitz, ve F. Hutchison, "The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening William", *Dig Dis Sci.*, c. 60, sayı 3, ss. 762–772, 2015.
102. Xin, H., Zhao, Z., Guo, S., Tian, R., Ma, L., Yang, Y., & diğerleri. (2025). *Targeting the JAK2-STAT3-UCHL3-ENO1 axis in TP53-mutant colorectal cancer*. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. [ScienceDirect](#).
103. Hickman E.S, M.C. Moroni. The role p53 and pRB in apoptosis and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 60-61.
104. Iacopetta B, F. Grieu. Microsatellite Instability of colorectal cancer. *Asia Pac Clin Oncol* 2010; 4: 260-269.
105. Greenhough A, Smartt HJM, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, et al. The COX-2/PGE2 pathway: Key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis*. 2009;30(3):377–86.
106. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*. 2000;105(11):1589–94.
107. Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The Use of Aspirin for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):365.
108. S. A. Pugh, B. Shinkins, A. Fuller, J. Mellor, D. Mant, ve J. N. Primrose, "Site and stage of colorectal cancer influence the likelihood and distribution of disease recurrence and postrecurrence survival data from the FACS randomized controlled trial", *Ann. Surg.*, c. 263, sayı 6, ss. 1143–1147, 2016.
109. Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S. F., & Wang, H. L. (2012). Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3), 153–173.
110. Remo, A. (2020). Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(3), 456-467.
111. Compton, Carolyn C. "Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features." *Modern Pathology*, vol. 16, no. 4, 2003, pp. 376–388.
112. Boedefeld, W. M. II, Bland, K. I., & Heslin, M. J. (2005). Recent insights into angiogenesis, apoptosis, invasion, and metastasis in colorectal carcinoma. *Current Opinion in Oncology*, 17(1), 25–31.

113. Wittekind, C., & Neid, M. (2005). Cancer invasion and metastasis. *Oncology*, 69(Suppl. 1), 14–16.
114. Turk, P. S., & Wanebo, H. J. (1993). Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer*, 71(S12), 4267–4277.
115. Kemeny, N. (1987). Role of chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma. *Seminars in Surgical Oncology*, 3(3), 190–214.
116. Kim, R., Yamaguchi, Y., & Toge, T. (2002). Adjuvant therapy for colorectal carcinoma. *Anticancer Research*, 22(4), 2413–2418.
117. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, Dubois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas 1994;107:1183-88..
118. Harpaz N, Saxena R: Gastrointestinal Tract, Large Intestine. In: Modern Surgical Pathology. Edited by Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. 1st. ed. Philadelphia: Saunders, 2003. pp. 749- 852.
119. Luo, J., Zha, S., Gage, W. R., Dunn, T. A., Hicks, J. L., Bennett, C. J., Ewing, C. M., Platz, E. A., Ferdinandusse, S., Wanders, R. J., Trent, J. M., Isaacs, W. B., & De Marzo, A. M. (2002). α -Methylacyl-CoA racemase: A new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Research*, 62(8), 2220–2226.
120. Marx, A., Simon, P., Simon, R., Mirlacher, M., Izbicki, J. R., Yekebas, E., Kaifi, J. T., Terracciano, L., & Sauter, G. (2008). AMACR expression in colorectal cancer is associated with left-sided tumor localization. *International Journal of Colorectal Disease*, 453(3), 243–248.
121. Da-Zhong Cao, Xi-Long Ou, Ting Yu, The association of p53 expression levels with clinicopathological features and prognosis of patients with colon cancer following surgery, March 27, 2017 Pages: 3538-3546
122. Keiji Matsuda, Tadahiko Masaki, Toshiaki Watanabe, Joji Kitayama, Hirokazu Nagawa, Tetsuichiro Muto, Yoichi Ajioka, Clinical Significance of MUC1 and MUC2 Mucin and p53 Protein Expression in Colorectal Carcinoma, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 30, Issue 2, February 2000, Pages 89–94,
123. Liu, Y., Yu, X., Zhao, J., Zhang, H., Zhai, Q., & Chen, W. (2022). The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression. *Trends in Food Science & Technology*, 123, 298–307.
124. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
125. Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (Eds.). (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system* (4th ed.). IARC
126. Hugén, N., van de Velde, C. J., de Wilt, J. H., & Nagtegaal, I. D. (2015). Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology*, 25(3), 651–657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt591>
127. Yamamoto, J., Kobayashi, H., Oikawa, H., & Ogawa, Y. (2018). Differences in clinicopathological characteristics and survival according to tumor location in stage II–III colon cancer. *Surgical Today*, 48(3), 278–285. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1624-7>
128. Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *The Lancet*, 383(9927), 1490–1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)
129. Rubin, M. A., Zhou, M., Dhanasekaran, S. M., Varambally, S., Barrette, T. R., Sanda, M. G., & Chinnaiyan, A. M. (2002). Alpha-methylacyl coenzyme A racemase as a tissue

- biomarker for prostate cancer. *JAMA*, 287(13), 1662–1670. <https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1662>
130. Luo, J., Zha, S., Gage, W. R., Dunn, T. A., Hicks, J. L., Bennett, C. J., ... & Isaacs, W. B. (2010). Alpha-methylacyl-CoA racemase: A new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Research*, 62(8), 2220–2226
 131. Li, L., Shen, Y., & Ouyang, Y. (2016). AMACR overexpression correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Pathology Research and Practice*, 212(7), 581–586. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.04.004>
 132. Levine, A. J. (2020). p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), 471–480. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0262-1>
 133. Baker, S. J., Markowitz, S., Fearon, E. R., Willson, J. K., & Vogelstein, B. (2005). Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science*, 249(4971), 912–915. <https://doi.org/10.1126/science.249.4971.912>
 134. Forgue-Lafitte, M. E., Fabiani, J. N., Tauber, J. P., & Marvaldi, J. L. (2007). MUC2 gene expression in colorectal carcinomas: Relationship to prognosis. *International Journal of Cancer*, 81(5), 537–543. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990531\)81:5<537::AID-IJC11>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990531)81:5<537::AID-IJC11>3.0.CO;2-S)
 135. Bartman, A. E., Sanderson, S. J., Ewing, S. L., Niehans, G. A., Wiehr, C. L., Evans, M. K., ... & Ho, S. B. (2010). Aberrant expression of MUC2 and MUC5AC mucin genes in colorectal polyps and cancer. *Cancer Research*, 57(15), 310–317..
 136. Chen, Y., Wang, J., & Xu, H. (2014). Clinical significance of AMACR expression in colorectal carcinoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*, 14, 345. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-345>
 137. Zhao, P., Zhang, Y., Wang, Y., & Sun, F. (2015). Age-dependent expression of AMACR and P53 in colorectal carcinoma. *Clinical Pathology*, 68(6), 487–493. <https://doi.org/10.1177/0009922815577509>
 138. Ogino, S., Nosho, K., Irahara, N., Meyerhardt, J. A., Baba, Y., Shima, K., ... & Giovannucci, E. L. (2011). Molecular pathologic epidemiology of colorectal cancer: An emerging transdisciplinary and interdisciplinary field. *Gut*, 60(3), 397–411. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.217182>