



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KARSİNOMALARDA DNA YANLIŞ EŞLEŞME
ONARIM GENLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YOLLA
ANALİZİ

Dr. Mümine GÖRMEZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2021



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KARSİNOMALARDA DNA YANLIŞ EŞLEŞME
ONARIM GENLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YOLLA
ANALİZİ

Dr. Mümine GÖRMEZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU

TOKAT
2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgilerini aktararak patoloji nosyonumun gelişmesinde büyük katkısı olan, her türlü desteği ve çalışma olanaklarını sağlayan, tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU'na, anlayış ve hoşgörüyle mesleki bilgilerini aktaran değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Akgül ARICI, Dr. Öğr. Üyesi Elif AKÇAY ve Dr. Öğr. Üyesi Faik Alev DERESoy'a, uzmanlık tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasının her aşamasında katkılarını esirgemeyen değerli istatistik hocam Dr. Öğr. Üyesi Osman DEMİR'e, tezimin laboratuvar aşamasında teknik desteğini sakınmayan laboratuvar sorumlumuz sevgili Ümran ERYİĞİT'e, beraber çalışmaktan her zaman büyük bir mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, güler yüzlerini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili laboratuvar görevlilerimiz, sevgili sekreterlerimiz ve sevgili bölüm personelimize, sevgi, hoşgörü ve özverisiyle hayatımın her anında elinden gelen bütün desteği vererek daima yanımda duran canım ablacığım Semiha GÖRMEZ'e, her zaman kendileri için değerli olduğumu hissettirerek maddi ve manevi her konuda yanımda olan canım aileme, anlayış, güler yüz ve içtenliğiyle engin akademik bilgilerini aktararak yoluma ışık tutan kıymetli hocam Prof. Dr. Osman CELBİŞ'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KOLOREKTAL KARSİNOMALARDA DNA YANLIŞ EŞLEŞME ONARIM GENLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YOLLA ANALİZİ*

Kolorektal kanserler (KRCa'lar) bugün için bildiğimiz üç farklı majör moleküler yolağın gelişmektedir. Bu yolağlardan biri olan mikrosatellit instabilite (MSI) yolağı, DNA yanlışı eşleşme tamir genlerinin (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) defektiyle karakterize olup tüm KRCa'ların yaklaşık %15'inden sorumludur. MSI gelişen KRCa'ların klinikopatolojik özellikleri, prognozu ve tedavisi mikrosatellit stabil tümörlerden farklıdır. MSI, serrated neoplazi yolağı ve Lynch sendromu olgularındaki kolorektal prekürsör lezyonlarda da tanımlanmıştır. Çalışmamızın amacı, kendi KRCa ve kolorektal polip olgularımızda DNA yanlışı eşleşme tamir (MMR) gen ekspresyonlarını immünohistokimyasal yolla analiz etmek ve KRCa olgularında gen ekspresyon durumlarının klinikopatolojik parametreler ile olası ilişkilerini ortaya çıkarmaktır.

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan toplam 75 KRCa olgusu ile 20 hiperplastik polip (HP), 20 serrated polip (SP), 20 düşük dereceli displazili adenomatöz polip (DDAP) ve 20 yüksek dereceli displazili adenomatöz polip (YDAP) olgusu çalışmaya dâhil edildi. Tümör dışı nedenlerle kolonoskopi yapılmış 15 olguya ait normal sınırlarda kolon mukoza örneği kontrol grubu (KG) olarak belirlendi. KRCa grubu kendi içinde gruplara ayrıldı. Buna göre; 15 olguluk desendan kolon nonmüsinöz adenokarsinoma (DKNMCa), 14 olguluk desendan kolon müsin depozisyonlu adenokarsinoma (DKMCa), 15 olguluk asendan kolon nonmüsinöz adenokarsinoma (AKNMCa), 15 olguluk asendan kolon müsin depozisyonlu adenokarsinoma (AKMCa) ve 16 olguluk neoadjuvan tedavi almış adenokarsinoma (ATCa) grupları oluşturuldu. Çalışma toplam 170 olgu üzerinde gerçekleştirildi. KRCa olgularının klinikopatolojik verileri patoloji rapor arşivimiz ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. KRCa olgularında standart olarak raporladığımız klinikopatolojik verilere ek olarak Crohn benzeri reaksiyon, müsinöz komponent yüzdesi ve taşlı yüzük hücre komponenti de değerlendirilerek analizlere alındı. Tüm KRCa ve polip olgularının arşivden elde edilen parafin blok ve boyalı preparatları tekrar gözden geçirildi. Seçilen bloklardan

hazırlanan kesitlere, tam otomatik immünohistokimya cihazında MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 immünohistokimyasal analizleri uygulandı. İstatistiksel analizde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, tek yönlü varyans analizi ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlı korelasyon $p < 0,05$ durumunda kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılım programı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

Genel KRCa grubunda erkek/kadın oranı 1,5, ortalama yaş 65,1 ve ortalama tümör çapı 49,1 mm olarak saptandı. KRCa grubumuzda MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 ekspresyon kayıpları sırasıyla %11,8, %9,6, %40,9 ve %33,9 oranlarında izlendi. MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 birlikte ekspresyon kayıpları sırasıyla %8,8 ve %31 oranlarında görüldü. MMR proteinlerinin büyük kısmı için (MSH2, MSH6, PMS2 ve MSH2/MSH6), sağ kolon müsinöz komponentli tümörlerde (AKMCA) en yüksek oranda ekspresyon kaybı (sırasıyla %35,7, %35,7, %66,7 ve %35,7) izlendi ($p < 0,05$). PMS2, MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı anlamlı şekilde daha sık sağ kolon tümörlerinde görüldü ($p < 0,05$). MSH6 ekspresyon kayıplı tümörler daha büyük ortalama çapa (64,4 mm'ye karşın 47 mm) sahipti ($p < 0,05$). PMS2 ve MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı gösteren tümörler düşük dereceli diferansiyasyon göstermeye daha eğilimli idi ($p < 0,05$). MMR ekspresyon kayıplı tümörlerde ekstrasellüler müsin, Crohn benzeri reaksiyon ve taşlı yüzük hücre komponenti içeren olguların oranı daha yüksekti. Tüm MMR proteinleri için ekspresyon kaybı, gruplar arasında anlamlı farka sahipti (hepsi için; $p < 0,05$). En yüksek MSH2, MSH6, PMS2, MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ekspresyon kayıpları AKMCA grubunda (sırasıyla; %35,7, %35,7, %66,7, %35,7 ve %66,7), en yüksek MLH1 ekspresyon kaybı ATCa grubunda (%60) görüldü. Polipler içinde en yüksek MSH2 ve MSH6 ekspresyon kaybı SP grubunda (her ikisi için de %10) izlenirken en yüksek MLH1, PMS2 ve MLH1/PMS2 ekspresyon kayıpları YDAP grubunda (sırasıyla; %15,8, %10 ve %5,9) saptandı. En yüksek MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı ise %5,6 ile SP ve YDAP gruplarında saptandı. Kontrol grubumuzda da ekspresyon kayıpları dikkat çekiciydi (MSH6, MLH1 ve PMS2 için sırasıyla; %6,7, %7,1, %9,1).

Çalışmamızın sonuçları genel olarak kolorektal neoplazmlarda MMR protein ekspresyon kaybı açısından literatürle uyumlu olmakla beraber bazı farklılıklar da

göstermekteydi. Öncelikli olarak, özellikle MLH1 ve PMS2 ekspresyon kaybı oranlarımız literatüre göre çok yüksek değerlerde idi. Sağ kolon müsinöz komponentli tümörlerde en yüksek oranda MMR protein ekspresyon kaybı görülürken, tümör çapı artışı, müsin içeriği, taşlı yüzük hücre komponenti ve Crohn benzeri reaksiyon daha sıklıkla MMR ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde sık saptanan bulgulardı. Buna karşın histolojik diferansiyasyon derecesinin, literatürün aksine, MMR kayıplı tümörlerimizde daha düşük dereceli olduğu görüldü. Serimizde polip gruplarındaki MMR ekspresyon kayıpları, literatürle uyumlu şekilde, genel olarak karsinomlara göre (özellikle sağ kolon müsinöz komponentli tümör grubu için geçerli) daha düşük oranlarda izlendi. Literatürdeki MSI-H tümörler ile ilişkili histopatolojik özelliklerin genel olarak bizim olgularımız için de geçerli olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca serimizde (kontrol grubu dâhil) MMR ekspresyon kayıplarının daha yüksek oranlarda olmasının teknik nedenlerden kaynaklandığı görülmektedir. Özellikle doku fiksasyonundaki daha iyi standardizasyonun literatürle daha tutarlı sonuçlar verebileceği anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: kolorektal karsinoma, polip, MSI, MMR protein ekspresyonu, immünohistokimya.

*Bu proje (2019/09) Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF DNA MISMATCH REPAIR GENES IN COLORECTAL CARCINOMAS*

Colorectal cancer/cancers (CRCa/CRCas) develop through three different major molecular pathways that we know today. One of these pathways, the microsatellite instability (MSI) pathway, is characterized by defects in DNA mismatch repair genes (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) and is responsible for approximately 15% of all CRCas. Clinicopathological features, prognosis and treatment of CRCas developing via by MSI are different from microsatellite stable tumors. MSI has also been described in serrated neoplasia pathway and colorectal precursor lesions in Lynch syndrome cases. The aim of our study was to analyze immunohistochemically DNA mismatch repair (MMR) gene expressions in our cases of CRCa and polpy and to reveal possible relationships between the gene expression statuses and clinicopathological parameters in CRCa cases.

From the archive of Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Pathology, 75 CRCas, 20 hyperplastic polyps (HP), 20 serrated polyps (SP), 20 low-grade dysplasia adenomatous polyps (LDAP), and 20 high-grade dysplasia adenomatous polyps (HDAP) cases were included in the study. Colonic mucosa samples within normal limits of 15 patients who underwent colonoscopy for non-tumor reasons was determined as the control group (CG). The CRCa group was divided into groups within itself. According to this; 15 cases of descending colon nonmucinous adenocarcinoma (DCNMCa), 14 cases of descending colon adenocarcinoma with mucin deposition (DCMCa), 15 cases of ascending colon nonmucinous adenocarcinoma (ACNMCa), 15 cases of ascending colon adenocarcinoma with mucin deposition (ACMCa), and 16 cases of neoadjuvant treated adenocarcinoma (ATCa)) groups were created. The study was carried out on a total of 170 cases. Clinicopathological data of CRCa cases were obtained from our pathology report archive and hospital automation system. In addition to the clinicopathological data we reported as standard in CRCa cases, Crohn's-like reaction, mucinous component percentage and signet ring cell component were also evaluated and included in the analysis. Paraffin blocks and stained preparations

obtained from the archive of all KRCa and polyp cases were reviewed. MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2 immunohistochemical analyzes were performed on the sections prepared from the selected blocks in a fully automatic immunohistochemistry device. Significance test of the difference between two means, one-way analysis of variance and chi-square tests were used in statistical analysis. Statistically significant correlation was accepted at $p < 0.05$. A ready-made statistical software program was used for the calculations (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

In the general CRCa group, the male/female ratio was 1.5, the mean age was 65.1 years, and the mean tumor diameter was 49.1 mm. In our CRCa group, MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2 expression losses were observed at the rates of 11.8%, 9.6%, 40.9% and 33.9%, respectively. Co-expression losses of MSH2/MSH6 and MLH1/PMS2 were seen at rates of 8.8% and 31%, respectively. For the majority of MMR proteins (MSH2, MSH6, PMS2 and MSH2/MSH6), the highest rates of expression losses in tumors with a right colon mucinous component (ACMCa) (35.7%, 35.7%, 66.7% and 35.7%, respectively) were observed ($p < 0.05$). Losses of PMS2, MSH2/MSH6 and MLH1/PMS2 expressions were seen significantly more frequently in right colon tumors ($p < 0.05$). Tumors with loss of MSH6 expression had a larger mean diameter (64.4 mm vs. 47 mm) ($p < 0.05$). Tumors showing loss of PMS2 and MLH1/PMS2 expression were more prone to low-grade differentiation ($p < 0.05$). The rates of cases with extracellular mucin, Crohn's-like reaction and signet ring cell component were higher in tumors with loss of MMR expression. The losses rates of all MMR expressions were significantly different between groups (for all; $p < 0.05$). The highest MSH2, MSH6, PMS2, MSH2/MSH6 and MLH1/PMS2 expression losses were in the ACMCa group (35.7%, 35.7%, 66.7%, 35.7% and 66.7%, respectively) while the highest MLH1 expression loss was seen in the ATCa group (60%). Among polyps, the highest losses of MSH2 and MSH6 expression were observed in the SP group (10% for both), while the highest expression losses of MLH1, PMS2 and MLH1/PMS2 were found in the HDAP group (15.8%, 10% and 5.9%, respectively). The highest loss of MSH2/MSH6 expression was found in the SP and HDAP groups with 5.6%. The expression losses were also remarkable in our control group (6.7%, 7.1%, 9.1% for MSH6, MLH1 and PMS2, respectively).

The results of our study were generally compatible with the literature in terms of loss of MMR protein expression in colorectal neoplasms, but also showed some differences. First of all, our rates of MLH1 and PMS2 expression losses were very high compared to the literature. The highest rate of loss of MMR protein expression was observed in right colon tumors with mucinous component, while increased tumor diameter, mucin content, signet ring cell component, and Crohn's-like reaction were observed in higher rates in tumors with MMR expression loss. On the other hand, the degree of histological differentiation was found to be lower in our tumors with MMR loss, contrary to the literature. In our series, MMR expression losses in polyp groups were generally lower than carcinomas (especially in the right colon tumors with mucinous component) consistent with the literature. We can say that the histopathological features associated with MSI-H tumors in the literature are generally valid for our cases as well. In addition, the higher rates of MMR expression losses in our series (including the control group) seem to be due to technical reasons. In particular, it is understood that better standardization of tissue fixation can yield more consistent results with the literature.

Key words: colorectal carcinoma, polyp, MSI, MMR protein expression, immunohistochemistry.

*This project (2019/09) was supported by the Scientific Research Projects Commission of Tokat Gaziosmanpaşa University.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
RESİMLER DİZİNİ.....	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
GRAFİKLER DİZİNİ	xviii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Anatomi.....	4
2.2. Arteriyel ve Venöz Dolaşım.....	6
2.3. Lenfatik drenaj	9
2.4. İnnervasyon	10
2.5. Embriyoloji	10
2.6. Histoloji.....	11
2.7. Kolon ve Rektumun Benign Epitelyal Tümörleri ve Prekürsörleri	13
2.7.1. Serrated Lezyonlar ve Polipler.....	13
2.7.2. Konvansiyonel Adenomalar ve Prekürsörü	20
2.7.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile İlişkili Displazi.....	29
2.8. Kolorektal Kanser ile İlişkili Sendromlar	30
2.8.1. Lynch Sendromu	31

2.8.2. Familyal Adenomatöz Polipozis ve Atenüe Familyal Adenomatöz Polipozis.....	39
2.8.3. Juvenil Polipozis Sendromu.....	42
2.8.4. Cowden Sendromu.....	43
2.8.5. Peutz-Jeghers Sendromu.....	43
2.8.6. Serrated Polipozis Sendromu.....	44
2.8.7. Herediter Mikst Polipozis Sendromu.....	45
2.8.8. Yapısal Uyumsuzluk Onarım Eksikliği Sendromu.....	46
2.8.9. Polimeraz Düzeltme ile İlişkili Polipozis.....	46
2.8.10. MUTYH ile İlişkili Polipozis.....	47
2.8.11. NTHL-1 ile İlişkili Polipozis.....	48
2.8.12. MSH3 ile İlişkili Polipozis.....	48
2.8.13. Familyal Kolorektal Kanser Tip X Sendromu.....	48
2.8.14. Cronkhite-Canada Sendromu.....	49
2.9. Kolorektal Karsinoma.....	49
2.9.1 Epidemiyoloji.....	49
2.9.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	50
2.9.3. Kolorektal Karsinogenez.....	52
2.9.4. Kolorektal Karsinomda Moleküler Sınıflandırma.....	62
2.9.5. Kolorektal Karsinogenezde Morfolojik Spektrum.....	65
2.9.6. Klinik Özellikler.....	68
2.9.7. Lokalizasyon.....	69
2.9.8. Makroskopik Özellikler.....	70
2.9.9. Mikroskopik Özellikler.....	71
2.9.10. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler.....	79
2.9.11. Metastaz Özellikleri.....	80

2.9.12. Kolon ve Rektum Karsinomunda TNM Evrelemesi.....	81
2.9.13. Prognoz, Prediktif Biyomarkerlar ve Tedavi	82
3.GEREÇ VE YÖNTEM	86
3.1. Olgu Seçimi ve Konvansiyonel Klinikopatolojik Parametreler.....	86
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme.....	88
3.3. İstatistiksel Analiz.....	90
4.BULGULAR.....	95
4.1. Karsinoma Olguları Klinikopatolojik ve İmmünohistokimyasal Özellikleri..	95
4.2. Tüm Grupların İmmünohistokimyasal Özellikleri.....	154
5.TARTIŞMA	174
6.SONUÇLAR	210
7.KAYNAKLAR	214

KISALTMALAR

AFAP:	Atenüe familyal adenomatöz polipozis
AKMCa:	Sağ (asendan) kolon müsin depozisyonlu adenokarsinoma
AKNMCa:	Sağ (asendan) kolon nonmüsinöz adenokarsinoma
ATCa:	Neoadjuvan tedavi almış adenokarsinoma
APC:	Adenomatöz polipozis koli
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CIN:	Kromozomal instabilite
CIMP:	CpG ada metilatör fenotip
CIMP-L:	CIMP-düşük (CIMP-low)
CIMP-H :	CIMP-yüksek (CIMP-high)
CMMRD:	Yapısal uyumsuzluk onarım eksikliği sendromu
CMS:	Konsensus Moleküler Alt Tip
COX-2:	Siklooksijenaz-2
CS:	Cerrahi sınır
DALM:	Displazi ile ilişkili lezyon veya kitle
DDAP:	Düşük dereceli displazili adenomatöz polip
DKMCa:	Sol (desendan) kolon müsin depozisyonlu adenokarsinoma
DKNMCa:	Sol (desendan) kolon nonmüsinöz adenokarsinoma
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
E.coli:	Escherichia coli
EGFR:	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
E/K:	Erkek/Kadın oranı
EPCAM:	Epitelyal hücre adezyon molekülü
FAP:	Familyal adenomatöz polipozis
GCHP:	Goblet hücre-zengin hiperplastik polip
GSK-3β:	Glikojen sentaz kinaz-3beta
H&E:	Hematoksilen-eozin
HNPCC:	Hereditör non-polipozis kolorektal kanser
HP:	Hiperplastik polip
IARC:	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
İBH:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İHK:	İmmünohistokimyasal
KG:	Kontrol grubu
KRCa:	Kolorektal kanser
LEF:	Lenfoid enhancer faktör
LOH:	Heterozigosite kaybı
LVI:	Lenfovasküler invazyon
MAP:	MUTYH ile ilişkili polipozis
mCEA:	Monoklonal karsinoemriyonik antijen
MiNEN:	Mikst nöroendokrin-nonnöroendokrin neoplazm
MLH1:	MutL homolog 1
MMR:	DNA yanlış eşleşme tamiri (mismatch repair)
MSH2:	MutS homolog 2
MSH6:	MutS homolog 6
MSI:	Mikrosatellit instabilite
MSI-H:	Mikrosatellit instabilite-yüksek (microsatellite instability-high)
MSI-L:	Mikrosatellit instabilite-düşük (microsatellite instability-low)
MSS:	Mikrosatellit stabil
MVHP:	Mikroveziküler tip hiperplastik polip
NAP:	NTHL-1 ile ilişkili polipozis
NOS:	Başka şekilde spesifiye edilemeyen
PCNA:	Prolifere hücre nükleer antijeni
PD1/PDL1:	Programlı ölüm-1/programlı ölüm ligandı-1
PGE2:	Prostaglandin E2
PMS2:	PMS1 homolog 2
PNİ:	Perinöral invazyon
Pol α:	Polimeraz alfa enzimi
POLD1:	Polimeraz delta-1 geni
Pol δ:	Polimeraz delta enzimi
POLE:	Polimeraz epsilon geni
Pol ϵ:	Polimeraz epsilon enzimi
PPAP:	Polimeraz düzeltme ile ilişkili polipozis
PTEN:	Fosfataz ve tensin homoloğu

PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
SP:	Serrated polip
SSA/P:	Sesil serrated adenoma/polip
SSL:	Sesil serrated lezyon
SSL-D:	Displazili sesil serrated lezyon
TCF:	T hücre faktörü
TGF-β:	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TGF-β-R2:	TGF- β tip 2 reseptör
TCGA:	Kanser Genom Atlası
TSA:	Traditional serrated adenoma
YDAP:	Yüksek dereceli displazili adenomatöz polip
5-FU:	5-Fluorourasil

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Kolorektal karsinoma olgularında MSI analiz sonuçlarına göre Lynch sendromu için izlenebilecek algoritma.....	39
Şekil 2: WNT sinyal yolağı aktivasyonu ve inaktivasyonu.....	54
Şekil 3: RAS sinyal yolağı.....	55
Şekil 4: Kolorektal kanserlerde moleküler sınıflandırma.....	63
Şekil 5: Adenoma-karsinoma sekansı.....	66
Şekil 6: Serrated neoplazi yolağı	68



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1: Kolon genel anatomik görünüm.....	4
Resim 2: Kolon arteriyel dolaşım.....	8
Resim 3: Kolon venöz dolaşım	9
Resim 4: Mikroveziküler tip hiperplastik polip mikroskopik görünüm.....	15
Resim 5: Goblet hücre-zengin hiperplastik polip mikroskopik görünüm	16
Resim 6: Sesil serrated lezyon mikroskopik görünüm.....	17
Resim 7: Displazili sesil serrated lezyon mikroskopik görünüm	19
Resim 8: Traditional serrated adenoma mikroskopik görünüm	20
Resim 9: Tubüler adenoma mikroskopik görünüm	24
Resim 10: Villöz adenoma mikroskopik görünüm.....	25
Resim 11: Tubülovillöz adenoma mikroskopik görünüm.....	26
Resim 12: Konvansiyonel adenokarsinoma mikroskopik görünüm.....	73
Resim 13: Müsinöz adenokarsinoma mikroskopik görünüm.....	75
Resim 14: Taşlı yüzük hücreli karsinoma mikroskopik görünüm.....	76
Resim 15: Polip olgularımızın mikroskopik görüntüleri.....	91
Resim 16: Adenokarsinoma olgularımızın mikroskopik görüntüleri.....	92
Resim 17: Polip olgularımızda DNA tamir genleri immünekspresyonları	93
Resim 18: Adenokarsinoma olgularımızda DNA tamir genleri immünekspresyonları	94

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Kolon-rektum benign epitelyal tümörleri ve prekürsörleri DSÖ 2019 sınıflandırması	13
Tablo 2: Kolorektal kanserler ile ilişkili sendromlar	31
Tablo 3: Revize Bethesda Kriterleri.....	35
Tablo 4: MMR protein immünekspresyonları ve gen mutasyonları arasındaki ilişki.	37
Tablo 5: Kolon ve rektum malign epitelyal tümörleri DSÖ 2019 Sınıflandırması... ..	72
Tablo 6: Kolon ve rektum karsinomları TNM evrelemesi (DSÖ 2019)	82
Tablo 7: Çalışma grupları ve olgu sayıları.	87
Tablo 8: Çalışmada kullanılan primer antikorların özellikleri	89
Tablo 9: Genel karsinoma grubu. Karsinoma gruplarına ve klinikopatolojik özelliklere göre olguların dağılımı	159
Tablo 10: DKNMCA grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı	160
Tablo 11: DKMCA grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı	161
Tablo 12: AKNMCA grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı	162
Tablo 13: AKMCA grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı	163
Tablo 14: ATCA grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı	164
Tablo 15: Karsinoma gruplarına göre klinikopatolojik verilerin analizi	165
Tablo 16: Karsinoma olguları DNA tamir genleri immünekspresyon durumu	166
Tablo 17: Karsinoma grupları DNA tamir genleri immünekspresyon durumu analizi	166
Tablo 18: MSH2 ekspresyon durumu-konvensiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	167
Tablo 19: MSH6 ekspresyonu-konvensiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	168

Tablo 20: MLH1 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	169
Tablo 21: PMS2 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	170
Tablo 22: MSH2/MSH6 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	171
Tablo 23: MLH1/PMS2 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi	172
Tablo 24: Çalışma grupları-immünekspresyon durumu analizi	173



GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 1: Genel karsinoma grubu cinsiyet dağılımı.....	95
Grafik 2: DKNMCA grubu cinsiyet dağılımı	96
Grafik 3: DKMCA grubu cinsiyet dağılımı	96
Grafik 4: AKNMCA grubu cinsiyet dağılımı	97
Grafik 5: AKMCA grubu cinsiyet dağılımı	97
Grafik 6: ATCA grubu cinsiyet dağılımı	98
Grafik 7: Genel karsinoma grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı	99
Grafik 8: Genel karsinoma grubu kategorize yaş-2'ye göre olguların dağılımı	99
Grafik 9: Karsinoma gruplarında ortalama yaş.....	100
Grafik 10: AKNMCA grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.....	100
Grafik 11: AKMCA grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı	101
Grafik 12: ATCA grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı	101
Grafik 13: DKMCA grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı	102
Grafik 14: DKNMCA grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.....	102
Grafik 15: DKMCA grubu kategorize yaş-2'ye göre olguların dağılımı	103
Grafik 16: DKNMCA grubu kategorize yaş-2'ye göre olguların dağılımı.....	103
Grafik 17: Genel karsinoma grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı	104
Grafik 18: Karsinoma gruplarında ortalama tümör çapı.....	105
Grafik 19: DKMCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı	105
Grafik 20: AKMCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı	106
Grafik 21: DKNMCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı	106
Grafik 22: AKNMCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı	107
Grafik 23: ATCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı	107
Grafik 24: Karsinoma olguları (<i>ATCa hariç</i>) histolojik diferansiyasyon derecesine göre olguların dağılımı.....	108
Grafik 25: Karsinoma grupları (<i>ATCa hariç</i>) histolojik diferansiyasyon derecesine göre olguların dağılımı.....	109
Grafik 26: DKMCA ve AKMCA grupları ekstrasellüler matriks komponentine göre olguların dağılımı	110

Grafik 27: Karsinoma olguları (<i>ATCa hariç</i>) taşlı yüzük hücre komponenti durumuna göre olguların dağılımı.....	111
Grafik 28: Karsinoma grupları (<i>ATCa hariç</i>) taşlı yüzük hücre komponenti durumuna göre olguların dağılımı.....	111
Grafik 29: Karsinoma olguları (<i>ATCa hariç</i>) Crohn benzeri reaksiyona göre olguların dağılımı.....	112
Grafik 30: Karsinoma grupları (<i>ATCa hariç</i>) Crohn benzeri reaksiyona göre olguların dağılımı.....	113
Grafik 31: Genel karsinoma grubu T evresine göre olguların dağılımı.....	114
Grafik 32: Karsinoma grupları T evresine göre olguların dağılımı.....	114
Grafik 33: Genel karsinoma grubu LVİ durumuna göre olguların dağılımı.....	115
Grafik 34: Karsinoma grupları LVİ durumuna göre olguların dağılımı.....	115
Grafik 35: Genel karsinoma grubu PNİ durumuna göre olguların dağılımı.....	116
Grafik 36: Karsinoma grupları PNİ durumuna göre olguların dağılımı	117
Grafik 37: Genel karsinoma grubu CS durumuna göre olguların dağılımı	117
Grafik 38: Karsinoma grupları CS durumuna göre olguların dağılımı.....	118
Grafik 39: Genel karsinoma grubu metastatik bölgesel lenf düğümü durumuna göre olguların dağılımı.....	119
Grafik 40: Karsinoma grupları metastatik bölgesel lenf düğümü durumuna göre olguların dağılımı.....	119
Grafik 41: Ortalama yaş-tümör lokasyonu	120
Grafik 42: Ortalama yaş-CS durumu.....	121
Grafik 43: Tümör lokasyonu-histolojik diferansiyasyon derecesi.....	121
Grafik 44: Tümör lokasyonu-Crohn benzeri reaksiyon durumu	122
Grafik 45: Histolojik diferansiyasyon derecesi-Crohn benzeri reaksiyon durumu	123
Grafik 46: Ekstrasellüler müsin komponent-ortalama tümör çapı.....	123
Grafik 47: Müsin komponenti durumu-kategorize tümör çapı.....	124
Grafik 48: Müsin komponenti durumu-histolojik diferansiyasyon derecesi	125
Grafik 49: Müsin komponenti-taşlı yüzük hücre komponenti durumu	125
Grafik 50: Tümör T evresi-histolojik diferansiyasyon derecesi	126
Grafik 51: Tümör T evresi-LVİ durumu.....	127
Grafik 52: Tümör T evresi-PNİ durumu.....	127

Grafik 53: Tümör T evresi-metastatik bölgesel lenf düğümü durumu	128
Grafik 54: LVİ-PNİ durumu	129
Grafik 55: LVİ-metastatik bölgesel lenf düğümü durumu	129
Grafik 56: PNİ-CS durumu.....	130
Grafik 57: PNİ-metastatik bölgesel lenf düğümü durumu.....	130
Grafik 58: Karsinoma grupları MSH2 ekspresyon kaybı	131
Grafik 59: Karsinoma grupları MSH6 ekspresyon kaybı	132
Grafik 60: Karsinoma grupları MLH1 ekspresyon kaybı.....	133
Grafik 61: Karsinoma grupları PMS2 ekspresyon kaybı.....	133
Grafik 62: Karsinoma grupları MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı	134
Grafik 63: Karsinoma grupları MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı.....	135
Grafik 64: MSH2 ekspresyonu-ekstrasellüler mûsin depozisyonu	136
Grafik 65: MSH2 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti	137
Grafik 66: MSH6 ekspresyonu-ekstrasellüler mûsin depozisyonu	139
Grafik 67: MSH6 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti	140
Grafik 68: MLH1 ekspresyonu-kategorize yaş-1	141
Grafik 69: PMS2 ekspresyonu-tümör lokasyonu.....	144
Grafik 70: PMS2 ekspresyonu-histolojik diferansiyasyon derecesi	145
Grafik 71: PMS2 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti	146
Grafik 72: MSH2/MSH6 ekspresyonu-tümör lokasyonu	147
Grafik 73: MSH2/MSH6 ekspresyonu-kategorize tümör çapı	148
Grafik 74: MSH2/MSH6 ekspresyonu-ekstrasellüler mûsin depozisyonu.....	149
Grafik 75: MSH2/MSH6 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti.....	149
Grafik 76: MLH1/PMS2 ekspresyonu-tümör lokasyonu.....	151
Grafik 77: MLH1/PMS2 ekspresyonu-histolojik diferansiyasyon derecesi	152
Grafik 78: Çalışma grupları MSH2 ekspresyon kaybı.....	154
Grafik 79: Çalışma grupları MSH6 ekspresyon kaybı.....	155
Grafik 80: Çalışma grupları MLH1 ekspresyon kaybı	156
Grafik 81: Çalışma grupları PMS2 ekspresyon kaybı	156
Grafik 82: Çalışma grupları MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı.....	157
Grafik 83: Çalışma grupları MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı	158

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2020 verilerine göre, kolorektal kanserler (KRCa'lar) dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanser, kanserler arasında en sık ikinci ölüm nedenidir. 2020 yılında dünyada 1,9 milyondan fazla yeni tanı KRCa vakası tespit edilmiş olup yaklaşık 935.000 ölüm gerçekleşmiştir (1). Globocan 2020 verilerine göre Türkiye'de en sık görülen üçüncü kanser KRCa olup 21.191 hasta KRCa tanısı almıştır (2). KRCa görülme sıklığı toplumlara göre değişmektedir (3). İnsidans ve mortalite erkekte daha fazladır (4). Yaş arttıkça kanser gelişim riski de artmaktadır. Özellikle 50 yaşından sonra KRCa gelişim riski belirgin derecede artmaktadır. KRCa'lar sporadik (%70), herediter (%5) veya ailesel (%25) olabilir (3).

Kolorektal karsinogenez, normal kolon epitelinin invaziv kansere dönüşümünde onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ile karakterize bir dizi genetik ve epigenetik değişikliklerin meydana geldiği çok basamaklı bir süreçtir. Genetik ve epigenetik değişiklikler, hücre metabolizma, diferansiyasyon, proliferasyon, hücre yaşamı ve apoptoz için gerekli olan sinyal iletiminde bozulmalar meydana getirerek kanser oluşumuna sebep olur (5). Kolorektal karsinogenez, genomik instabiliteye neden olan en az üç farklı majör moleküler yoldan gelişebilir (6). Bunlar içerisinde en sık kromozomal instabilite (CIN) yoluyla görülür. KRCa'ların %80-85'i kromozomal instabilite yoluyla gelişir (3). KRCa'ların yaklaşık %15'i ise mikrosatellit instabilite (MSI) yoluyla gelişir. KRCa'ların %12'sinde MSI, sporadik olarak gelişirken %3 olguda MMR genlerinde (MSH2, MSH6, MLH1 veya PMS2) germline mutasyon sonucu meydana gelir. MMR genlerinde germline mutasyonlar otozomal dominant kalıtım gösteren ve en sık herediter KRCa sendromu olan Lynch sendromuna neden olur (6).

Mikrosatellitler, tüm genom boyunca dağınık olarak yerleşimli 1-6 baz çiftinden oluşan, DNA'nın kodlayan ve kodlamayan bölgelerinde bulunan kısa tandem tekrarlardır ve insan genomunun yaklaşık %3'ünü oluşturur. Mikrosatellitler tekrar etme yapılarından dolayı replikasyon hatalarına yatkındır (7). Normalde bu hatalar DNA yanlış eşleşme tamiri (MMR) sistemi tarafından replikasyon esnasında tespit edilir ve onarılır. Bu tamir sistemi başlıca MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 proteinlerinden oluşur. MMR proteinlerinden birinin fonksiyon kaybı

mikrosatellitlerde replikasyon hatalarının birikmesine sebep olur ve kodlama bölgesinde mikrosatellit tekrarları içeren çok sayıda gende mutasyonlar birikir. Bu durum genetik instabilite ile sonuçlanır. Bu yolağa MSI yolağı denir. Sporadik MSI gelişen KRCa'larda genellikle MLH1 geninin promoter metilasyonu yoluyla epigenetik olarak inaktivasyonu söz konusudur. Lynch sendromunda ise MSH2, MSH6, MLH1 veya PMS2 genlerinin birinde germline mutasyon meydana gelir (8). MSI olan KRCa'ların klinikopatolojik özellikleri mikrosatellit stabil (MSS) tümörlerden farklıdır. MSI olan KRCa'lar daha sıklıkla sağ kolon yerleşimlidir ve histopatolojik olarak müsinöz komponent, taşlı yüzük hücre komponenti, medüller histoloji, az diferansiyasyon, tümörü infiltre eden lenfositler ve Crohn benzeri lenfositik reaksiyon ile ilişkilidir. MSI olan KRCa'ların prevalansı hastalık evreleri arasında farklıdır, evre 2-3'de (evre 2'de daha yaygın) %15, evre 4'de %4-5'tir (8). MSI olan tümörler evre 2 KRCa'larda daha yaygındır. Metastatik KRCa'lar arasında MSI varlığı nispeten daha azdır (9). Geleneksel klinikopatolojik evreleme hasta prognozunu öngörmede yararlıdır fakat KRCa'lar aynı patolojik evrede bile olsa prognoz ve tedaviye yanıtta anlamlı derecede farklılık gösterir. MSI-H (mikrosatellit instabilite-yüksek) özellikteki KRCa'lar kendine has klinik özelliklere ve MSS KRCa'lara göre özellikle erken evrelerde daha iyi bir prognoza sahiptir. MSI durumu KRCa'da tedaviyi öngörmede önemlidir. MSI, erken evre KRCa'larda 5-FU (5-fluorourasil) kemoterapi tedavisine dirençle ilişkili prediktif bir biyobelirteçtir (8). MSI varlığı immünoterapi için hasta seçimi açısından da önemlidir. MSI bulunan KRCa hastalarında PD1/PDL1 (programlı ölüm-1/programlı ölüm ligandı-1) inhibitörlerine terapötik yanıtın iyi olduğu bildirilmiştir (10). Bu sebeple kolorektal karsinogenezin moleküler mekanizmasının anlaşılması, MSI durumunun bilinmesi KRCa'nın prognozunu ve tedaviye yanıtını öngörmede ve de tedavi seçiminde önemlidir (5). MSI bulunan KRCa'ların prekürsör lezyonlarında MSI durumu daha az tanımlanmıştır (11). Lynch sendromlu hastalarda adenomlarda MSI varlığının araştırılmasının Lynch sendromu tanısında yönlendirici olabileceği belirtilmektedir (12). Serrated neoplazi yolağında MLH1 promoter metilasyonu SSL-D'lerin %75'inde lezyonun oluşması için kritik bir basamaktır (10).

Çalışmamızda, günlük rutinimizde çok önemli bir paya sahip olan kolorektal neoplazi spektrumunu immünohistokimyasal (İHK) yolla MMR ekspresyonları

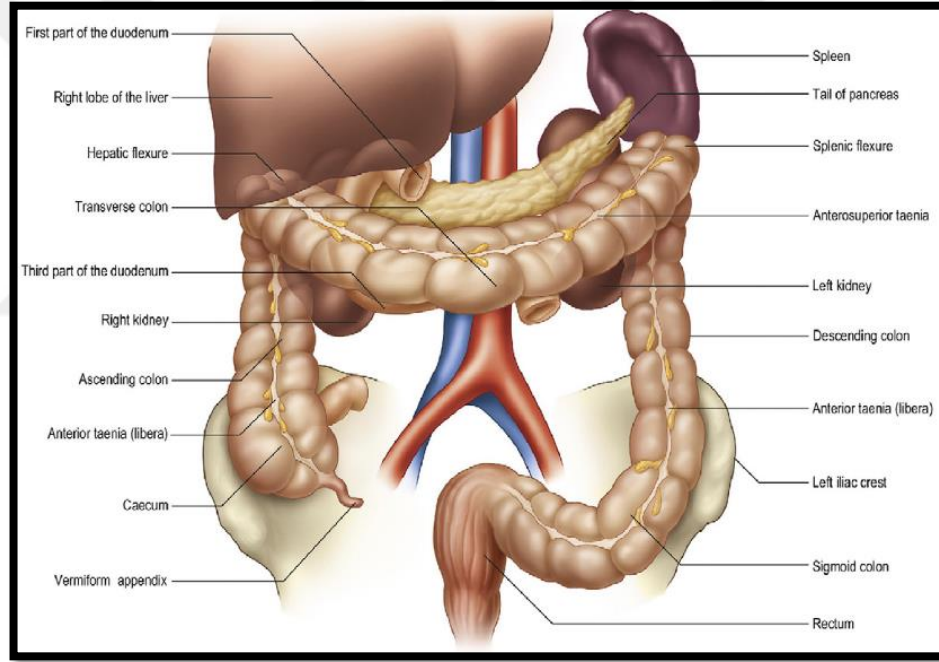
açısından değerlendirmeyi, öncelikli olarak kolorektal karsinomlardaki MMR ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler temelindeki olası değişimlerini analiz etmeyi ve prekürsör lezyonlar ile malign tümörler arasındaki olası farklılıkları saptamayı hedefledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Sindirim kanalının ileoçekal valften anüse kadar olan bölümünü kalın bağırsak oluşturmaktadır. Kolon çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır (Resim 1). Çekum serozasında apendiks vermiformis, rektum devamlılığında anal kanal bulunmaktadır. Kalın bağırsak 130-150 cm uzunluğundadır ve çapı kalın bağırsak segmentine göre 2-8 cm arasında değişmektedir. Terminal ileum ve kolon, sfinkter görevi gören ve kolon içeriğinin reflüsüne engel olan ileoçekal valf ile birbirinden ayrılmaktadır (13, 14).



Resim 1: Kolon genel anatomik görünüm. (14)

Kalın bağırsak ince bağırsaktan farklıdır. Kalın bağırsak daha geniş çapa sahiptir ve daha kısadır. Kalın bağırsakta ince bağırsaktan farklı olarak tenya coli (taenia coli), haustra coli ve appendices epiploicae yapıları bulunmaktadır. Rektum, anal kanal, apendiks vermiformis hariç kalın barsağın dış yüzünde longitudinal kas liflerinin üç yerde yoğunlaşmasıyla oluşan tenya coli bulunur. Yerleşim yerine göre taenia libera, taenia mesocolica ve taenia omentalis olarak isimlendirilir. Her üç tenya da apendiks vermiformisin çekum ile birleştiği yerden başlar. Sigmoid kolonda

tenya sayısı ikiye düşer. Tenya kolilerin varlığının neticesi olarak kolonda haustra coli diye isimlendirilen boğumlar bulunmaktadır. Haustra coli yapılarını birbirinden ayıran kolon mukozal katlantıları plica semilunaris olarak isimlendirilir. Appendices epiploicae (omentales), kolon dış yüzünde peritonla örtülü 0.5-1 cm çaplı yağ lobülleridir. Appendices epiploicae en çok transvers kolonda bulunur. Apendiks vermiformis, çekum ve rektumda bulunmaz. İnce bağırsak duodenum hariç hareketlidir, kalın bağırsak çıkan kolon, inen kolon ve rektum hariç hareketlidir. İnce bağırsak mukozasında bulunan plicae circulares adlı katlantılar kalın bağırsakta yoktur. Villi intestinales ince bağırsak mukozasında görülür, kalın bağırsakta bulunmaz (13).

Kalın bağırsak periton içinde ve retroperitoneal alanda çok sayıda organla komşuluk halindedir. Kalın bağırsak, karın boşluğu içinde sağ iliak fossadan başlar, karın boşluğu sağ kenarı boyunca yukarıya doğru çıkar ve karaciğerin altına kadar gelir. Hepatik fleksura (flexura coli dextra) olarak adlandırılan bir büküm yaparak kıvrılır. Aşağıya ve öne bakan konveksiteyle yatay olarak sola doğru ilerler. Dalağın altında splenik fleksurayı (flexura coli sinistra) yaparak kıvrılır ve karın boşluğunun sol kenarı boyunca sol iliak fossaya kadar aşağıya doğru iner, burada pelvise doğru S harfi şeklinde kıvrım yapar. Sakrumun ön yüzü ile komşuluk yaptığı pelvis boşluğu içerisinde os coccygis'in 2-3 cm önünde anüsle sonlanır (13).

Çekum, ileoçekal valfin distalinde kalan, kolonun kese şeklindeki başlangıç kısmıdır. Sağ iliak fossada yerleşim gösterir. Kolonun en geniş bölümü olup 5-7 cm uzunluğundadır (14). Çapı 7,5 cm'dir. Çekum arkada muscularis iliacus ile muscularis psoas major üzerine oturmaktadır. Burada recessus retrocaecalis denilen bir çıkmazı şekillendirir. Bu çıkmazda apendiks vermiformis oturur. Çekum intraperitoneal yerleşimlidir fakat mezenteri yoktur (13).

Çıkan kolon, çekumun üst kenarından başlayarak karın boşluğunun sağında yukarıya ve arkaya doğru yükselerek karaciğerin alt yüzüne gelir. Karaciğerin sağ lobunun alt yüzünde hepatik fleksurayı (flexura coli dextra) yaparak sola kıvrılır ve transvers kolonla devam eder. Çıkan kolon 15 cm uzunluğundadır (14). Çapı 5-6 cm'dir (13). Çekumdan çapı daha dardır. Çıkan kolon retroperitoneal bir organdır. Ön ve yan yüzlerini periton örterken arka yüzünde periton bulunmaz (14).

Transvers kolon, karaciğerin sağ lobunun altında hepatik fleksuradan başlayarak sola doğru uzanır ve dalağın alt yüzüne gelerek splenik fleksurayı (flexura coli sinistra) oluşturur. Transvers kolon 45 cm uzunluğundadır (14). Çapı 4 cm'dir. Transvers kolon intraperitoneal yerleşimlidir. Mezenteri vardır (13).

İnen kolon, splenik fleksuradan başlayarak sol crista iliaca'ya kadar aşağı doğru uzanır. İnen kolon retroperitoneal yerleşimlidir. Ön ve yan yüzlerinde periton bulunurken arka yüzü peritonsuzdur. Çapı 3 cm'dir ve 20-25 cm uzunluğundadır. İnen kolon çıkan kolondan daha derin planda bulunur (13).

Sigmoid kolon, inen kolonun sol crista iliaca seviyesinde pelvise doğru kıvrılmasıyla başlar. Sigmoid kolon sakrumun ön yüzünde S3 seviyesinde rektum ile devam eder. S harfi şeklinde kıvrım gösteren sigmoid kolonun çapı 5-6 cm, uzunluğu 30-40 cm'dir. Sigmoid kolon intraperitoneal yerleşimlidir ve mezenteri vardır (13).

Rektum, kalın barsağın anal kanaldan önceki bölümüdür. S3 vertebra seviyesinde başlayıp sakrum ön yüzündeki eğriliği takip ederek os coccygis'in 3-4 cm aşağısında anüs ile sonlanır (13). Uzunluğu 10-14 cm'dir. Rektum pelvik diyaframı geçtikten sonra anal kanal olarak devam eder. Pelvis diyaframın hemen üstünde yer alan alt kısmının genişlemesiyle ampulla rekti şekillenir. Rektumun proksimal 1/3'lük bölümünde ön ve yan yüzler periton ile örtülüyken, orta 1/3'lük bölümünde sadece ön duvar periton ile örtülüdür. Distal 1/3'lük kısmı tamamen peritonsuzdur. Diğer kolon segmentlerinde bulunan haustra coli, appendices epiploicae, taenia coli, mezenter rektumda bulunmaz. Periton erkekte rektum ön yüzden mesaneye geçerek excavatio rectovesicalis'i, kadınlarda ise rektum ön yüzden uterusu geçerek excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) adı verilen çıkmazı oluşturur. Rektumun peritonsuz yüzeylerinde perirektal yağ dokusu ve bu yağ dokuyu çevreleyen fasya bulunur. Bu yapıya mezorektal fasya denir ve intakt olması rektum kanseri cerrahisinde önemlidir (15).

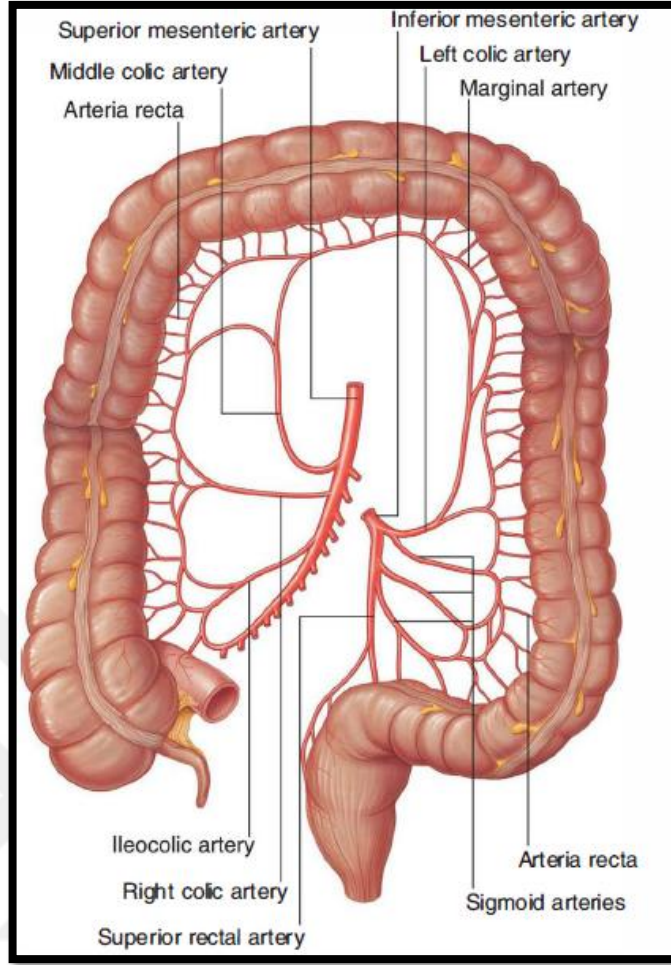
Anal kanal, pelvik diyaframdan başlar, anal sınırdan biter. Anal kanal 4-5 cm uzunluğundadır. Tamamen peritonsuzdur (15).

2.2. Arteriyel ve Venöz Dolaşım

Kolon, rektum ve anal kanalın kanlanması temel olarak süperior mezenterik arterin dalları (a. ileokolika, a. kolika dekstra, a. kolika media), inferior mezenterik

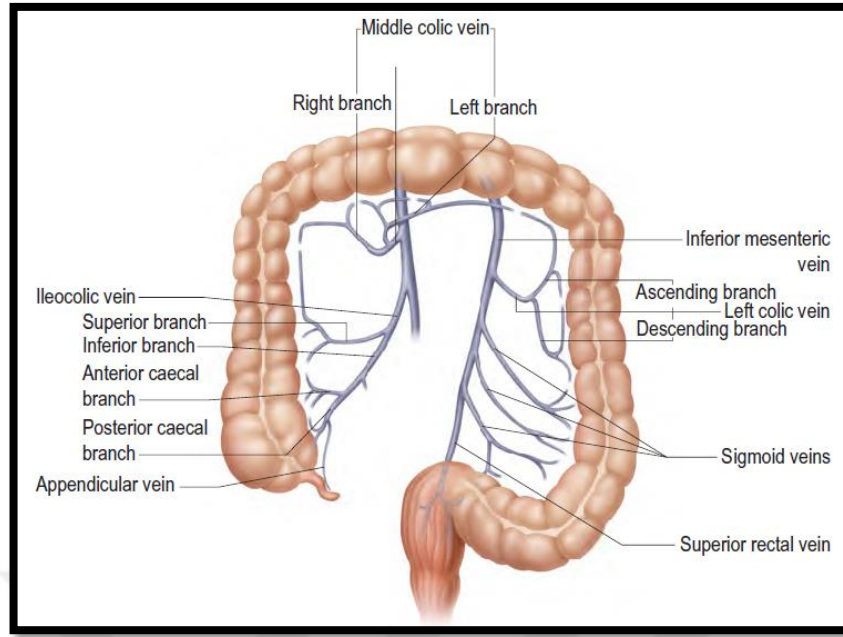
arterin dalları (a. kolika sinistra, a. sigmoidea, a. rektalis süperior), internal iliak arterin dalları (a. rektalis media ve a. pudenda interna'dan ayrılan a. rektalis inferior) ile sağlanır. Çekum, apendiks vermiformis, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun 2/3 proksimalinin arteriyel dolaşımını süperior mezenterik arterin dalları sağlar. Transvers kolonun distal 1/3'ü, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolonun arteriyel dolaşımını inferior mezenterik arter sağlar. Rektum ve anal kanalı inferior mezenterik arter ve internal iliak arter besler (14, 15).

Süperior mezenterik arterin a. ileokolika dalı çekum ve apendiks vermiformisi besler. Çıkan kolon a. kolika dekstra ve a. ileokolikadan beslenir. Transvers kolonu besleyen esas arter a. kolika media'dır fakat transvers kolonun sağ ucu a. kolika dekstra, sol ucu a. kolika sinistradan dallar alır. İnen kolonun beslenmesi inferior mezenterik arterin dalları tarafından sağlanır. İnen kolonun büyük bölümü a. kolika sinistradan, kalan kısmı a. sigmoidea'dan kanlanır. Sigmoid kolon a. sigmoidea tarafından kanlanır. Rektumu besleyen ana arter a. rektalis superiorudur. A. rektalis media ve a. rektalis inferior da rektuma dallar verir. Anal kanalın dolaşımını a. rektalis superior, a. rektalis media ve a. rektalis inferior sağlar. İleoçekal bölgeden rektumun başlangıcına kadar süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter dalları arasında anastomozlar (a. marginalis) bulunur (14-16) (Resim 2).



Resim 2: Kolon arteryel dolaşım. (16)

Kolonun venöz drenajı arterlere paralel olarak seyreder. V. ileokolika, v. kolika dekstra ve v. kolika media süperior mezenterik ven yoluyla portal vene, v. kolika sinistra, v. sigmoidea, v. rektalis süperior inferior mezenterik ven yoluyla önce splenik vene sonra portal vene drene olur. V. rektalis media v. iliaka internaya, v. rektalis inferior v. pudenda interna üzerinden v. iliaka internaya dökülür. V. rektalis süperior portal venöz sisteme, v. rektalis media ve v. rektalis inferior kaval sisteme döküldüğünden rektum ve anal kanalda önemli bir portakaval anastomoz oluşur. Anal kanal venöz pleksuslardan zengindir (13-15, 17) (Resim 3).



Resim 3: Kolon venöz dolaşım. (17)

2.3. Lenfatik drenaj

Kolonu drene eden lenfatik kanallar kolonu besleyen arterleri takip eder. Lenf düğümleri dört farklı grup halinde bulunmaktadır. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenf kanalları ilk olarak epikolik lenf nodlarına boşalır. Epikolik lenf nodları, kolon duvarının hemen yanında bulunur. Parakolik lenf nodları, çıkan ve inen kolonun medial kenarı ile transvers ve sigmoid kolonun mezenterik kenarı (marjinal arter) boyunca bulunmaktadır. Parakolik lenf nodları, epikolik lenf nodlarından hatta kolon duvarından doğrudan, afferent damarlar alır. Parakolik lenf nodlarından efferent damarlar intermedier lenf nodlarına drene olur. İntermedier lenf nodları, superior mezenterik arterin majör dallar (a. ileokolika, a. kolika dekstra, a. kolika media) ve inferior mezenterik arterin majör dalları (a. kolika sinistra ve a. sigmoidea) boyunca bulunur. İntermedier lenf nodlarından efferent damarlar aorta yakın (süperior ve inferior mezenterik arter köküne yakın) prinsipal lenf nodlarına drene olur. Daha sonra sisterna şiliye drenaj gerçekleşir (14).

Rektumun da lenfatik drenajı epikolik, parakolik, intermedier ve prinsipal lenf nodlarıdır. Rektumun proksimal 2/3'ünün lenf drenajının çoğu başlıca inferior mezenterik arter kökü çevresindeki lenf düğümlerinedir. Rektumunun distal 1/3'ü inferior mezenterik lenf nodlarına ve bilateral internal iliak lenf nodlarına drene olur.

Anal kanalda dentat çizginin distali bilateral süperfisyel inguinal lenf nodlarına, dentat çizginin proksimali başlıca bilateral internal iliak lenf nodlarına, çok sınırlı olarak da posterior abdominal duvardaki preaortik ve inferior mezenterik lenf nodlarına drene olur (15).

2.4. İnnervasyon

Kolon ve pelvik taban kaslarının innervasyonu, intrinsik sinirler (enterik sinir sistemi) ve ekstrasik sinirler (parasempatik, sempatik ve somatik sinirler) ile olmaktadır. Enterik sinir sistemi miyenterik plexus (Auerbach) ve submukozal plexusdan (Meissner) oluşmaktadır. Auerbach plexus motor fonksiyonları düzenler. Meissner plexus ise sekretuar kontrolde önemlidir. Santral sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla enterik sinir sistemi fonksiyonlarını düzenlemektedir. Sempatik sinirler kolon sekresyonu ve peristaltizmini inhibe ederken parasempatik sinirler kolon sekresyonu ve peristaltizmini stimüle eder. Sol fleksuraya kadar olan kolon proksimalinin parasempatik innervasyonu n. vagus ile sağlanır, distal kolonun parasempatik innervasyonu ise sakral plexuslar (S2-4) ile gerçekleşir. Kolonun sempatik innervasyonu, süperior-inferior mezenterik ve hipogastrik sinirler ile gerçekleşmektedir. Somatik pudendal sinir, pelvis taban kaslarını ve eksternal anal sfinkteri innerve eder (13, 18).

2.5. Embriyoloji

Embriyogenez sürecinde endodermin bir bölümü, primitif barsağı oluşturmak üzere embriyonun içinde kalır. Primitif bağırsak, embriyonun sefalik kısmında önbağırsak (foregut), kaudal kısmında sonbağırsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan bir tüp oluşturur. Ortabağırsak (midgut) bu tüpün orta kısmını oluşturmaktadır (19).

Beş haftalık embriyoda karın arka duvarına kısa bir mezenterle asılı durumda olan orta barsağın ve mezenterinin hızla uzaması sonucu primer bağırsak halkası oluşur. Halkanın sefalik kolundan duodenumun distal parçası, jejunum ve ileumun bir kısmı gelişirken kaudal kolundan distal ileum, çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 proksimal kısmı meydana gelir. Primer bağırsak halkasının gelişimi, sonrasında barsağın hızla uzaması ve aynı süreçte karaciğer hacminin de artması sonucu bağırsakların tamamı karın boşluğuna sığamaz hale gelir. Bu yüzden

bağırsak halkaları 6. haftada geçici süreliğine umbilikal kord içindeki ekstraembriyonik boşlukta yer alır ve bu durum fizyolojik umbilikal herniasyon olarak adlandırılır. Primitif bağırsak halkası bir taraftan boyca uzarken diğer taraftan süperior mezenterik arter eksenini etrafında saatin aksi yönünde 270 derece döner. Orta barsağın ilk 90 derecelik rotasyonu herniasyon döneminde meydana gelirken geri kalan 180 derecelik rotasyonu bağırsakların karın boşluğuna geri dönüşü sırasında meydana gelir (19).

10. haftadan itibaren bağırsak halkaları karın içine geri dönmeye başlar. Karın içine önce dönen jejunumun proksimal parçası karın içinde sol tarafa yerleşir. Bağırsakların geri kalanı karın içine birbirinden daha sağa yerleşecek şekilde geri döner. Karın boşluğuna en son dönen bağırsak parçası çekal tomurcuktur. Çekum önce bir müddet karaciğerin sağ lobunun altında yani sağ üst kadranda yer alır. Daha sonra çekumun sağ iliak fossaya inmesiyle çıkan kolon ve hepatik fleksura da karın boşluğunun sağ tarafına yerleşir. Bu esnada çekal tomurcuğun distal ucunda oluşan dar divertiküle primitif apendiks adı verilmektedir (19).

Transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın proksimal 2/3'ü sonbağırsaktan gelişmekteyken anal kanalın distal 1/3'ü proktodeumun çevresindeki ektodermden gelişir (19).

2.6. Histoloji

Tüm kolon; tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza/adventisya olmak üzere dört kısımdan oluşmaktadır (20).

Tunika mukoza: Epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır. Kolonda absorpsiyon yüzeyini artırıcı özelleşmelere gerek olmadığından plika sirkularis ve villus bulunmaz. Yüzeyde plika ve villus bulunmaması lümeneye düzgün bir görünüm verir (20).

Epitel tabakası: Yüzey epitel tek katlı prizmatik epitel olan enterositler ve goblet hücrelerinden oluşur. Goblet hücre sayısı ince bağırsaktakine kıyasla daha fazladır. Elektron mikroskopik olarak enterositlerin yüzeyinde mikrovillus bulunsa da çizgili kenar bulunmaz. Kolonda yüzey epitelinde ve kript epitelinde yer alan goblet hücre sayısı çekumdan rektuma doğru artmaktadır. Goblet hücreleri mukus

üretir. Müsin gaytanın mekanik etkisinden korunmayı ve kayganlık sağlayarak gaytanın kolayca atılmasını ve ilerlemesini sağlar (20).

Lamina propria: Epitelin altında bulunan lamina propria sıkıca biraraya gelmiş düz seyirli uzun tubüler bezlerle doludur. Lieberkühn kriptaları olarak da bilinen bu bezlerin epiteli enterositleri, goblet hücrelerini, enteroendokrin hücreleri, M hücrelerini ve kök hücreleri içerir. Kriptlerdeki goblet hücre sayısı ince bağırsakta görülenden daha fazladır. Goblet hücreleri kolon sonlarına doğru epitelin hemen hemen tamamını kaplar. Lamina propriada epitelin bazal laminası ve küçük kan damarları arasında kollajen liflerden ve proteoglikanlardan zengin kolajen tabaka bulunur. Lamina propria lenfoid hücrelerden zengindir. Bu durum mikroorganizmadan zengin bağırsak içeriğine karşı vücut savunmasında önemlidir (20).

Muskularis mukoza: Lamina propria ile submukoza arasında sirküler ve longitudinal seyirli kas liflerinden oluşur (20).

Submukoza: Oldukça yoğun bir bağ dokusu tabakasıdır. Damar ve sinirden zengindir. Meissner sinir pleksusu submukozada bulunur (20).

Tunika muskularis: İçte sirküler dışta longitudinal seyirli kas liflerinden oluşan kalın bir tabakadır. İki kas tabakası arasında Auerbach sinir pleksusu bulunmaktadır. Kolonda dış longitudinal tabaka tenya coli denilen üç paralel longitudinal bantı oluşturur. Tenya coli rektum, anal kanal ve apendikte bulunmaz. Tenya kolinin izlenmediği bombeleşmiş kolon alanlarına haustra coli denir (20).

Tunika seroza/adventisya: Kolonun peritonlu yüzeylerinde seroza, peritonsuz yüzeylerinde adventisya bulunur. Seroza tek katlı kübik veya yassılaştırmış mezotel hücresi ile döşeli periton ve fibroelastik dokudan oluşur. Kolonun peritonsuz yüzeylerinde seroza bulunmaz (20).

Apendiks bir ucu kapalı kör bağırsak segmentidir. Histolojik katmanları kolondakine benzerdir. Enine kesitte lümeni üçgen benzeri şekilde izlenir. Lümeninde dökülmüş mukoza hücreleri ve gayta kalıntısı görülür. Yüzey epiteli ve kript epiteli az miktarda goblet hücresi içerir. Lamina propria ve submukoza lenfoid folliküller ve lenfoid hücrelerden zengindir (20).

Anal kanal kolorektal zon, anal transizyonel zon ve skuamöz zon olmak üzere üç bölümden oluşur. Kolorektal zonun epiteli rektum epiteli gibidir. Anal

transizyonel zonda yer yer tek katlı prizmatik epitel, yer yer çok katlı skuamöz epitel görülür. Skuamöz zonda perianal deriyle devam eden çok katlı skuamöz epitel görülür (20).

2.7. Kolon ve Rektumun Benign Epitelyal Tümörleri ve Prekürsörleri

Kolon ve rektumun benign epitelyal tümörleri ve prekürsörlerinin DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 2019 sınıflandırması şöyledir (Tablo 1);

Tablo 1: Kolon-rektum benign epitelyal tümörleri ve prekürsörleri DSÖ 2019 sınıflandırması.
(10)

<u>Kolon ve rektumun benign epitelyal tümörleri ve prekürsörleri</u>
-Serrated displazi, düşük dereceli -Serrated displazi, yüksek dereceli -Hiperplastik polip, mikroveziküler tip -Hiperplastik polip, goblet hücreli
-Adenomatöz polip, düşük dereceli displazili -Adenomatöz polip, yüksek dereceli displazili -Tubüler adenom, düşük dereceli displazili -Tubüler adenom, yüksek dereceli displazili -Villöz adenom, düşük dereceli displazili -Villöz adenom, yüksek dereceli displazili -Tubülovillöz adenom, düşük dereceli displazili -Tubülovillöz adenom, yüksek dereceli displazili -Advanced adenom
-Glandüler intraepitelyal neoplazi, düşük dereceli displazili -Glandüler intraepitelyal neoplazi, yüksek dereceli displazili

2.7.1. Serrated Lezyonlar ve Polipler

Kolorektal serrated lezyon ve polipler hiperplastik polip (HP), sesil serrated lezyon (SSL), displazili sesil serrated lezyon (SSL-D), traditional serrated adenom (TSA) ve sınıflandırılmayan serrated adenomdan oluşmaktadır (10).

Hiperplastik Polip

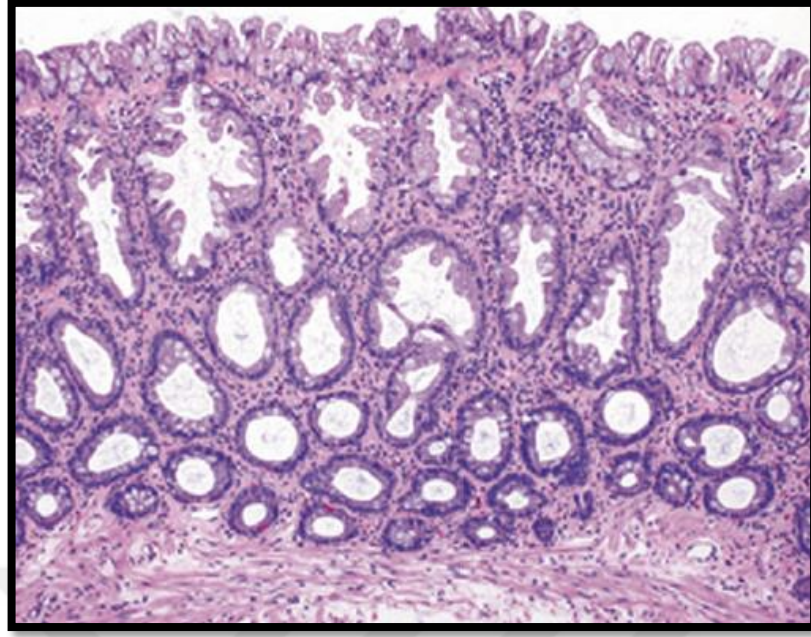
En sık tipdir. Tüm serrated poliplerin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. %70-80'i distal kolon yerleşimlidir (21). Distal kolon yerleşimli HP'ler genellikle 5

mm'den küçük mukozal elevasyonlar olarak görünür. Proksimal kolon yerleşimli HP'ler ise soluk, irregüler sınırlı sesil veya düz lezyonlardır. Küçük boyutlu, distal kolon yerleşimli HP'ler malignite potansiyeli taşımamaktadır (10).

HP tanısı SSL'nin yapısal kriterlerini karşılamayan, iyi oryante bir kesitte dışlama yolu ile yapılır. Biyopsinin oryantasyonu, SSL'nin karakteristik özelliklerinin başlıca kriptlerin daha derin kısımlarında görülmesi sebebiyle önemlidir. HP'nin, mikroveziküler tip hiperplastik polip (MVHP) ve goblet hücre-zengin hiperplastik polip (GCHP) olmak üzere iki varyantı bulunur. Geçmiş senelerde HP'nin üçüncü varyantı olduğu düşünülen müsin fakir tip hiperplastik poliplerin artık farklı bir tip olmadığı düşünülmektedir. Bu lezyonların hasarlı MVHP'lerdeki rejeneratif değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (21).

Mikroveziküler Tip Hiperplastik Polip

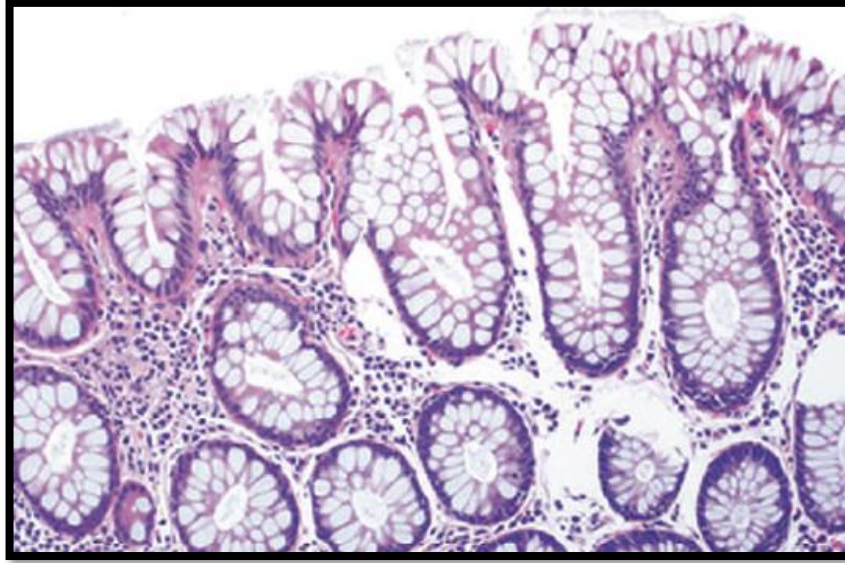
MVHP'ler sıklıkla distal kolonda yerleşimli sesil poliplerdir. Endoskopide küçük boyutlu veya diminutif polipler olarak görünür. Mikroskopik incelemede mukoza yüzeyinden tabana doğru daralan huni şeklinde, birbirine eşit mesafede yerleşimli kriptler izlenir (22). Yüzey epitelinde serrasyon görülür. Kript epitelinde serrasyon üst 2/3 kriptlere sınırlıdır (21). Tabandaki kriptlerde serrasyonlar bulunmaz. Kripti döşeyen hücrelerin apikal kısımlarında mikroveziküler müsin içeren ince vakuoller bulunur. Nukleus küçük, yuvarlak veya oval görünümde olup hücrenin bazalinde bulunur (Resim 4). Kriptlerde goblet hücre sayısı değişkendir. Enine kesitlerde serrasyonlar kriptlere uniform yıldızsı görünüm verir. Proliferatif zon, artmış mitotik figürlerle ve hiperkromatik bir görünümle kriptlerin bazal kısmına uniform olarak sınırlıdır (22). Proksimal kolon yerleşimli MVHP'lerin SSL prekürsörü olabileceği belirtilmektedir (10).



Resim 4: Mikroveziküler tip hiperplastik polip mikroskopik görünüm. (22)

Goblet Hücre-Zengin Hiperplastik Polip

Küçük boyutları ve histomorfolojik görünüşleri sebebiyle yanlışlıkla hiperplastik değişiklik olarak yanlış yorumlanabilen küçük lezyonlardır. GCHP’lerde goblet hücre sayısı artmıştır ve yüzey epitelinde tufting ile karakterizedir (Resim 5). Yüzey epitel hücrelerinin çoğunluğu ve kript epitel hücreleri, hücre bazalinde yerleşimli küçük, uniform görünümde nukleusu olan goblet hücrelerinden oluşur. Kriptler normal mukozadaki kriptlerden daha uzun ve daha geniştir. Nadiren kriptlerde dallanma görülebilir (22). Aşık serrasyon görülmez fakat yüzey epiteline ve kript orifisine sınırlı olacak şekilde epitelde tufting görülür. Enine kesitte kript lümenleri yıldızsı görünümde değildir, yuvarlak görünür. Proliferasyon zonu, kriptlerin bazal kısmına uniform olarak lokalizedir. GCHP’lerin ve bazı MVHP’lerin TSA’ya dönüşebileceği belirtilmektedir (10).



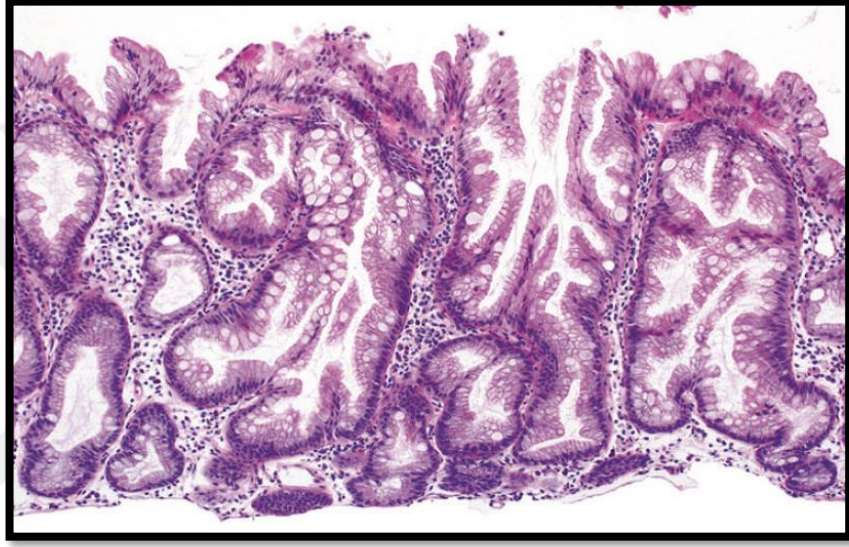
Resim 5: Goblet hücre-zengin hiperplastik polip mikroskopik görünüm. (22)

Sesil Serrated Lezyon

İkinci en sık tiptir. SSL'nin %75-90'ı proksimal kolonda görülmektedir. Ortalama boyutu 5-7 mm'dir. Endoskopide bulut benzeri görünümüyle baloncuğu andırabilen veya debris rimi bulunan mukus kep ile örtülü yüzey görünümüyle soluk görümlü, irregüler sınırlı sesil veya düz lezyonlardır (21).

Mikroskopik olarak SSL'de MVHP'ye benzer şekilde mikroveziküler müsin dropletleri bulunan hücreler ve goblet hücreleri ile döşeli belirgin serrasyon gösteren kriptler görülür. SSL'leri HP'lerden ayıran majör özellik kriptlerin proliferatif zonunda meydana gelen değişikliklerden kaynaklanan arkitektürel distorsiyondur. T şeklinde, L şeklinde kriptler görülür (21) (Resim 6). Kriptlerin arkitektürel değişiklikleri, muskularis mukoza boyunca horizontal gelişen kriptler, kriptlerin bazal 1/3'ünde meydana gelen kript tabanı dilatasyonu, kript tabanına uzanan serrasyonları olan kript varlığı ve asimetrik proliferasyon olarak tanımlanır. Bu özelliklerden en az birinin varlığı arkitektürel distorsiyone kript varlığı olarak tanımlanır. DSÖ'ye göre aşık bir şekilde arkitektürel distorsiyonu olan en az bir adet serrasyonlu kript varlığı SSL tanısı için yeterlidir. "Aşık bir şekilde" ifadesi yalnızca hafif yapısal anormallikleri olan kriptleri SSL tanısı verirken diagnostik olarak görmemek adına önemlidir (10). Kript tabanının hafif simetrik dilatasyonu SSL tanısı için yetersizdir. Dallanan kriptler sıklıkla diğer kript anormallikleriyle birlikte bulunur fakat sadece dallanan kript varlığı SSL tanısı için yeterli değildir,

Çünkü dallanan kriptler hiperplastik poliplerde de görülür. Lezyonun boyutu, lokalizasyonu ve endoskopik görünümü SSL tanısını destekler özellikte olsa da sadece bunların varlığı tanı için yetersizdir. SSL’lerde goblet hücre sayısı azalmıştır. Stromal proliferasyonlar görülebilir. Stromal proliferasyon lipomatöz alanlar veya perinöral hücre benzeri proliferasyonlar şeklinde olabilir. SSL’lerin %6’sından fazlası perinöral hücre benzeri stromal proliferasyonlara sahiptir (21). Mukozal herniasyon, SSL’nin doğru tanısında tuzak oluşturabilir (10).



Resim 6: Sesil serrated lezyon mikroskopik görünüm. (22)

İmmünohistokimyasal boyalar tanıda gerekli olmamakla birlikte araştırma amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır. SSL’lerde Ki-67 boyamada hiperplastik poliplere benzer şekilde artmış bazal bir proliferasyon izlenir, fakat aberran proliferasyon merkezlerini gösterecek şekilde irregüler proliferasyon odaklarında da boyanma izlenir. CK20 luminal boyanma gösterir. Müsin boyaları hafifçe değişken boyayabilir. MUC2 ile pozitifdir. MUC5AC ile çoğunlukla pozitifdir. MUC6 ile dağınık boyanma sıktır. MLH1 kaybı, p53’ n tam kaybı veya kuvvetli ekspresyonu, p16’nın tam kaybı veya kuvvetli ekspresyonu görülmez (22).

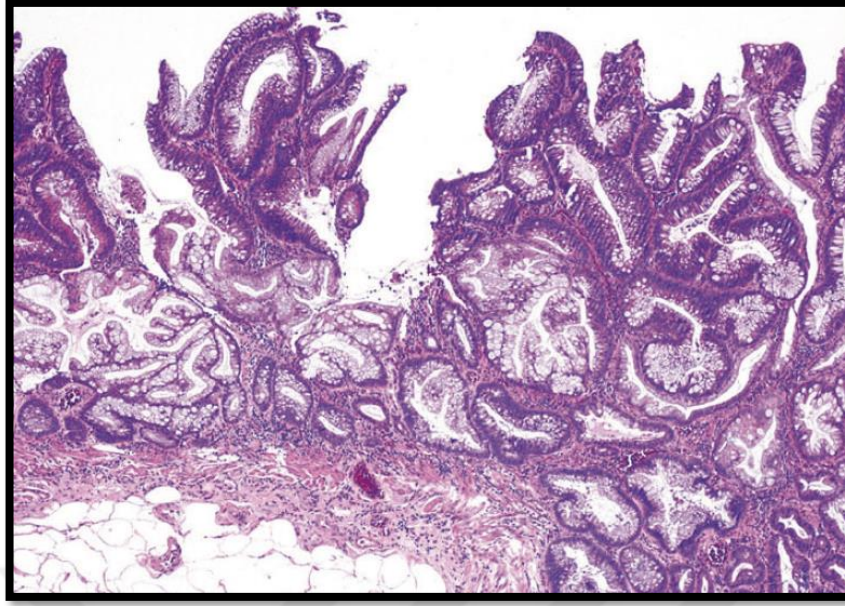
Displazili Sesil Serrated Lezyon

SSL’nin SSL-D’ye progresyonu sık değildir. SSL’lerin yaklaşık %4-8’inde displazi görülür (21). SSL-D tüm kolorektal poliplerin %0,5’inden azdır. SSL’ye

benzer şekilde çoğunlukla proksimal kolon yerleşimlidirler. Artan yaş ve artan lezyon boyutu SSL'lerde displazi gelişimi ile ilişkilidir. Bununla birlikte küçük boyutlu lezyonlarda da displazi görülebilmektedir. Bazı SSL-D'ler konvansiyonel adenoma benzeyebilen endoskopik görünümüyle protuberan polipler şeklindeyken bazıları flat lezyonlardır (22).

SSL-D'de en az 3 farklı displazi morfolojisi tanımlanmıştır. Bu displaziler sıklıkla aynı lezyon içerisinde görülebilmektedir. Bunlar intestinal tip displazi, serrated tip displazi ve daha nadir görülen minimal deviasyon displazisidir. İntestinal tip displazi konvansiyonel adenomda görülen displaziye benzerdir (Resim 7). İmmünohistokimyasal olarak MLH1 ekspresyon kaybı görülmez. Serrated tip displazide kript hücreleri belirgin nükleollü, yuvarlak ve atipik nukleuslu, eozinofilik stoplazmalıdır ve mitoz sıktır. Kriptler kalabalıklaşmıştır. MLH1 ekspresyon kaybı nadirdir. Üçüncü patern minimal deviasyon displazisidir. SSL'ye kıyasla sınırlı değişiklikler görülür. MLH1 ekspresyon kaybının karakteristik olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte çoğu SSL-D'lerde displazi tipi belirlenemez ve bu lezyonların %80'inde MLH1 ekspresyon kaybı bildirilmiştir. Fakat belirgin displazili bazı vakalarda MLH1 normal boyanma paterni gösterir (21). SSL-D olgularında displaziyi derecelendirmek (düşük dereceli veya yüksek dereceli) zordur, çünkü lezyonlar heterojen morfolojik değişiklikler barındırdığı için tekrarlanabilirliği düşüktür (10).

SSL-D'lerde zemindeki sesil serrated lezyondan displazili komponente geçiş keskindir. Arkitektürel değişiklikler kript elongasyonu, kriptler arası lamina proprianın azalması, kompleks dallanmalar içeren kalabalık kriptler, kribrifom görünüm, zemindeki SSL'ye kıyasla azalmış veya artmış kript serrasyonlarından oluşur. Villöz görünüm bulunabilir. Müsin içeriği zemindeki SSL'den farklıdır, müsinin tam kaybı veya hiperümüsinoz görünüm olabilir. SSL-D'de goblet hücreleri sıklıkla zemindeki SSL'den daha azdır (22).



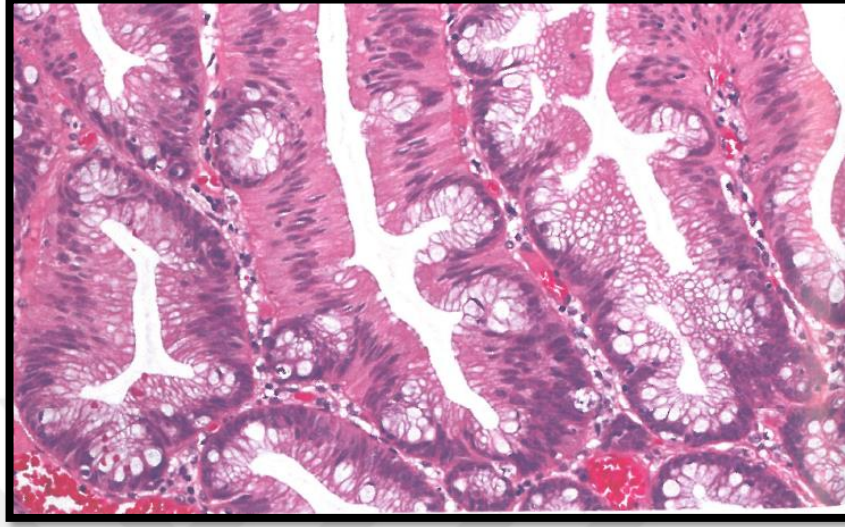
Resim 7: Displazili sesil serrated lezyon mikroskopik görünüm. (22)

Traditional Serrated Adenoma

SSL'den çok daha nadir görülür. Her iki cinsiyette eşit sıklıktadır. Genellikle 6. ve 7. dekatlarda görülür (22). Boyut olarak sıklıkla SSL'den büyüktür. TSA'ların yaklaşık %70'i distal kolon yerleşimlidir. Genellikle çam kozalağına benzeyen yüzey yapısıyla büyük, polipoid, geniş tabanlı protuberan poliplerdir (21). Bazı lezyonlar flat özelliktedir (22).

Mikroskopik olarak villifom arkitektura sahiptir. TSA'ların iki yaygın ayırt edici özelliği dar yarık benzeri serrasyon varlığı ve kalem benzeri elonge nukleusa sahip yoğun eozinofilik stoplazmalı uzun kolumnar hücrelerdir. Kolumnar hücrelerin santralindeki oval nukleus hücreye psödostratifiye bir görünüm verir (22). TSA'da kript eksenine dikey yerleşimli muskularis mukozayla ilişkili olmayan epitelyal tomurcuklara yaygın olarak rastlanır ve bu formasyonlara ektopik kript odağı/formasyonu denir (Resim 8). Ektopik kript odağının bulunmaması TSA tanısını dışlamaz. Çünkü ektopik kript odağı başlıca daha büyük boyutlu, distal kolon lokasyonlu lezyonlarda görülür. Bu protuberan TSA'larda ektopik kript formasyonu villöz projeksiyonların kenarları boyunca yerleşmiştir. Ektopik kript formasyonu flat TSA'larda nadiren bulunur (21). TSA olgularında proliferasyon zonu kript tabanlarında ve ektopik kriptlerde (10). TSA'larda konvansiyonel adenomlarda

görülüne benzer şekilde intestinal tip displazi ya da SSL-D’lerde görülene benzer şekilde serrated tip displazi görülebilir (22).



Resim 8: Traditional serrated adenoma mikroskopik görünüm. (10)

Sınıflandırılmayan Serrated Adenoma

Bazı displastik serrated polipler, TSA veya SSL-D veya konvansiyonel adenom tanısını tam olarak karşılamamaktadır. Özellikle TSA’nın sitolojik özelliklerinden yoksun bazı adenomlar serrated morfoloji gösterebilmektedir. Dominant olarak konvansiyonel tubülovillöz adenom görünümünde olan fakat TSA’nın yalnızca fokal özelliklerini taşıyan polipler de mevcuttur. Ayrıca eozinofilik hücrelerin küçük alanları ile karakterize SSL’ler de kafa karışıklığı oluşturmuştur. Bu serrated poliplerin sınıflandırmasında meydana gelen belirsizlikler nedeniyle TSA veya SSL-D özelliklerini tam olarak karşılamayan serrated arkitertürlü displatik polipler için sınıflandırılmayan serrated adenom terminolojisi önerilmiştir (22).

2.7.2. Konvansiyonel Adenomalar ve Prekürsörü

Aberran Kript Odağı

Aberran kriptler esasen kolonik karsinogene maruz kalmış deney hayvanlarında kolon mukozasının metilen mavisi ile incelenmesiyle tanımlanmıştır (23). Aberran kript odağı mikroskopik olarak hiperplastik veya displastik tipte

olabilmektedir (24). Displastik aberran kript odağının en erken tanınabilir adenomatöz değişiklik olduğu belirtilmektedir (23). Displastik aberran kript odağı kolorektal karsinom gelişiminde adenom-karsinom sekansındaki potansiyel prekürsör olarak kabul edilmektedir. Mikroskopik olarak normal çevre mukoza kriptlerinden farklı görünümde kolonik kript kümesi ile karakterizedir. Serrasyon göstermeyen genişlemiş lümenli kriptler izlenir. Kriptleri döşeyen hücrelerin nukleusları büyük, elonge, hiperkromatik ve stratifiye görünümündedir. Hücrelerde münin azalmıştır (24).

Konvansiyonel Adenomalar (Adenomatöz Polipler)

Kolorektal konvansiyonel adenomlar morfolojik olarak kolon epitelinin displastik olduğu, klonal proliferasyonla karakterize benign fakat premalign neoplazmlardır. Adenomatöz poliplerin tamamı tanımı gereği en az düşük dereceli displazi içermelidir. Kolorektal karsinomların en önemli prekürsör lezyonlarıdır. “Konvansiyonel” tanımlaması bu lezyonları serrated neoplazi sekansındaki lezyonlardan ayırmak için kullanılmaktadır (25).

Kolonun en sık displastik sporadik polipleridir (26). Tüm kolon boyunca herhangi bir lokasyonda gelişebilir. Çoğu polip 1 cm’den küçük boyuttadır. Boyutu 1 cm’den büyük olan polipler distal kolonda yerleşme eğilimindedir (27). Epidemiyolojisi ve etiyolojisi kolorektal adenokarsinomlarla benzerdir. Konvansiyonel adenom gelişimi KRCa tanısından genellikle 10-15 yıl kadar erkendir (5). Adenom görülme prevalansı genellikle yaşla birlikte artmaktadır. Bir bireyde adenom gelişme riski aile öyküsü ve nutrisyonel faktörlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Konvansiyonel adenom gelişimiyle karakterize herediter sendromlar da adenom gelişimine güçlü bir zemin hazırlamaktadır (25). İleri yaş, sigara ve alkol içme öyküsü adenomatöz polip gelişiminde önemli risk faktörlerindendir (26).

Konvansiyonel adenomlar komplike olmadığında çoğunlukla asemptomatik lezyonlardır. Çoğu hastada gizli rektal kanama görülebilmektedir. Daha büyük boyutlu poliplerde aşikar kanama görülebilir ve demir eksikliği anemisine sebep olabilir (25). Bağırsak alışkanlığında değişikliğe ve nadiren intusepsiyona neden olabilir. Makroskopik olarak pedünküllü (sap yapısı izlenen), sesil protuberan, hafifçe eleve, düz veya deprese görünümde olabilirler. Pedünkül yapısı

bulunduranlarda sap kısa veya uzun olabilir, dar bir tabanla kolon mukozasına tutunur. Sesil olanlarda sap yapısı izlenmez ve geniş bir tabanla mukozaya tutunur (23). Makroskopik olarak nadiren multilobüle ve/veya filiform görünümde izlenebilir. Yüzey ülserasyonu nadirdir (25).

Konvansiyonel adenomlar arkitektürel özelliğine yani villöz ve tubüler komponent oranına göre üç tipe ayrılır. Bunlar; tubüler adenom, villöz adenom ve tubülovillöz adenomdur. En sık görülen histolojik tip tubüler adenomdur. Histolojik tip malign transformasyon riski ile ilişkilidir. Tubüler, tubülovillöz ve villöz adenomlardan sırasıyla %2-3, %6-8 ve %10-18 oranında KRCA gelişir. Genellikle adenom çapı histolojik tiple korelasyon göstermektedir. Boyutu 1 cm'den küçük olan adenomların %91'ini tubüler adenom, %7'sini tubülovillöz adenom ve %2'sini villöz adenomlar oluşturmaktadır (27). Polip çapı arttıkça villöz komponent görülme sıklığı da artmaktadır (23). Boyutu 2 cm'den büyük olan adenomların %50'si tubüler, %38'i tubülovillöz, %12'si villöz adenomdur (27). Konvansiyonel adenomlarda displazi derecesi düşük veya yüksek dereceli displazi olabilir. Displazi derecesi artan yaş, hastadaki polip sayısı, polip boyutu ve villöz konfigürasyon varlığı ile ilişkilidir (23). Tüm adenomların yaklaşık %5'inde invaziv karsinom odağı bulunur, fakat bu ilişki boyut bağımlıdır. Adenom boyutu, adenomatöz poliplerin malign transformasyon potansiyelini belirleyen önemli faktörlerdendir. Boyutu 1 cm'den küçük adenomların % 0,5'inde, 1-1,9 cm arasındaki adenomların %5'inde, 2 cm'den büyük adenomların ise % 10'unda invaziv karsinom odağı bulunmaktadır (27).

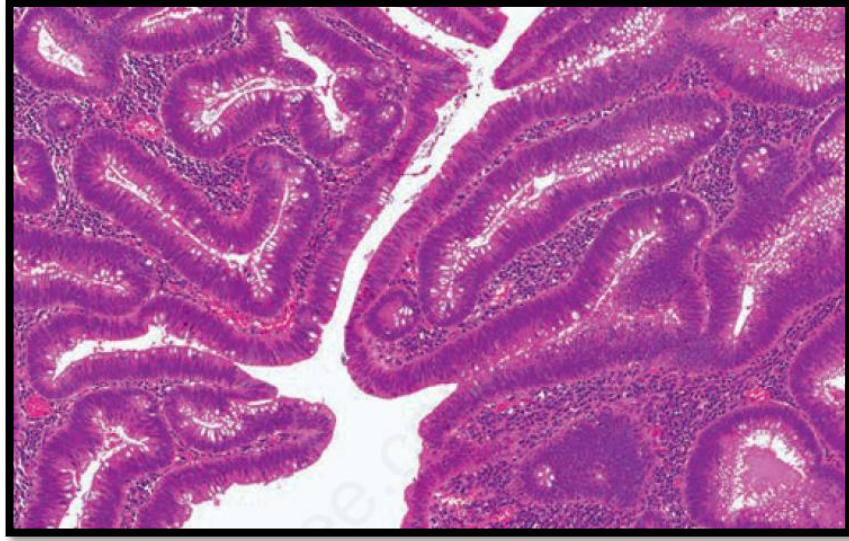
Adenomlarda lamina propriada eozinofilik lökositler, akut ve kronik inflamatuvar hücreler bulunabilir. Ülserasyon görülebilir (25). Nadiren morül formasyonu, skuamöz metaplazi, berrak hücre değişikliği, paneth hücre metaplazisi, multinükleer dev hücreler, nöroendokrin hücre metaplazisi, malakoplaki, osseöz metaplazi görülebilir (23).

Çoğu KRCA, daha önceden varolan konvansiyonel adenomlardan gelişmektedir. Bu dönüşüm için geçen sürenin 10-15 yıl kadar olduğu belirtilmektedir. Bu süre polibin özelliği temelinde değişmektedir. Hızlı malign dönüşümde yüksek riske sahip özellikler; büyük adenom boyutu, multiple adenom varlığı, villöz komponent içeren adenom varlığı, villöz komponentin artmış oranı,

artmış displazi derecesidir (5). Konvansiyonel adenomlar premalign neoplazmlar oldukları için klinik olarak önemlidir (25).

Tübüler Adenoma

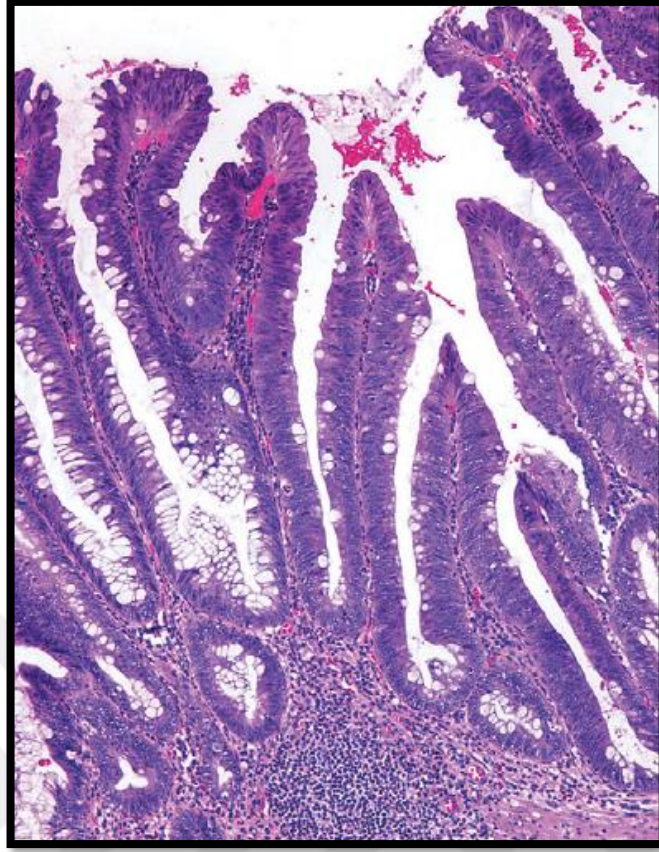
En sık görülen histolojik tiptir. Konvansiyonel adenomların %80'ini tübüler adenomlar oluşturmaktadır (26). Klasik olarak tübüler adenomlar saplı polipler olarak bilinirler (27), fakat saplı olmayabilir. Soliter veya multipl olabilir. Multipl olduklarında bulundukları lokalizasyonda kümelenme eğilimi gösterirler. Makroskopik olarak çoğu 1 cm'den küçüktür (23). Polip başında birbirleriyle birleşen yarıklarla lobüllere ayrılan, görece düzgün yüzeyli görünimleri vardır (27). Mikroskopik incelemede normal kolon mukozasına kıyasla tübüler adenomlarda birim alandaki kript/gland ve hücre sayısında artışın izlendiği gland ve tübül formasyonu gösteren adenomatöz epitel proliferasyonu görülür. Normal kolon mukozasına göre sayıca artmış kriptlerde uzama ve genişleme görülür. Bir konvansiyonel adenoma tübüler adenom diyebilmek için adenomun %75'inden fazlasında tübüler kript yapısı izlenmelidir. Tübüler adenomlarda fokal villöz komponent varlığı nadir değildir (23). Tübüler adenomlar %25'ten az villöz komponent içerebilir. Tübüler adenomda kriptlerde kalabalıklaşmış epitelyal hücreler boyutça artmıştır. Hücre sitoplazması bazofilik görünümündedir. Epitelde büyük, elonge, hiperkromatik, psödostratifiye görünümde nukleus izlenir (Resim 9). Hücrelerde displazi derecesi arttıkça polarite kaybı ve pleomorfizm artar. Normal mukozadan displastik mukozaya geçişin keskin olması önemli bir özelliktir. Mitoz sayıca artmıştır, atipik mitoz izlenebilir. Goblet hücresi sayıca azalmıştır (25). Müsin üretimi değişken olmakla birlikte genellikle azalmıştır. Bazal membranda kalınlaşma izlenmez (23).



Resim 9: Tubüler adenoma mikroskopik görünüm. (23)

Villöz Adenoma

Tubüler ve tubülovillöz adenomlara göre daha nadir görülmektedir. Sesil olma eğilimindedirler. Villöz adenomlar makroskopik olarak belirgin papiller çıkıntıların izlendiği pürüzlü bir yüzey bulundurlar. Kırmızımsı ve çevre mukozaya göre daha koyu renkte görünürler. Konvansiyonel adenomlar tiplerinden bağımsız olarak benzer adenomatöz epitel içerdiklerinden villöz adenomlarda da benzer bir epitel izlenir. Fakat villöz adenomların genel büyüme paterni adından da anlaşılacağı gibi farklıdır. Villöz adenomlarda mikroskopik görüntü muskularis mukozadan adenomun dış yüzeyine doğru dik olacak şekilde uzanan ince parmaklı yapılar/villuslar şeklindedir (27) (Resim 10). Villöz adenom diyebilmek için adenomun %75'inden fazlası villöz konfigürasyonda olmalıdır. Villöz adenomlar karsinom geliştirme açısından en güçlü histolojik tiptir ve diğer adenomlara göre daha yüksek riske sahiptir. Polip boyutu 2 cm'den büyük olduğunda polipte kanser gelişme riski %50'dir (26). Villöz komponent içeren adenomlar içermeyenlere kıyasla daha yakın takibe alınmalıdır (25).



Resim 10: Villöz adenoma mikroskopik görünüm. (25)

Tubülovillöz Adenoma

Tubülovillöz adenomlar %25-75 oranında villöz komponent içeren adenomlardır (Resim 11). Villöz konfigürasyon derecesi adenom boyutu arttıkça artış gösterme eğilimindedir. Karsinom gelişme riski lezyonun içerdiği villöz komponentle korelasyon gösterir (25).



Resim 11: Tubülovillöz adenoma mikroskopik görünüm. (23)

Advanced Adenoma

Boyutu 1 cm'den büyük ve villöz komponent içeren veya en az yüksek dereceli displazi içeren adenomlardır. Malign transformasyon riski diğer adenomatöz poliplerden daha yüksek olduğu için klinik olarak önemlidir (25).

Konvansiyonel Adenomda Displazi Derecesi ve Malign Transformasyon

Bir konvansiyonel adenomda malign transformasyon riski adenom boyutu, yüksek dereceli displazi varlığı ve villöz konfigürasyon varlığı ile ilişkilidir. Boyutu 1 cm'den küçük, 1-2 cm ve 2'den büyük adenomlarda karsinom riski sırasıyla yaklaşık %1, %5 ve %10-20'dir. Displazi derecesi adenom boyutuna bakılmaksızın malignite için bağımsız risk faktördür. Adenomların çoğunluğu tanı anında düşük dereceli displazi gösterir. Bununla birlikte daha büyük lezyonların yüksek dereceli displazi barındırma olasılığı artar (25).

Konvansiyonel adenomlarda displazi derecelendirmesi için günümüzde ikili derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Adenomlar ikili derecelendirme sisteminde sitolojik ve yapısal özellikler temelinde düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak tanımlanır (25).

Düşük Dereceli Displazi

Arkitektürel olarak kompleks yapıda olmayan kriptlerin varlığı ile karakterizedir. Kript sayısında artış vardır fakat lamina propria mesafesi hala kolaylıkla seçilebilmektedir. Kriptler basit tubuler görünümde olup birbirine paralel dizelenim gösterir. Sırt sırta veren kriptler, kribriformite veya kompleks tomurcuklanma görülmez. Kripti döşeyen epitelin nükleusu kalem benzeri uzun, elonge, hiperkromatik görünümde olup psödostratifiye görünümündedir. Nükleus bazalde yerleşimlidir ve hücre sitoplazmasının bazal yarısını geçmez. Mitotik aktivite belirgin olabilir fakat atipik mitoz, polarite kaybı ve pleomorfizm beklenmez, bu özellikler varsa da minimaldir. Kripti döşeyen hücrelerde sitoplazmik bazofili mevcuttur. Goblet hücrelerinde belirgin kayıp görülür (25).

Yüksek Dereceli Displazi

Hem sitolojik hem de mimari atipi düşük dereceli displaziden daha belirgindir. Kript/stroma oranı belirgin derecede daha yüksektir. Lamina propria mesafesi düşük dereceli displaziye göre daha da azalmıştır. Arkitektürel olarak kriptlerde dallanma, sırt sırta veren kript yapıları, kribriformite, kriptlerde tomurcuklanma izlenir. Kripti döşeyen hücrelerin nükleus/sitoplazma oranı belirgin derecede artmıştır ve nükleusta yuvarlaklaşma dikkat çekicidir. Nükleus büyük, hiperkromatik veya belirgin nükleollü ve vezikülerdir. Hücre içinde nükleus belirgin psödostratifikasyon veya stratifikasyon göstererek luminal yüze ulaşır. Mitotik figür belirgindir. Atipik mitoz görülür. Nükleer pleomorfizm ve polarite kaybı belirgindir. Sitoplazmik münferit üretimi azalmış veya yoktur (23, 25).

Yüksek dereceli displazide neoplazinin progresyonu arttıkça kriptler konfigürasyonlarını daha da fazla kaybeder ve daha irregüler, kompleks bir hal alır ve sitolojik atipi derecesi ve polarite kaybı daha da artarak yüksek dereceli displazi spektrumunun üst ucunu temsil eden karsinoma in situ gelişir (25). Karsinoma in situ

terminolojisinin kullanımı önerilmemektedir (23). İntramukozal karsinom ise, muskularis mukozadan submukozaya invazyon göstermeyen, lamina propriaya sınırlı karsinomu tanımlar. İntramukozal karsinomda mikroskopik olarak sitolojik atipi derecesinin çarpıcı şekilde arttığı yüksek dereceli displazi gösteren tek hücre infiltrasyonu, abortif mikroasiner yapılar, belirgin kribriformite, belirgin sırt sırta veren kriptler, solid hücre kümeleri, desmoplazi ve nekroz görülür. Yüksek dereceli displaziden ayrımı şöyledir ki; yüksek dereceli displazide değişiklik kript ya da gland bazal membranına sınırlıdır ve lamina propria invazyonu izlenmez. İntramukozal karsinomun biyolojik olarak metastaz potansiyeli bulunmaz. İnvaziv karsinom ise submukozaya invazyon gösteren malign tümördür. Lenf düğümü ve uzak organ metastazı potansiyeli taşır (25).

Submukozaya invazyon gösteren karsinom odağı bulunan polipe malign polip denir. Polipte invazyon derinliği hasta yönetimi açısından kritiktir. İnvazyon derinliği malign polibin tek başına endoskopik olarak yönetiminin yeterli olup olmayacağını gösterir. İnvazyon derinliğinin lenf düğümü metastaz riski ile korele olduğu belirtilmektedir. Polipteki karsinomun invazyon derinliğini temel alan sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur (28).

Bazı adenomlarda invaziv karsinom komponenti olmamasına rağmen muskularis mukozayı aşmış görünümü veren displastik gland kümelerinin varlığı malign transformasyon algısı oluşturabilmektedir. Bu durum psödoinvazyon olarak adlandırılır. Psödoinvazyon muskularis mukozanın zayıfladığı alanlarda glandların submukozaya prolapsusu sonucu oluşur. Adenomlarda psödoinvazyon nadir olmayıp esasen gerçek malign transformasyondan daha yaygındır. Psödoinvazyonu tanımakta yardımcı mikroskopik özellikler şunlardır (23):

- Psödoinvazyon alanındaki glandların sitolojik atipi dereceleri yüzeydeki glandlarla aynı derecededir.
- Glandların çevresinde invaziv karsinomda görülen desmoplastik reaksiyon yerine inflame gevşek bir stroma (lamina propria) ve dağınık muskularis mukoza demetleri izlenir.
- Displastik glandların çevresinde bol hemosiderin depozitleri izlenir. Glandların bir kısmı kistik görünümündedir. Glandların rüptürü sonucu müsin gölcükleri oluşabilir (23).

2.7.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile İlişkili Displazi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili displazi orjinlendiği epitelin bazal membranını aşmayan neoplastik değişikliklerdir. Daha önceleri kullanılan displazi ile ilişkili lezyon veya kitle (DALM) terminolojisinin kullanımı artık önerilmemektedir (10).

Ülseratif kolitte displazi çoğunlukla sol kolonda gelişir. Displazi olgularının %44-72'si ülseratif kolit ile ilişkili KRCa'ların yerleşimi ile tutarlı şekilde rektosigmoid lokasyonludur. Crohn hastalığında displazi kolon boyunca daha eşit dağılımlıdır ve vakaların %80'den fazlasında displazi kanser bölgesine bitişik yerleşimde bulunur. İBH'da displazi ile ilişkili semptom ve bulgular spesifik değildir. Endoskopik olarak displazi, SCENIC sınıflandırmasına göre görünür veya görünmez displazi olarak sınıflandırılmaktadır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında ilgili kolonun eşit uzunluktaki tutulumunda kanser riskinin kabaca benzer olduğu belirtilmektedir. Ülseratif kolit hastalarında displazi ve/veya karsinom riskini artıran özellikler hastalığın süresi, hastalığın anatomik yaygınlığı, primer sklerozan kolanjit öyküsü, ailede KRCa öyküsü, hastalığın erken başlangıç yaşı, endoskopik ve histopatolojik olarak inflamasyonun derecesidir. Ülseratif kolitte displazi/kanser riski hastalık başlangıcından 8-10 yıl sonra anlamlı derecede artmaktadır. Crohn hastalığında hem kolon ve hem de ince bağırsakta karsinom gelişim riski artmıştır. Ülseratif kolitte olduğu gibi hastalığın başlangıç yaşı ve hastalığın süresi displazi ve karsinom gelişim riskini artırmaktadır (10).

İBH ile ilişkili karsinogenez genetik, immünolojik, enfeksiyöz ve diğer çevresel faktörlerle birlikte kolonun süregelen inflamasyonu nedeniyle meydana gelmektedir. Süregelen inflamasyon, hem DNA mutasyonuna yol açan reaktif oksijen radikallerinin oluşumu yoluyla hem de mutasyona uğrayan epitelyal kök hücreler ile projenitör hücrelerin çoğalmasını sağlayan ülser ile ilişkili epitel rejenerasyonu üzerinden tümör oluşumuna katkı sağlar. Süregelen inflamasyon ile ilişkili hücre hasarında konak cevabında artış olur. Moleküler düzeyde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, matriks proteazlar, proanjiogenik faktörler, antiapoptotik faktörler ile bunların direkt veya indirekt etkisiyle NF- κ B gibi tümörojenik transkripsiyon faktörlerinin üretimi artar. İBH'de meydana gelen inflamasyon ile ilişkili displazi-karsinom yolağı klasik sporadik adenom-karsinom yolağından

farklıdır. İBH ile ilişkili kanserlerin %60-89'unda p53 mutasyonu vardır fakat p53 mutasyonu displazinin geç dönemlerinden ziyade histolojik olarak görünür displazi gelişiminden bile önce meydana gelebilen sıklıkla başlangıç mutasyonlarıdır. İnflamasyon ile ilişkili adenom-karsinom yolağında Myc amplifikasyonu da meydana gelir. Sporadik kanserlere göre KRAS ve APC mutasyonları daha düşük oranda görülür. MLH1, POLE, RNF43 ve RPL22 mutasyonları gelişebilir (10).

İBH'da displazinin en yaygın görülen histomorfolojik tipi intestinal (adenomatöz) ve serrated displazidir. Displazi, histolojik tip gözetilmeksizin sitolojik ve arktektürel özelliklere göre düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olarak derecelendirilir (10).

Düşük Dereceli Displazi

Düşük dereceli displazide kriptler tubüler ve/veya villöz veya serrated olabilir. Kriptlerde tomurcuklanma ve kalabalıklaşma ya hiç yoktur ya da yalnızca hafif düzeydedir. Displastik hücrelerde nükleer büyüme, elongasyon, nükleus/sitoplazma oranının artışı, hiperkromazi, hücre sitoplazmasının bazal yarısına sınırlı stratifikasyon görülür. Nukleusta kromatin kümelenmesi veya multipl küçük nükleol vardır. Düşük dereceli displazinin diğer daha az görülen özellikleri distrofik goblet hücreleri ve Paneth hücre metaplazisidir (10).

Yüksek Dereceli Displazi

Belirgin büyük, sıklıkla pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu hücreler görülür. Polarite kaybı belirgindir ve hücre sitoplazmasında tam kat nükleer stratifikasyon izlenir. Tipik ve atipik mitoz yaygındır ve genellikle kriptin üst kısımlarında ve yüzey epitelindedir. Kriptlerde kalabalıklaşma, kribriformite, belirgin tomurcuklanma ve dallanma görülür. İntraluminal nekroz olabilir (10).

2.8. Kolorektal Kanser ile İlişkili Sendromlar

Çoğu KRCA'lar, sporadiktir. KRCA'ların yaklaşık %30'u ailesel bir komponent barındırır ve yaklaşık 1/3'ü (tüm KRCA'ların %10'u) herediter özelliktedir. Tüm KRCA'ların yaklaşık %5'i, bilinen yüksek penetran gen mutasyonu

bulunduran herediter bir sendromun bileşeni olarak meydana gelir (29). KRCa ile ilişkili çok sayıda sendrom bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Kolorektal kanserler ile ilişkili sendromlar.

Kolorektal kanser ile ilişkili sendromlar
-Lynch Sendromu -Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Atenüe Familyal Adenomatöz Polipozis (AFAP) -Juvenil Polipozis Sendromu -Cowden Sendromu -Peutz-Jeghers Sendromu -Serrated Polipozis Sendromu -Hereditör Mikst Polipozis Sendromu -Yapısal Uyumsuzluk Onarım Eksikliği Sendromu [Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome (CMMRD)] -Polimeraz Düzeltme ile İlişkili Polipozis [Polymerase Proofreading-Associated Polyposis (PPAP)] -MUTYH ile İlişkili Polipozis (MAP) -NTHL-1 ile ilişkili Polipozis [NTHL-1-Associated Polyposis (NAP)] -MSH3 ile İlişkili Polipozis -Familyal Kolorektal Kanseri Tip X Sendromu -Cronkhite-Canada Sendromu

2.8.1. Lynch Sendromu

Lynch sendromu en sık görülen herediter KRCa sendromudur. Tüm KRCa tanılı hastaların yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (30). Otozomal dominant geçişlidir. Lynch sendromlu hastalarda KRCa'lar sporadik KRCa hastalarından daha erken yaşta (45-60 yaşa karşın 69 yaş) görülmektedir. KRCa'ların sağ kolona yerleşim gösterme eğiliminde olduğu Lynch sendromunda bu kanserler senkron ya da metasenkon olma eğilimindedir. Lynch sendromunda kolon dışı kanserler de görülmektedir. En sık kolon dışı kanser endometrium kanseridir. Lynch sendromunda görülen diğer kanserler ince bağırsak, üriner trakt (üreter, renal pelvis, mesane, böbrek), mide, pankreatikohepatobiliyer sistem, over, beyin kanserleri yanı sıra derinin sebaceöz tümörleri ve keratoakantom gibi diğer cilt tümörleridir. Prostat ve kadınlarda meme kanseri gelişiminde de muhtemelen hafifçe artmış risk bulunmaktadır (31, 32).

Lynch sendromunda DNA yanlış eşleşme tamiri genleri olarak da bilinen yanlış eşleşme tamiri [mismatch repair (MMR)] genleri adı verilen MSH2 (MutS homolog 2), MSH6 (MutS homolog 6), MLH1 (MutL homolog 1) ve PMS2 (PMS1 homolog 2) genlerinden en az birinde germline mutasyon bulunur (31). MMR genlerinde mutasyon MSI'ya sebep olur. Mikrosatellitler, tüm genom boyunca dağılmış olarak bulunan 1-6 nükleotidden meydana gelen tandem tekrar dizileridir (33). DNA replikasyonu esnasında mikrosatellit dizilerinde en sık baz-baz yanlış eşleşme olmak üzere yanlış eşleşme hataları meydana gelir. DNA replikasyonunda meydana gelen bu hatalar MMR sistemi tarafından tespit edilerek tamir edilir. Tamir için MSH2-MSH6 ve MLH1-PMS2 kompleksi oluşur. Lynch sendromunda MMR genlerinden (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) biri germline mutasyona uğradıktan sonra allel gende ikinci vuruşun (second hit) meydana gelmesiyle MMR fonksiyonu devre dışı kalır. Mikrosatellit denilen DNA tekrar dizilerinin uzunluğunda değişikliklerle karakterize MSI sonucu hücre neoplastik sürece girer. Bu, sporadik tümörlerde sıklıkla görülen kromozomal instabilite yolağından farklı olan MSI yolağıdır (32, 33). Lynch sendromu vakalarının bir kısmında ise genetik mutasyon yerine promotor metilasyonla MMR genlerinin epigenetik inaktivasyonu görülmektedir. Bu durum başlangıçta germline epimutasyonlar olarak tanımlanmıştır. En iyi ifadeyle konstitüsyonel epimutasyonlar olarak adlandırılan bu durum sekans mutasyonu olmaksızın genin aberran olarak susturulmasını yansıtmaktadır. MLH1 ve MSH2'nin konstitüsyonel epimutasyonları bilinen MMR gen sekansı mutasyonları bulunmayan Lynch sendromlu ailelerde tanımlanmıştır (34). Konstitüsyonel epimutasyonlara örnek olarak Lynch sendromunda nadiren MSH2'nin epigenetik inaktivasyonuna yol açan non-MMR gen olan EPCAM (epithelial cell-adhesion molecule) geninde germline delesyon görülmektedir (32). Yani Lynch sendromunda MSH2'deki konstitüsyonel epimutasyonun sebebi EPCAM (TACSTD1)'da görülen germline mutasyondur. MLH1 promotor hipermetilasyonunun ise genellikle sporadik olduğu ve kalıtsal olmadığı bilinmektedir. Fakat konstitüsyonel MLH1 promotor hipermetilasyonu Lynch sendromuna sebep olabilmektedir. Konstitüsyonel MLH1 promotor hipermetilasyonunun sebebi MLH1 genine komşu gen olan kromozom 3'de bulunan LRRFIP2 geniyle ilişkili kalıtsal kromozomal reorganizasyonlardır (32, 35).

Lynch sendromunda yaşam boyu kanser gelişme riski mutasyona uğrayan MMR genine ve cinsiyete göre değişmektedir. Lynch sendromlu hastaların yaklaşık %80'inde MLH1 veya MSH2'de germline mutasyon bulunur. MLH1 ve MSH2 germline mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar KRCa gelişme riski %40-80 arasındadır. Erkeklerde risk daha yüksektir. MSH6 ve PMS2 germline mutasyon taşıyıcılarında KRCa gelişiminin yaşam boyu kümülatif riski daha düşüktür ve risk %10-22'dir (36).

Daha önceleri herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) ve Lynch sendromu sinonim olarak kullanılmaktaydı. HNPCC, genetik değerlendirme sonuçlarına bakılmaksızın belirli klinik kriterleri karşılayan olguları tanımlar. Lynch sendromu ise HNPCC klinik kriterlerini karşılayıp karşılamadığına bakılmaksızın bilinen bir germline MMR gen mutasyonu olan hastaları tanımlar. Bu nedenle HNPCC'nin Lynch sendromunun sinonimi olarak kullanılması artık önerilmemektedir. Üstelik HNPCC tanımlamasının aksine günümüzde serrated poliplerin ve adenomatöz poliplerin daha sık olarak sağ kolon yerleşimli olmak üzere Lynch sendromunda görülebileceği bilinmektedir. Lynch sendromundaki adenomatöz polipler sporadik olanlara kıyasla daha büyük boyutta, daha villöz görünümündedir ve invaziv kansere dönüşme süresi sporadik olanlara kıyasla daha kısadır. Lynch sendromu hastalarındaki adenomlarda MSI %41-80 oranında görülmektedir (35, 37, 38).

HNPCC klinik tanısı için klinik araştırma çalışmalarını standardize etmek amacıyla 1990 yılında Amsterdam I kriterleri oluşturuldu. Amsterdam I kriterlerinin kriterleri karşılayan ailelerde bir germline mutasyonunu belirleme oranı %45-50'idi. Bununla birlikte genetik mutasyon saptanmış hastaların %40'ı ise Amsterdam I kriterlerini karşılamamaktaydı. Ayrıca Amsterdam I kriterleri ekstrakolonik malignansilerin aşikar ailesel kümelenmesini yakalayamamaktaydı. Bu sebeple endometrial, ince bağırsak kanserleri gibi tümörleri de dâhil eden ve HNPCC kriterlerinin genişletildiği Amsterdam II kriterleri oluşturuldu. Daha sonra Bethesda kriterleri geliştirildi (37) ve bu kriterler de revize edilerek HNPCC/Lynch sendromu için patolojik inceleme yapılması gereken KRCa hastalarını belirlemede kullanılmak üzere 2004'te revize Bethesda kriterleri yayınlandı (39) (Tablo 3). Bu kriterleri karşılayan KRCa hastalarının tümörlerinin daha ileri patolojik analizi, MMR

proteinlerinin immünohistokimya ile değerlendirilmesi veya MSI testini içerir. HNPCC klinik kriterlerini karşılayan KRCA olgularının küçük bir kısmı MSS özelliktedir ve ekstrakolonik kanser riskinde artışın olmadığı, KRCA riskinin orta derecede arttığı bu olgular ailesel kolorektal kanser tip X olarak adlandırılır (37). Lynch benzeri sendrom ise Lynch sendromunu destekleyen kliniği olan (genç başlangıç yaşı, aile öyküsü, Lynch sendromu ile ilişkili tümör tiplerinin görülmesi gibi) ve aynı MMR geninin her iki allelinde biallelik somatik inaktivasyon sebebiyle MSI bulunduran ve/veya MMR proteininde immünohistokiyasal ekspresyon kaybı gösteren MMR defektif tümörleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Lynch benzeri sendromda MMR geninde somatik mutasyon gelişimine yatkınlık kazandıran diğer genlerde (DNA tamir veya koruma genlerinde) kalıtsal mutasyonlar görülmektedir. PPAP, NAP ve MAP Lynch benzeri sendromlara örnektir. Muir-Torre sendromu ise keratoakantom veya sebaceöz bir cilt tümörü (sebaceöz adenom, sebaceoma, sebaceöz karsinom) ile herhangi bir visseral karsinomun birlikteliğini tanımlamak için kullanılır. Lynch sendromlu çoğu hastada bu tarz cilt tümörleri görülebilir ve bu yüzden Muir-Torre sendromu olarak tanı alabilirler. Fakat Muir-Torre sendromlu tüm hastalar Lynch sendromu değildir. Sebaceöz cilt tümörleri bazı MAP hastalarında da bildirilmiştir (35). Turcot sendromu ise KRCA veya adenomlar ile santral sinir sistemi tümörlerinin birlikteliğiyle karakterize eski bir tanımlayıcı tanıdır. Dominant veya resesif kalıtım gösterebilir. APC ya da MMR geninde mutasyon görülebilir. Lynch sendromu, CMMRD veya FAP ile ilişkili olabilir (40).

Tablo 3: Revize Bethesda Kriterleri. (39)

Revize Bethesda Kriterleri -Aşağıdaki durumlarda hastaların tümörleri MSI durumu için test edilmelidir.
1-50 yaş altı hastada tanı alan KRCA varlığı
2-Yaşa bakılmaksızın senkron, metasenkon KRCA'ların, veya HNPCC ile ilişkili diğer tümörlerin* varlığı
3-60 yaş altı hastada MSI-H** histolojisi (tümörü infiltrate eden lenfositler, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, müsinöz/taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu veya medüller büyüme paterni) bulunan KRCA varlığı
4-Kanserlerden birinin 50 yaş altında tanı aldığı, HNPCC ile ilişkili tümöre sahip bir veya daha fazla birinci derece akrabada tanı alan KRCA varlığı
5-HNPCC ile ilişkili tümörü olan iki veya daha fazla sayıda birinci veya ikinci derece akrabada yaşa bakılmaksızın tanı alan KRCA varlığı
-*HNPCC ile ilişkili tümörler kolorektal, endometrial, mide, over, pankreas, üreter, renal pelvis, biliyer trakt, beyin tümörleri (Turcot sendromunda görüldüğü gibi genellikle glioblastom), Muir-Torre sendromundaki sebaceöz gland adenomları ve keratoakantomlar, ince bağırsak karsinomunu içerir. - **MSI-H, Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından önerilen 5 mikrosatellit markerden oluşan paneldeki 2 veya daha fazla markerda değişikliği tanımlamaktadır.

MSI bulunan KRCA'larda tipik histolojik özellikler tümörü infiltrate eden lenfositler, Crohn benzeri peritümöral lenfositik reaksiyon, az diferansiye görünüm, taşlı yüzük hücreli komponent, ekstrasellüler müsin komponent, medüller histolojidir (35). Diğer histolojik özellikler ekspansif büyüme paterninin varlığıdır ve MSS olanlarda görülebilen tipik intraluminal kirli nekrozun olmayışıdır (33). Bu histolojik özellikler hem MSI bulunan sporadik KRCA'larda hem de Lynch sendromunda görülen KRCA'larda izlenir. Bu histolojik bulgular MSI bulunan çoğu vakada görülmesine rağmen MSI gelişen vakaları MSS özellikteki vakalardan ayırmada spesifik özellikler değildir (35). Yüksek dereceli histolojik özelliklerine rağmen HNPCC ilişkili KRCA'lar sporadik KRCA'lara kıyasla daha az lenf nodu ve uzak metastaz yaparlar (37).

Günümüzde, Lynch sendromu tanısında iki genel yaklaşım uygulanmaktadır; bunlardan biri patojenik MMR genini belirlemek amacıyla germline test için aday KRCA hastalarını belirlemek maksadıyla defektif MMR fonksiyonunu veya MSI-H

özelliği kanıtlamak amacıyla tümörlerin moleküler taraması, diğeri ise Lynch sendromu şüpheli olgularda doğrudan germline testi yapılmasıdır. Lynch sendromlu olguların moleküler olarak saptanmasında dört temel patolojik test uygulanmaktadır. Bunlar:

- MSI testi [polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yoluyla],
- MMR proteinlerinin İHK analizi,
- MLH1 promotor metilasyon analizi ile somatik BRAF V600E mutasyon analizi,
- Yeni nesil somatik (ve/veya germline) sekans analizleridir (31).

MSI Testi

PZR yoluyla MSI testi germline MMR defektini belirlemede %93 sensitiftir. Etkif ve tekrarlanabilir bir metoddur (37). Hastadaki sağlıklı dokuya kıyasla tümörde bulunan mikrosatellit tekrar dizilerinin boyutlarının değişimini saptamaya dayanır. Tümörde farklı mikrosatellit allel boyutlarının varlığı in vivo DNA polimeraz hatalarının düzeltilemediği bir MMR defektini gösterir. MSI testinin standardizasyonu için mikrosatellit lokusları geliştirilmiştir. Bunlardan biri Ulusal Kanseri Enstitüsü çalışma grubu tarafından 1997 yılında önerilen 2 mononükleotid tekrarları (BAT25 ve BAT26) ve 3 dinükleotid tekrarlarından (D2S123, D5S346 ve D17S250) oluşan 5 mikrosatellit lokusunu içeren Bethesda panelidir. Beş mononükleotid tekrarlarından oluşan panel (BAT25, BAT26, NR-21, NR-22 ve NR-24) 2002’de geliştirilmiştir. Paneldeki 5 markerdan 2 veya daha fazlası instabilse MSI-H, 5 markerdan yalnızca biri instabilse MSI-L (mikrosatellit instabilite-düşük) veya belirsiz, herhangi marker instabil değilse MSS olarak tanımlanır (41).

MMR Proteinlerinin İmmünohistokimyasal Analizi

MMR proteinlerinin İHK analizi hızlı, tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntemdir. MSI varlığının İHK analizinde MMR proteinleri (MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2) için spesifik dört antikor kullanılır. Bu dört proteinden herhangi birinin İHK olarak nükleer boyanmaması epigenetik, somatik veya germline MMR gen inaktivasyonunun sonucu olarak altta yatan DNA MMR disfonksiyonunu gösterir (31, 32). DNA yanlış eşleşme tamiri sırasında MSH2 bağlanma ortağı MSH6’yı,

MLH1 bağlanma ortağı PMS2'yi DNA onarımı bölgesine alır. MSH2 MSH6 ile, MLH1 ise PMS2 ile bağlanarak fonksiyonel olarak stabil heterodimerler oluşturur. MSH6 ve PMS2 defektinde MSH6 ve PMS2'nin işlevi MSH3, MLH3 ve PMS1 proteinleri tarafından telafi edilebilir, fakat MSH2 veya MLH1'in defektinde işlevleri telafi edilemez. Bu yüzden MLH1 ve PMS2 nükleer ekspresyonunun İHK olarak birlikte kaybı MLH1'deki bir defekti gösterir. Bu, sporadik KRCa vakalarında görülen sporadik MLH1 promotor hipermetilasyonu sebebiyle veya Lynch sendromu ilişkili tümörlerde görülen MLH1 germline mutasyonu sebebiyle olabilir. Aynı şekilde MSH2 ve MSH6 nükleer ekspresyonunun İHK olarak birlikte kaybı MSH2'deki defekti gösterir. PMS2 genindeki defekt İHK olarak sadece PMS2 nükleer ekspresyon kaybı, MSH6 genindeki defekt İHK olarak sadece MSH6 nükleer ekspresyon kaybına sebep olur (Tablo 4). İmmünohistokimyasal olarak bu dört proteinden birinin nükleer ekspresyon kaybı MSI varlığı olarak değerlendirilir (33).

Tablo 4: MMR protein immünekspresyonları ve gen mutasyonları arasındaki ilişki.

(41)

İmmünohistokimya sonucu	Muhtemel defektif gen
MSH2 ve MSH6'nın birlikte kaybı	MSH2
MLH1 ve PMS2'nin birlikte kaybı	MLH1
İzole MSH6 kaybı	MSH6
İzole PMS2 kaybı	PMS2

MLH1 Metilasyonu ve BRAF Mutasyon Analizi

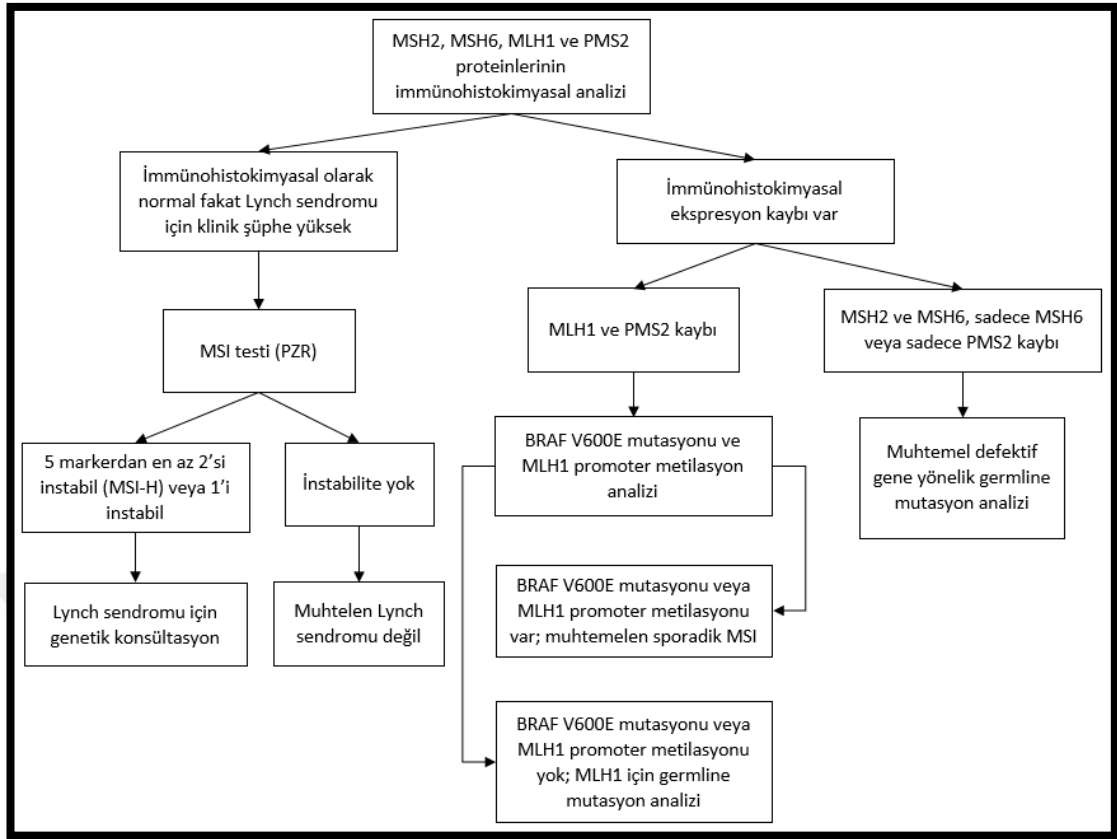
Çoğu MMR disfonksiyone ve MSI-H olan kolorektal ve endometrial kanserler Lynch sendromu nedeniyle değil MMR gen fonksiyonunun edinilmiş somatik inaktivasyonu nedeniyle meydana gelir. Böyle bir durumda MLH1'in fonksiyonu MLH1 promotor bölgesinin edinilmiş metilasyonuyla susturulmuştur. İmmünohistokimyasal olarak MLH1 ve PMS2 boyanmayan tüm KRCa'ların çoğu MLH1 promotor metilasyonu sebebiyledir. MLH1 promotor metilasyonu kadın ve yaşlı bireylerde daha yaygındır. İmmünohistokimyasal olarak MLH1 ve PMS2'nin ekspresyon kaybı bulunan ve/veya MSI-H özellikte olan tümörü ve/veya tümörleri olan hastada germline genetik test analizden önce MLH1 promotor metilasyonunun

varlığının gösterilmesi Lynch sendromunu dışlar. Somatik BRAF V600E mutasyonu tüm KRCA'ların küçük bir kısmında meydana gelmekle birlikte MLH1 promoter metilasyonlu KRCA'ların %69-78'inde bulunur. Bu sebeple somatik BRAF V600E mutasyonu varlığının gösterilmesi ile MLH1 promoter metilasyonu varlığı indirekt olarak değerlendirilebilir. Somatik BRAF V600E mutasyonu Lynch sendromu ile ilişkili KRCA'larda neredeyse hiç görülmez. Bu yüzden somatik BRAF V600E mutasyonu varlığı Lynch sendromu ile ilişkili KRCA'ları dışlar. MLH1 promoter metilasyonu ve/veya BRAF V600E mutasyon analizi germline MMR gen testi yapılacak hasta sayısını yarıya kadar azaltmaktadır (31).

Yeni Nesil Dizileme:

Günümüzde PZR yoluyla yapılan MSI testine alternatif başka bir metod MSI durumunu analiz etmek için kullanılan yeni nesil DNA dizilemedir [next-generation sequencing (NGS)]. NGS ile birden fazla hedef genin eş zamanlı test edilebilmesi mümkündür (36).

Lynch sendromunun araştırılması açısından kolorektal karsinom olgularında MSI durumuna göre izlenebilecek bir algoritma şöyledir (Şekil 1);



Şekil 1: Kolorektal karsinoma olgularında MSI analiz sonuçlarına göre Lynch sendromu için izlenebilecek algoritma. (41)

2.8.2. Familial Adenomatöz Polipozis ve Atenüe Familial Adenomatöz Polipozis

FAP, nadir görülen, kromozom 5q21'de bulunan APC (adenomatöz polipozis koli) geninde germline heterozigot mutasyonla karakterize otozomal dominant kalıtmı kanser sendromudur. KRCa hastalarının yaklaşık %1'ini FAP hastaları oluşturmaktadır. FAP, ikinci en sık kalıtsal KRCa sendromudur. Geç çocukluk veya erken adolesan dönemden başlayarak kolon ve rektumda en az 100 adet (yüzlerce hatta binlerce) adenomatöz polip gelişimi ile karakterizedir. FAP hastalarının yaklaşık %50'sinde 15 yaşına kadar, %95'inde 35 yaşına kadar adenomatöz polipler gelişmiş olur. Polipler tüm kolon boyunca gelişebilir (42). Hastaların %40-50 kadarında rektal kanama ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik görülür (37). Mikroskopik olarak adenomatöz polipler sporadik adenomatöz poliplere benzemektedir. FAP sendromunda çoğu adenomlar adenomatöz polip prekürsörü olan ve aberran kript odakları da denilen displastik kriptler olarak başlar ve daha sonra adenomatöz polipler gelişir. Daha sonra da KRCa gelişir (42, 43). FAP

sendromunda KRCa için ortalama tanı yaşı 39'dur. Elli yaşına kadar KRCa gelişmiş olur (37, 43). Genellikle ailede KRCa öyküsü bulunur, fakat FAP hastalarının yaklaşık %20-30'unda ailede KRCa öyküsü bulunmayabilir bu hastalarda de novo APC mutasyonu vardır (37). Tedavi edilmediğinde FAP sendromunda yaşam boyu KRCa riski %100'dür (44). Hastalığa artmış dikkat, sıkı tarama ve takip stratejileri ile KRCa insidansı ve ilişkili mortalite günümüzde azalmıştır (37, 43).

AFAP ise FAP'ın alt tipidir. AFAP daha geç başlangıçlı ve daha az sayıda (<100 kolorektal adenom, ortalama 30) polip gelişimi ile karakterize, yaşam boyu KRCa riskinin daha az (%70) olduğu bir formudur (44). FAP hastalarına kıyasla AFAP hastalarında adenomlar splenik fleksuranın proksimalinde gelişmeye ve makroskopik olarak daha flat görünümde olmaya eğilimlidir. Bu hastalarda daha sık olarak üst gastrointestinal sistem polipleri bulunur. AFAP hastalarının yaklaşık %10'unda APC geninde germline mutasyon görülür (42).

FAP olgularında kolon dışı gastrointestinal yerleşimli polipler bulunabilir. Duodenumda ve ampullada adenomlar ve midede büyük kısmı fundik gland polibi olmak üzere polipler bulunabilir. Hastaların yaklaşık %90'ında ortalama 44 yaşına kadar duodenal adenomlar gelişir. Fundik gland polipleri yaklaşık %90 hastada, gastrik adenomlar %15'ten az hastada bildirilmiştir (38, 43).

FAP hastalarında duodenal ve periampuller kanserler ikinci en sık malign tümörlerdir. Gastrik kanserler de görülebilmektedir. FAP sendromunda jejunal adenom ve kanser insidansı %10'dan azdır, ileal adenom ve kanser insidansı ise %1'den azdır. FAP sendromunda pankreas kanseri (%2), tiroid kanseri (%2-3, tipik olarak papiller karsinom), hepatoblastom (%1-2), beyin tümörleri(<%1), biliyer kanser (genel popülasyona göre daha yüksek risk) gelişme riski de artmıştır (43).

FAP olgularında ekstrakolonik prezentasyon olarak osteomlar, dental anormallikler (süpernümerer diş, odontoma, çıkmamış diş), retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, benign kutanöz lezyonlar (epidermoid kistler, fibromlar) ve desmoid tümörler görülür (43). Desmoid tümörler yaşamın 2.-3. dekadında hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülür. Önceki abdominal cerrahi, pozitif aile öyküsü ve kodon 1399'da 3' APC mutasyonu desmoid tümör gelişiminde risk faktörleridir. Gardner sendromu terimi osteom ve yumuşak doku tümöleri bulunan FAP olgularını tanımlamak için kullanılmıştır (37, 43). DSÖ Gardner sendromu terminolojisinin

kullanımını benzer özelliklerin FAP hastalarının çoğunda görülmesi sebebiyle önermemektedir (35).

İntestinal epitelyal hücre proliferasyonunda kritik bir denetçi ve tümör süpressör gen olan APC, WNT sinyal yolağında β -katenin düzeyinde kritik yol oynar. FAP hastalarında germline APC mutasyonuna uğrayan allel gene ek olarak diğer allel gende somatik APC mutasyonu geliştiğinde (ikinci vuruş) WNT sinyal yolağı aktive olur ve intrasellüler β -katenin birikimi meydana gelir, β -katenin nukleusa geçer ve intestinal epitelde kontrolsüz proliferasyonu tetikleyen olaylar dizisi meydana gelir (37, 38). FAP herediter özellikte olmasına rağmen de novo APC mutasyonları aile öyküsü bulunmayan fakat somatik mozaizm gösteren hastaların %15-20'sinde saptanmıştır (42). APC geninde çoğunlukla fonksiyon kaybıyla sonuçlanan binden fazla mutasyon tanımlanmıştır. APC lokusunda mutasyon çeşitlilikleri ve diğer genetik değiştiriciler FAP sendromundaki genotip-fenotip varyasyonuna sebep olur. FAP sendromunda üç majör fenotip tanımlanmıştır. İlki, polipozisin erken yaşta başlangıcı ile agresif bir fenotip gösteren çok sayıda poliplerin olduğu ve KRCA'ya bağlı ölümün ortalama 10 yaş daha erken olduğu fenotiptir. Kodon 1309'daki delesyonlar ile kodon 1250 ve kodon 1464'teki mutasyonlar bu fenotiple ilişkilidir. İkincisi, kodon 157 ve kodon 1595 arasında görülen mutasyonların olduğu orta sayıda polibin olduğu polipozis vakalarıdır. Üçüncüsü ise AFAP sendromudur (37, 38).

Aşağıdakilerden biri olduğunda APC geni araştırılmalıdır:

- Yaşam boyu kolon veya rektumda 20'den fazla adenom varlığı,
- Ailede bilinen FAP tanısı,
- Tek bir kolonoskopi işlemi sırasında 10'dan fazla adenom varlığı (44).

FAP tanısı için genetik çalışmalara yönlendirecek diğer özellikler; kişide ya da ailede erken başlangıçlı KRCA öyküsü, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, osteoma ve desmoid tümör dâhil FAP ile sıklıkla ilişkili ekstraintestinal bulgulardır (44).

FAP, AFAP ve MAP sendromunun özellikleri çakışabildiği için genetik analiz önemlidir (44). FAP olgularının genetik analizinde altın standart ve günümüzde kullanılan metod APC geninin direkt sekanslanmasıdır. Bu metod mutasyonların %85'inden fazlasını belirler. Klinik olarak tanı alan FAP sendromu

hastalarının yaklaşık %20'si ileri genetik testlere rağmen belirlenebilmiş bir APC mutasyonu bulundurmaz. Eğer hastada APC test sonucu negatifse fakat buna rağmen hasta polipozis fenotipindeyse MAP için genetik analiz düşünülmelidir. Nadiren panel test, FAP ve MAP ile ilişkili olmayan farklı genotipler belirlemektedir (37).

FAP olgularında kolon kanseri riski %100 olduğundan standart tedavi profilaktik total kolektomidir. Fakat FAP hastalarında kolon dışı adenomlar ve kanserler görüldüğünden hastalar sıkı takipte tutulmalıdır (38).

2.8.3. Juvenil Polipozis Sendromu

Juvenil polipler, pediatrik gastrointestinal poliplerin en sık görülen tipidir. Soliter juvenil polip herhangi bir yaşta görülebilir fakat sıklıkla okul çağı öncesi çocuklarda görülmektedir. Soliter juvenil polipten kanser gelişim riskinin olmadığı ya da ihmal edilebilir düzeyde düşük olduğu belirtilmektedir. Soliter juvenil polip genellikle rektosigmoid yerleşimlidir ve juvenil polipozis sendromundan farklı bir antite olduğu düşünülür. Juvenil polipozis sendromu, gastrointestinal kanalda multipl juvenil poliplerle karakterize otozomal dominant kalıtmı bir kanser sendromudur. Sendromla ilişkili genler SMAD4, BMPR1A ve ENG genleridir, bu üç gen de TGF- β (transforming growth factor- β) protein ailesindedir (45). Hastaların ailesinde juvenil polip öyküsü %15-20'dir. Juvenil polipozis sendromunun üç fenotipi vardır:

- Yalnızca kolon yerleşimli poliplerin olduğu juvenil polipozis koli,
- Nadiren görülen ve diare, protein kaybettiren enteropati, kanama ve rektal prolapsusla karakterize, sıklıkla fatal seyreden, infantın juvenil polipozisi,
- Kolon, mide ve ince bağırsakta poliplerle seyreden jeneralize juvenil polipozis (45).

Sıklıkla 4-5 yaşında görülen soliter juvenil poliplerin aksine juvenil polipozis sendromundaki polipler ilk 2 dekatta (ortalama yaş 18,5) görülür. Hastalarda gastrointestinal kanama, prolabe olmuş rektal polip, intusepsiyon, abdominal ağrı, anemi gibi semptomlar görülür. Bu sendromdaki juvenil polipler ağırlıklı olarak kolonda olmakla birlikte mide ve ince bağırsakta da olabilir. Juvenil polipler makroskopik olarak sıklıkla düzgün yüzeyli, sferik görünümde, hafice lobüle ve sıklıkla uzun pedünküllüdür Poliplerin boyutu birkaç milimetreden 3 cm'ye kadar değişebilir. Mikroskopik olarak yüzey epiteli erode görünümde, bol ödematöz

stromasında inflamatuvar hücrelerin bulunduğu reaktif epitelle döşeli mukus dolu multiple kistik dilate glandlar izlenir. Juvenil polipozis sendromunda bazı hastalarda ekstraintestinal klinik prezentasyon olarak kalpte, santral sinir sisteminde, gastrointestinal sistemde, ürogenital sistemde, yumuşak dokuda konjenital anomaliler görülmüştür. Bu sendromda kolon ve rektum, mide, ince bağırsak, pankreas kanseri gelişme riski artmıştır (45).

2.8.4. Cowden Sendromu

Otozomal dominant kalıtım gösteren üç germ yaprağından gelişen organlarda multipl hamartomatöz poliplerle karakterize bir sendromdur. PTEN hamartoma tümör sendromunun en sık görülenidir. Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve Proteus sendromu da PTEN hamartoma tümör sendromu ailesinden olmasına rağmen Cowden Sendromu daha sık görüldüğü için günümüzde aynı anlamda kullanılabilir. Cowden sendromunda, tümör süpressör bir gen olan PTEN (phosphatase and tensin homolog gen) geninde germline mutasyon görülür. PTEN geni kromozom 10q23.3'de bulunur. PTEN'deki germline mutasyon Cowden sendromu hastalarının %85'inde saptanmıştır. PTEN mutasyonu görülmeyen vakaların %5'inde ise germline süksinat dehidrojenaz mutasyonları görülmüştür (35). Hamartomatöz polipler gastrointestinal kanal boyunca bulunabilir. Bu poliplerin patolojik özellikleri değişkenlik gösterebilir ve mikst histolojik özelliğe sahip olabilir. Kolonda en sık olarak hamartomatöz polip, juvenil polip, hiperplastik polip, ganglionöromlar ve adenomlar görülür. Kolonda intramukozal lipomlar da görülebilir. Polipler genellikle 3-10 mm boyutundadır. Bu hastalarda mukokutanöz lezyonlar (multipl fasiyal trikilemmoma, akral keratoz, papüllomatöz papül ve fibromlar), makrosefali ve artmış kanser riski bulunur. Yaşam boyu kolon kanseri riski %10'a ulaşır. Meme, tiroid, endometrium, böbrek kanseri ve melanom gelişme riski de artmıştır (35, 46).

2.8.5. Peutz-Jeghers Sendromu

Mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal sistemde hamartomatöz poliplerle karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren sendromdur. Tümör süpressör gen STK11'de (diğer adı LKB1) germline mutasyon bulunur. Bu gen

kromozon 19p13.3'de lokalizedir ve serin-treonin kinazı kodlar. İnsidansı 1/150.000-200.000'dir. Vakaların çoğunda pigmentasyon dudak vermillion kenarda, ikinci sıklıkla bukkal mukozada görülür. El, ayak, genital bölge, burun ve göz çevresinde de görülebilir. Hamartamatöz polipler sıklıkla ince bağırsakta bulunur. Hastaların bir kısmında mide ve kolonda da polipler görülür. Gastrointestinal trakta polip sayısı değişkendir. Hastada abdominal ağrı, intestinal kanama, anemi, intusepsiyon, obstrüksiyon semptomları tipik olarak 2. ve 3. dekatlarda görülür. Gastrointestinal trakt dışında burun, bronş, renal pelvis ve mesanede de polipler görülebilir. Safra kesesinde görülen polipler adenomatöz özelliktedir. Peutz-Jeghers polipleri makroskopik olarak 0,5-5 cm boyutunda, multilobüle ve viliform görünümündedir ve uzun bir pedünküle sahiptir. Peutz-Jeghers polibinde displazi nadirdir. Peutz-Jeghers polipleri mikroskopik olarak villöz bir arkitertüre sahiptir ve santralde düz kas proliferasyonu ağaç benzeri dallanma gösterir ve normal görünümde epitelle döşeli sayıca artmış glandlar izlenir. Gastrik yerleşimli poliplerin sıklıkla spesifik mikroskopik görüntüsü yoktur, görünümü gastrik juvenil poliplere veya hiperplastik poliplere benzeyebilir. Safra kesesi polipleri histolojik olarak hamartomatöz değil adenomatözdür. Hastalarda meme, pankreas, kolorektal, mide, ince bağırsak, özofagus, akciğer, over, testis ve endometrium kanseri riski artmıştır (45).

2.8.6. Serrated Polipozis Sendromu

Serrated polipozis sendromu, patogenezi tam olarak bilinmeyen KRCa riskinin arttığı, kolonda multipl serrated poliplerle karakterize bir sendromdur. Hiperplastik polipozis terimi serrated poliplerin farklı histolojik tipleri tanımlanmadan önce kullanılan şuan terkedilen bir tanımlamadır. Serrated polipoziste polipler kolon yerleşimlidir, üst gastrointestinal kanalda veya ince bağırsakta görülmesi beklenmez. Erkek ve kadında benzer sıklıkta görülür. Kolonoskopi ile taranan hastalarda prevalans %0,1'den az olarak bildirilmiştir. Çoğu hasta 50-60 yaşında tanı alır. Sendromla ilişkili çevresel risk faktörleri sigara içiciliği ve yüksek vücut kitle indeksidir. Birinci derece akrabada KRCa aile öyküsü hastaların 1/3'ünde görülür. Hastaların %5'inin birinci derece akrabasında serrated polipozis sendromu öyküsü bulunmaktadır. İlk klinik prezentasyon KRCa olabilir. KRCa'ların yarısı rektosigmoid yerleşimlidir. Senkron veya metasenkron kanser riski

%5'den azdır. Bu sendromun ekstrakolonik prezantasyonu henüz bildirilmemiştir (35, 47). Serrated polipozis sendromu tanısı için hasta, klinik kriterlerin en az birini taşımaktadır:

- Rektum proksimalinde 2 veya daha fazlası 10 mm veya daha fazla boyutta, tamamı 5 mm veya daha fazla boyutta olmak üzere 5 veya daha fazla sayıda serrated lezyon/polip varlığı,
- Beş veya daha fazlası rektum proksimalinde olmak üzere kolon boyunca bulunan herhangi boyutta 20 veya daha fazla serrated lezyon/polip varlığı (35, 47).

Bu klinik kriterlerdeki serrated lezyon/polip tanımlaması hiperplastik polip, displazili veya displazi içermeyen sesil serrated lezyon, traditional serrated adenom ve sınıflanamayan serrated adenomu kapsar. Hastalarda en sık görülen polip tipi hiperplastik poliptir, bunu sesil serrated polip ve konvansiyonel adenomlar izler. En az görülen polip tipi traditional serrated adenomdur. Sendromun patogenezi bugün hala net olarak bilinmemekte olup bu konudaki araştırmalar devam etmektedir. Bu sendromda görülen serrated poliplerin genetik profili sporadik olanlara benzerdir. Serrated poliplerin %75'inde BRAF, %8'inde KRAS mutasyonu bildirilmiştir. Kanserin %50'sinde BRAF mutasyonu söz konusuysa %40'ı MSI gösterir. Hastaların %2'sinde RNF43 geninde germline mutasyon sonucu otozomal dominant kalıtım bildirilmiştir. Hastalarda KRCa'ların yarısı serrated neoplazi yolağından gelişmektedir. Bir kısmı ise adenom-karsinom sekansından gelişmektedir (35, 47).

2.8.7. Herediter Mikst Polipozis Sendromu

Herediter mikst polipozis sendromu ilk kez, tek bir histolojik tipten daha fazla tipte multipl polipler (adenomlar, hiperplastik ve juvenil polipler) ve/veya mikst histolojik özellikteki polipler (karışık histolojik özellik gösteren atipik juvenil polipler) görülen Aşkenaz Yahudi ailesinde tanımlanmıştır (48). Otozomal dominant kalıtım gösterir (38). Bu hastalarda GREM1'in düzenleyici domaininde genin kolon mukozasında artmış ekspresyonuna sebep olan duplikasyon vardır. GREM1'in artmış ekspresyonu BMP'yi antagonize ederek epitel hücrelerinin kök hücre özelliklerini muhafaza etmesini sağlayıp ektopik kript oluşumunu ve epitelyal proliferasyonu uyarır (48). Sendromun belirgin özelliği multipl tipte (adenomatöz, hiperplastik,

hamartomatöz polipler) kolorektal polipozistir (38). Çoğu sendromlu ailede poliplerin başlangıç görülme yaşı geç 20'li yaşlar olmasına rağmen daha erken yaşlarda görülen aileler de mevcuttur. Hastalarda KRCa gelişim riskinde artış vardır (48).

2.8.8. Yapısal Uyumsuzluk Onarım Eksikliği Sendromu

MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 genlerinde heterozigot germline mutasyon meydana geldiğinde otozomal dominant kanser sendromu olan Lynch sendromuna sebep olur. Daha sonra germline mutasyona uğrayan ilgili genin wild tip allelinde somatik inaktivasyon veya mutasyon meydana gelir ve MSI oluşur. Heterozigot mutant MMR gen alleli taşıyan Lynch sendromlu hastalarının aksine, nadiren MMR genlerinden (MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2) biri biallelik germline mutasyona uğrar. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Bu durum CMMRD'ye sebep olur. Prevalansı 1/40.000'dir (35).

CMMRD erken başlangıçlı malign tümörlerin geniş bir spektrumu ve nörofibromatozis tip 1'e benzer bir fenotiple karakterizedir. Hastalarda çok genç yaşlarda multipl kolorektal adenomatöz polipler gelişir. CMMRD'de KRCa, beyin tümörleri, lösemi, lenfoma, DNA tamir eksikliği ile ilişkili pek çok tümör görülür. Bazı hastalarda nörofibromatozis tip 1 benzeri deri lezyonları (nörofibromlar ve cafe-au-lait lekeleri) meydana gelir. Hastaların yaklaşık yarısında beyin tümörleri (genellikle glioblastomlar), yarısında gastrointestinal kanserler, 1/3'ünde hematolojik maligniteler görülür. Beyin tümörleri ve hematolojik maligniteler 1. ve 2. dekatlarda, kolorektal ve ince bağırsak kanserleri 2-4. dekatlarda görülür. Bu hastaların bütün hücreleri ilgili gen mutasyonuna uğradığından hem tümör hem de sağlıklı dokuda İHK olarak ekspresyon görülmez (35).

2.8.9. Polimeraz Düzeltme ile İlişkili Polipozis

POLE (DNA polimeraz epsilon'u kodlar) veya POLD1 (DNA polimeraz delta 1'i kodlar) genleri DNA replikasyonu ve tamirinde görev alır. İnsan POLE ve POLD1 genlerinin ekzonükleaz [düzeltme (proofreading)] domaininin germline mutasyona uğraması PPAP sendromuna sebep olur. PPAP otozomal dominant kalıtım gösterir. Defekt, tümörde multipl random mutasyonlar oluşturduğunda

polimeraz fonksiyonunun olmaması nedeniyle ultramutant genotipe sebep olur. Bu hastalar multipl kolorektal adenomatöz polipler ve karsinomlarla karakterizedir. POLE mutasyonu gelişen hastalarda 20'li yaşlarda kolonik oligopolipozis (genellikle 5-70 adenom) görülür ve KRCA gelişir. POLE mutasyonu gelişen hastalarda ayrıca duodenal adenom ve karsinom riski de artmıştır. POLD1 mutasyonu bulunan hastalarda 20'li yaşlarda kolonik oligopolipozis (genellikle 3-50 adenom) görülür ve KRCA gelişir. POLD1 mutasyonu bulunan hastalarda ayrıca endometrial kanser ve beyin tümörü riski de artmıştır. Hastalarda gelişen tümör ultramutanttır ve genellikle mikrosatellit stabildir. Bununla birlikte POLE mutasyonlu hastalarda MSI bulunduran tümörler de bildirilmiştir (49, 50).

2.8.10. MUTYH ile İlişkili Polipozis

MAP, otozomal resesif kalıtım gösteren herediter bir sendromdur. Prevalansı yaklaşık 1/2000'dir. Kromozom 1p'de lokalize bir DNA tamir geni olan MUTYH (MYH olarak da bilinir) geninde biallelik germline mutasyon görülür. MUTYH oksidatif zedelenme sonucu DNA'da oluşan hasarı onaran bir baz çıkarma tamir glikozilazını kodlar. MUTYH'deki mutasyon C:G→T:A mutasyonuna sebep olur. MAP, kolon ve rektumda adenomatöz poliplerle (10-100 adenom) ile karakterizedir, fakat 10'dan az veya hiç polibi olmayan tek bir kolorektal tümörün olduğu veya 100'den fazla kolorektal adenomatöz poliplerin olduğu veya ağırlıklı olarak multipl hiperplastik ve serrated poliplerin olduğu vakalar da mevcuttur. Ortalama 48 yaşında KRCA tanısı alırlar. MAP olgularının 2/3'ünde KRCA gelişir. Tüm KRCA'ların %0,3-0,8'i MAP hastalarında görülür. Kolorektal adenom ve karsinomlar makroskopik ve mikroskopik olarak sporadik olanlara benzerdir. Vakaların yaklaşık %20'sinde duodenal adenomlar görülür. Gastrik polipler de görülebilmektedir. Gastrik, duodenum, over, meme, endometrial kanser riski artmıştır. MAP sendromlu hastalarda Muir-Torre sendromuna sebep olduğunu düşündüren sebaseöz cilt tümörleri de tanımlanmıştır. Klinikte Lynch sendromu, AFAP ya da FAP ile karışabilir. Hastaların genetik analizi ve yıllık kolonoskopik takibi önerilir (35, 38, 42).

2.8.11. NTHL-1 ile İlişkili Polipozis

Adenomatöz polipozis aile öyküsü olan hastaların çok az bir kısmında NTHL-1 geninde homozigot germline mutasyon tanımlanmıştır. NAP, NTHL-1 geninde otozomal resesif kalıtım gösteren germline mutasyon nedeniyle meydana gelen adenomatöz polipozis sendromudur. NTHL-1 geni baz çıkarma tamir glikozilazını kodlar. NTHL-1'in fonksiyon kaybı baz çıkarma tamir defektlerine yol açar. Sonuç olarak kolorektal adenom ve KRCa'ya sebep olan somatik mutasyonlara yol açar. Prevalansı tam olarak bilinmese de MAP'den nadirdir. Adenomlar tipik olarak yetişkinlerde görülür. Hastalarda sebaceöz tümörler de görülebilmektedir. Bu hastalıktan etkilenen tüm kadınlarda prekanseröz veya malign endometrial lezyonlar gözlenmiştir. Bu sendromda somatik MMR mutasyonu sonucu MSI gelişebilir. MSI olgularının Lynch sendromundan ayrımı önemlidir. Hastalarda gelişen KRCa'larda KRAS, p53 ve PIK3CA'da C→T transizyon mutasyonları bulunur (47, 49).

2.8.12. MSH3 ile İlişkili Polipozis

DNA MMR geni olan MSH3'te biallelik germline mutasyonla karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren adenomatöz polipozis sendromudur. MSH3 eksikliği EMAST adı verilen, tetranükleotid tekrarlarında MSI ile sonuçlanır. Şimdiye kadar kolorektal ve duodenal adenom, KRCa, gastrik kanser ve erken başlangıçlı astrositom dâhil birkaç vaka bildirilmiştir (49).

2.8.13. Familyal Kolorektal Kanser Tip X Sendromu

Familyal kolorektal kanser tip X sendromu, Lynch sendromu için yapılan Amsterdam kriterlerini karşılayan KRCa için aile öyküsü bulunan fakat tümörlerinde MSI'nın olmadığı ve germline DNA MMR gen mutasyonunun bulunmadığı hastaları tanımlamak için kullanılır. Amsterdam kriterlerini karşılayan ailelerin neredeyse yarısı familyal kolorektal kanser tip X sendromuna uymaktadır. Bu hastalarda KRCa riski genel popülasyona göre yaklaşık 2 kat artmıştır. Familyal kolorektal kanser tip X sendromu hastalarında ekstrakolonik kanserler görülmez. Son araştırmalarda bir rRna proteinini kodlayan RPS20 geninde ve yanısıra PI3K, MAPK/ERK sinyal regülasyonu, NAD biyosenteziyle ilişkili proteinleri kodlayan SEMA4A, HNRNPA0

ve WIF1 geninde gelişen germline mutasyonlardan herbirinin ayrı ayrı yalnızca bir ya da birkaç ailede ortaya konmasıyla heterojen bir sendrom olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen Tip X denilmesinden de anlaşılacağı gibi bu hastalarda genetik etioloji büyük ölçüde bilinmez (50).

2.8.14. Cronkhite-Canada Sendromu

Cronkhite-Canada sendromu hereditör olmayan gastrointestinal polipozis sendromudur. Hastalarda alopesi, tırnak atrofisi ve ciltte hiperpigmentasyon görülür. Diğer erken başlangıçlı polipozis sendromlarından farklı olarak bu sendromda hastaların %80'i 50 yaşından sonra klinik verir. Hastalarda klinik öykü nonspesifiktir. Fizik muayenede tırnak değişiklikleri, saç dökülmesi ve ciltte hiperpigmentasyon görülür. Kolon, mide ve ince bağırsakta histolojik olarak juvenil poliplerle aynı özelliklere sahip polipler izlenir, fakat hastalarda polipler arasında kalan polipoid olmayan normal mukozada da kistik dilate glandlar mevcuttur. Poliplerde adenomatöz değişiklikler görülebilir ve nadiren KRCA gelişebilir (27).

2.9. Kolorektal Karsinoma

2.9.1 Epidemiyoloji

KRCA, dünya genelinde her yıl tanı alan kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (51). IARC tarafından yayınlanan Globocan 2020 verilerine göre, dünya genelinde 1,9 milyondan fazla yeni tanı almış KRCA olgusu saptanmıştır ve KRCA'ya bağlı olarak 935.000 ölüm gerçekleşmiştir. Dünya genelinde üçüncü en sık kanser, kanser ilişkili ikinci en sık ölüm nedenidir. Dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanserler sıklık sırasına göre akciğer kanseri, prostat kanseri ve KRCA'dır. KRCA, erkeklerde kanser ilişkili üçüncü en sık ölüm nedenidir. Kadınlarda ise en sık görülen kanser meme kanseriyken KRCA ikinci sıradadır. KRCA, kadınlarda kanser ilişkili üçüncü en sık ölüm nedenidir (52).

Globocan 2020 verilerine göre Türkiye'de 21.191 hasta KRCA tanısı almıştır. Türkiye'de en sık görülen üçüncü kanser KRCA olmuştur. Erkeklerde en sık kanserler sıklık sırasına göre akciğer kanseri, prostat kanseri ve KRCA iken

kadınlarda en sık kanserler sıklık sırasına göre meme kanseri, tiroid kanseri ve KRCa'dır (2).

KRCa insidansı coğrafyaya göre değişmektedir. En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise KRCa insidansı giderek artmaktadır (51). Globocan 2020 verilerine göre Avrupa ülkeleri, Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika kolon kanserinde en yüksek insidans oranına sahiptir. Erkek hastalarda Macaristan, kadın hastalarda Norveç ilk sıradadır. Rektal kanser insidans oranı da benzer bölgesel dağılıma sahip olmakla birlikte Doğu Asya en yüksek insidans oranına sahip bölgelerden biridir. Hem kolon hem de rektum kanseri insidansı Güney Orta Asya'da ve Afrika'nın çoğu bölgesinde düşüktür (52).

KRCa insidansı ve mortalite erkekte daha fazladır. KRCa gelişim riski ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Çoğu KRCa hastasının yaşı 50'den fazladır. Yaşı 65-85 arası olanlarda 50 yaşından genç bireylere kıyasla KRCa gelişim riskinin 6 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (4). Fakat özellikle sol kolon ve rektum kanserleri başta olmak üzere KRCa görülme sıklığı 50 yaş altı hastalarda endişe verici şekilde artmaktadır (51).

2.9.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRCa gelişimi endojen (yapısal) ve ekzojen (çevresel) faktörlerden etkilenmektedir (53). Endojen bir faktör özelliğinde olan genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini belirgin olarak artırmaktadır. KRCa hastalarının %30'unda pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Birinci derece akrabasında KRCa bulunanlarda kanser riski 2-4 kata kadar artmaktadır. Tüm KRCa'ların %7-10'unu herediter KRCa'lar oluşturmaktadır. KRCa'ya sebep olan en sık görülen iki sendrom Lych sendromu ve familyal adenomatöz polipozistir (54). Önceki kolorektal adenom ve KRCa öyküsü de KRCa riskini artırmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda da KRCa riski artmıştır (51). Erkeklerde risk daha fazladır (53).

Meyve, sebze, liften zengin gıda tüketimi KRCa riskini azaltmaktadır. Bunun sebebi folik asitten, antioksidanlardan, vitaminlerden ve liften zengin oldukları için KRCa'lardan koruyucu etkilere sahip olmalarıdır (55). Batı tipi beslenme ise kanser riskini artırmaktadır (53). Kırmızı et, hayvansal yağ ve kolesterolden zengin, yüksek kalorili gıdaların artmış tüketimi KRCa riskini artırır (55). Bunun sebebi heterosiklik

amin üretimi, fekal safra asiti düzeyinin artması, oksijen radikallerinin üretimi, insülin seviyesinin artmasıdır (53). Alkol tüketimi de KRCa gelişiminde risk faktörlerinden biridir. Etanol içeren içeceklerin karsinojen madde üretimini sağlayarak ve safra asidinin yapısında değişiklik meydana getirerek KRCa riskini arttırdığı belirtilmektedir. Alkol tüketim miktarı ve süresindeki artış KRCa insidansı artışıyla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Kafein tüketimi ile KRCa insidansı arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konamamıştır. Fakat kafein ve artmış KRCa riski arasında bir korelasyon olabileceği belirtilmektedir (55). Sigara tüketimi de KRCa riskini artırmaktadır fakat riskin diğer kanserlere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (53).

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında hasta olmayanlara göre KRCa riski artmıştır. İnsülin konsantrasyonunda artış, insülin benzeri büyüme faktörü-1'in artmış düzeyleri, hiperglisemi ve konstipasyon sebebiyle fekal safra asitlerine kolorektal mukozanın uzamış maruziyeti kolorektal karsinogenezde önemlidir. Fiziksel aktivitenin azalması, vücut kitle indeksinin artması ve obezite KRCa riskini artırmaktadır. Fiziksel aktivitenin KRCa'dan koruyucu etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşamamış olsa da muhtemelen vücut kitle indeksini azaltarak, kolonun boşalma süresini kısaltarak ve insülin düzeylerini düşürerek kanser riskini düşürmektedir. Obezite serum leptin düzeylerini artırır ve leptin kolon kanser hücrelerinin proliferasyonunu artırarak KRCa gelişimine yol açar. Leptinin deney hayvanlarında adenomatöz lezyonları artırdığı gösterilmiştir (55).

Kolonik mikrobiyota araştırmalarında *Fusobacterium nucleatum* ve *Bacteroides fragilis*'in KRCa riskini artırabileceğini belirtilmektedir (51). KRCa'ların nadir fakat iyi tanımlanan diğer risk faktörleri pelvik radyasyon ve üreterosigmoidostomidir. Radyasyon karsinojenik etkiye sahiptir. Üreterosigmoidostomide ise KRCa risk faktörünü artıran mekanizma üriner karsinojenlerin kolonik mukozayla maruziyetidir (55).

Kalsiyum ve D vitamini kanser gelişim riskini azaltan faktörlerdedir. Düzenli aspirin ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç kullanımının ise KRCa gelişiminde önleyici etkisi olduğu belirtilmiştir. 50-69 yaş arası bireyler için kardiyovasküler hastalık ve KRCa'dan primer koruma amaçlı düşük doz aspirin kullanımı önerilmiştir (51).

2.9.3. Kolorektal Karsinogenez

KRCa'ların %70-80'i sporadiktir (56). Kolorektal karsinogenezin moleküler mekanizmasının anlaşılması KRCa'ların prognoz ve tedavisinde önemlidir. Kolorektal karsinogenez, normal kolon epitelinin invaziv kansere dönüşümünde onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ile karakterize bir dizi genetik ve epigenetik değişikliklerin meydana geldiği çok basamaklı bir süreçtir. Genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu hücrel metabolizma, diferansiyasyon, proliferasyon, hücre yaşamı ve apoptoz için gerekli olan sinyal iletiminde bozulma meydana gelmektedir (5).

Genomik instabilite normal hücreden malign hücreye dönüşümde yapı taşı özelliği taşımaktadır. KRCa'lar üç temel genomik instabilite mekanizmasıyla ilişkili moleküler değişiklik göstermektedir (10). Bunlar;

- Bazı genleri etkileyen DNA kazanımları/amplifikasyonlarının ve kayıp/delesyonların görüldüğü yüksek düzeyde somatik DNA kopya sayı değişiklikleriyle sonuçlanan kromozomal instabilite [chromosomal instability (CIN)],
- Çeşitli genleri etkileyen defektif DNA yanlış eşleşme tamiri mekanizması nedeniyle yüksek mutasyon oranıyla (hipermutant) karakterize MSI,
- Çeşitli genleri etkileyen çok yüksek mutasyon oranıyla (ultramutant) karakterize proofreading (düzeltme) polimeraz defekti (10).

KRCa oluşumunda meydana gelen yollar birbirine dışlamaz ve bazı tümörler birden fazla yolağın özelliklerini gösterir (5).

Kromozomal İstabilite Yolağı

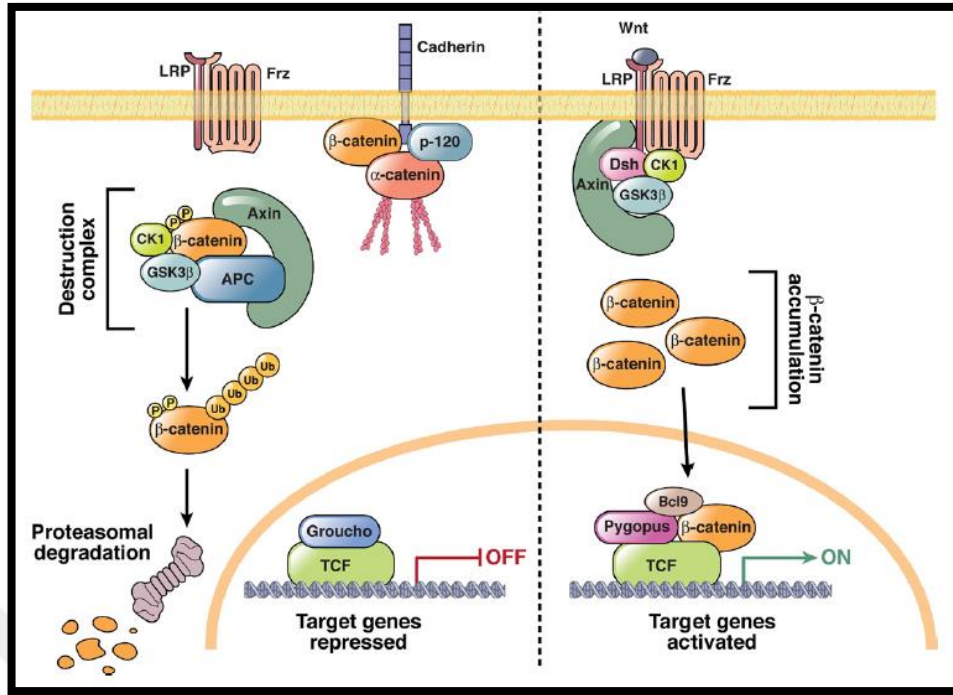
Kromozomal instabilite KRCa oluşumunda meydana gelen genomik instabilitenin en sık sebebidir. KRCa'ların %85'i CIN yolağından gelişir (57). CIN yolağından adenoma-karsinoma sekansı olarak da bahsedilmektedir (58). CIN, kolorektal karsinogenezde yer alan genleri barındıran kromozomların veya kromozom bölgelerinin kaybı veya kazanımıyla karakterizedir. Bu yolda anöploidiye neden olan kromozom ayrılma defektleri, telomer disfonksiyonu, DNA hasarına cevap mekanizmalarda bozulmalar meydana gelir. Sonuç olarak kromozom

sayısında değişiklik (anöplöidi), kromozomal genomik amplifikasyonlar ve heterozigosite kaybı (LOH) gelişir (5). CIN’de karyotip anormallikleriyle birlikte belli tümör süpressör genlerde ve onkogenlerde mutasyon birikimleri görülür. Bu mutasyonlar KRCa patogeneğinde kritik olan onkojenik yolları aktive eder (59).

WNT Sinyal Yolağı (APC/ β -Katenin Yolağı)

APC (adenomatöz polipozis koli) geni kromozom 5q21’de lokalizedir. CIN yolağında karsinogenezi başlatan olay APC genindeki değişikliktir. APC geninin inaktivasyonu germline mutasyonlar, somatik mutasyonlar veya promoter hipermetilasyonu sonucu oluşabilir. Familial adenomatöz polipozis sendromunda APC geninde germline mutasyonlar meydana gelmektedir. APC geninde somatik mutasyonlar sporadik KRCa’ların %72’sinde, sporadik konvansiyonel adenomların %30-70’inde saptanmıştır. APC geninin hipermetilasyonu sonucu inaktivasyonu primer kolorektal karsinom ve adenomların yaklaşık %12’sinde meydana gelmektedir (60). APC geninde germline mutasyon tüm gen boyunca görülmesine rağmen somatik mutasyon kodon 1286 ve 1513 arasında oluşmaktadır (59).

APC geni normalde tümör baskılayıcı bir gendir. APC gen ürünü, hücre farklılaşmasını, hücre adezyonunu, hücre polaritesini, migrasyonu, hücre gelişimini, apoptozu ve hatta kromozomal ayrılmayı düzenleyen multipl fonksiyonel domainleri bulunan bir protendir. APC, aynı zamanda WNT/ β -katenin sinyal yolağında önemli bir mediyatör olan β -katenin düzeyini kontrol eden bekçi (gate-keeper) protein olarak rol oynar. APC’nin, Wntless/WNT sinyal yolağının önemli bileşeni olan β -katenin ve glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) ile etkileşimi oldukça kritik bir fonksiyonudur. APC β -katenin, GSK-3 β ve CK1 α/ϵ (kazein kinaz 1 α/ϵ)’u bağlar, GSK-3 β tarafından β -katenin fosforile edilir ve proteazom bağımlı degradasyon ve WNT sinyal yolağının baskılanması gerçekleşir. Mutant APC kompleks oluşumunu bozar, WNT sinyal yolağını aktive olur ve β -kateninin stoplazmada birikimine neden olur. Stoplazmik düzeyi artan β -katenin nükleusa geçerek, T-hücre faktörü (TCF)/lenfoid enhancer faktör (LEF)’e bağlanır, böylece tümör gelişimi ve invazyonda etkili multipl genlerin transkripsiyonunu sağlar (59) (Şekil 2).



Şekil 2: WNT sinyal yolağı aktivasyonu ve inaktivasyonu. (59)

WNT yolağının hedef genleri hücre siklus progresyonu (c-Myc and siklin D1), hücre proliferasyonu, anjiogenez, apoptoz dâhil çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilediği için WNT sinyal yolağı KRCa'nın hem başlamasında hem de progresyonunda oldukça önemli bir yolaktır (5).

Özellikle β-katenin mutasyonu olmak üzere bu yolda bulunan diğer genlerdeki mutasyonlar da kromozomal instabiliteye yol açabilmektedir. Bu mutasyonlar, APC mutasyonu olmayan KRCa'ların %48'inde meydana gelmektedir (60).

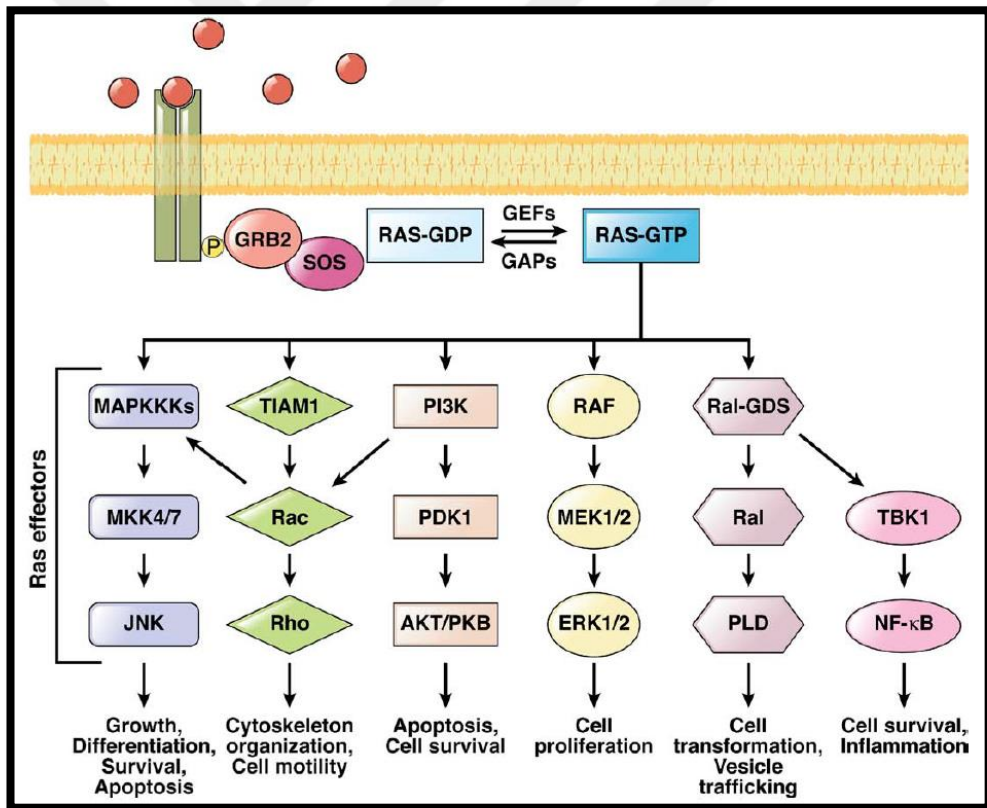
KRAS Mutasyonu

KRAS geni bir proto-onkogendir. KRAS gen ürünü, hücre dışı sinyallere cevap oluşumunda aktive olan, sinyal iletimiyle ilişkili membran bağlı 21 kDa bir proteindir (5). KRAS proteini mitojenik sinyallerin hücre yüzeyindeki EGFR'den (epidermal büyüme faktörü reseptörü) hücre nükleusuna iletiminden sorumludur (57). RAS aktivasyonu hücre büyümesi, hücre farklılaşması, hücre sağkalımı, apoptoz, hücre iskeleti organizasyonu, hücre motilitesi, proliferasyon ve inflamasyonu kontrol eden pek çok hücresel yolağı etkilemektedir (5). Ekzon 2'de

kodon 12 ve kodon 13 ile ekzon 3’de kodon 61’de meydana gelen nokta mutasyolar, GTP bağı aktive durumdaki gen ürününün kilitlenmesine yol açarak aktive formda kalmasını ve RAS sinyal aktivasyonunu sağlar (59). Kolorektal karsinom ve büyük boyutlu adenomların %30-60’ında KRAS geni mutantdır (5).

RAF ailesi serin-treonin kinaz aktivitesi bulunan ARAF, BRAF ve RAF1’den oluşmaktadır. Hücreye büyüme sinyali geldiğinde hücre membranına bağlı RAS, RAS-GTP’ye dönüşerek hücre içinde RAF-MEK-ERK yolağını, PI3K yolağını, RALGDS, RALGDS-benzeri gen ve RGL2’yi aktive etmektedir. RAF-MEK-ERK yolağının aktifleşmesiyle aktif hale gelen MEK1 ve MEK2, ERK1 ve ERK2’yi fosforile eder. Bunların sonucunda hücre proliferasyonu uyarılır (59) (Şekil 3).

RAS-GTP, PI3K’nın katalitik subunitine bağlanmaktadır. PI3K yolağı, apoptoz, hücre büyümesi ve hücre proliferasyonunu düzenlemektedir (59).



Şekil 3: RAS sinyal yolağı. (59)

P53 Mutasyonu

P53 adlandırması 53 kDA proteini tanımlar. P53 geni kromozom 17’nin kısa kolunda lokalizedir. Bu gen, DNA hasarı, anormal çoğalma sinyalleri ve oksidatif

stres dâhil strese hücre sel cevapta merkezi bir koordinatör özelliği taşıyan, bir tümör süpresör gen dir (59). P53 genom stabilitesini korur ve hücre döngüsünü kontrol eder. Hücrede replikasyon hataları ve mutasyonlar meydana geldiğinde p53 hücre döngüsünü G1/S fazında (S fazından önce) durdurur veya döngüyü yavaşlatır. Eğer DNA hasarı yaygınsa p53, kaspaz kaskadı üzerinden apoptozu uyarır (57).

P53 bazı onkojenik proteinler (c-Myc, RAS ve adenovirüs E1A) tarafından uyarılır. Normalde MDM2, E3-ubikuitin ligaz ve MDM4 (MDMX olarak da bilinir) p53'ü baskılar. Yüksek düzeyde hücre sel streste MDM2, MDM4 ve p53 arasındaki etkileşim bozularak p53 aktifleşir. CIP1/WAF1, p21 hücre siklus inhibitörü, GADD45 ve 14-3-3 (G2 arrestinde görevli), BAX, FAS (APO1), PIG3 ve KILLER (DR5) p53'ün hedef genleridir. "Genom muhafızı" olarak da bilinen p53, DNA metabolizması, apoptoz, hücre döngüsünün düzenlenmesi, hücre yaşlanması, anjiogenez, immün yanıt, hücre farklılaşması, hareket ve migrasyonda görevli yüzlerce genin transkripsiyonlarını kontrol eden ana düzenleyicidir (59).

P53 mutasyonu karsinogenezde noninvazivden invazive geçişte çok önemlidir (57). P53 mutasyonu genellikle adenomdan karsinoma dönüşüm basamağında meydana gelmektedir. Adenomların %4-26'sında, invaziv komponent barındıran adenomların %50'sinde, KRCa'ların %50-75'inde p53 mutasyonu gelişir. P53 mutasyonunun yaklaşık %80'i missense (yanlış anlam) mutasyonudur. Bu mutasyon, immünohistokimya ile tespit edilebilen anormal derecede uzun bir yarı ömre sahip inaktif bir proteinin sentezine yol açar (59).

18q Allel Kaybı

Kromozom 18'in uzun kolunda Cables, DCC, SMAD2 ve SMAD4 dâhil çok sayıda tümör süpresör gen bulunmaktadır. KRCa'ların %50-70'inde 18q'da LOH saptanmıştır. 18q'da LOH evre 2 ve evre 3 KRCa'larda kötü prognoz göstergesidir. Cables cdk2, cdk3 ve cdk5 ile etkileşime giren hücre döngüsünü düzenleyen bir proteindir. Cables'in mutasyon veya promoter metilasyonla azalmış ekspresyonu KRCa'ların %65'inde bildirilmiştir. DCC, immüno globulin süper ailesinin 170-190 kDa proteinini kodlar. Bu protein, hücre adezyonu ve göçünde düzenleyici olarak rol oynar ve ligandı netrin-1'in yokluğunda apoptozu uyarır (5). SMAD2 ve SMAD4 hücre büyümesinin düzenlenmesi, hücre diferansiyasyonu ve apoptozla ilişkili olan

TGF- β sinyal yolağının hücre içi mediyatörleridir. SMAD4 ve SMAD2'nin kolon kanserlerinin sırasıyla %20'sinden ve %10'undan azında mutant olduğu bildirilmiştir (59). SMAD4 gen ekspresyonunun kaybı kötü prognoz ve ileri evre KRCa gelişimiyle ilişkilidir. SMAD proteinleri c-Myc, CBFA1, FLRF ve furin genlerinin transkripsiyonunu düzenler (5).

COX-2 Aşırı Ekspresyonu

COX-2'nin (siklooksijenaz-2) aberran ekspresyonunun KRCa gelişiminde önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir. Büyüme faktörleri, sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve tümör promotorleri tarafından uyarılan COX-2 geni, konvansiyonel adenomların %43'ünde, karsinomların %86'sında aşırı eksprese edilir. COX-2'nin tümörojenik etkisi prostoglandin E2 (PGE2) üretimiyle ilişkili görünmektedir. Kolorektal karsinom ve konvansiyonel adenomlarda PGE2 düzeyinin arttığı bildirilmiştir. COX-2 ve PGE2 kolorektal tümörlerde hücre proliferasyonu, hücre ömrü, migrasyon ve invazyonu düzenler. COX-2 ayrıca anjiogenezi düzenler. COX-2'nin aşırı ekspresyonu proanjiogenik faktörlerin üretimini artırmaktadır (59).

Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

Sporadik KRCa'ların %13'ü MSI yolağı üzerinden gelişir. MSI yolağında, MMR sistemindeki defekt sonucu mikrosatellitlerde instabilite oluşur (34). MMR sistemindeki genlerde germline mutasyon oluştuğunda ise en sık kalıtsal KRCa sendromu olan Lynch sendromu meydana gelir. Tüm KRCa tanılı hastaların yaklaşık %3'ünü Lynch sendromu oluşturmaktadır (30).

Mikrosatellit dizileri, insan genomu boyunca dağınık şekilde yerleşim gösteren 1-6 baz çiftinden oluşan kısa tandem DNA tekrar dizileridir. İnsan genomunun yaklaşık %3'ünü mikrosatellit dizileri oluşturur. Mikrosatellit dizileri kişiler arası oldukça değişkendir (36). Genom içindeki tekrar sayıları ve dağılımı kişiye özgüdür ve o kişinin her dokusunda aynı paterndedir (33). Bu yüzden genetik haritalamada, soy ağacı haritalamasında ve genotip belirleme amaçlarıyla moleküler marker olarak kullanılır (36).

İnsan hücresinde bulunan yaklaşık 100.000 mikrosatellitin çoğu DNA'nın kodlamayan bölgelerinde bulunur, fakat bazı mono-, di- ve trinükleotid sekansları

protein kodlayan ekzonlarda bulunur (30). Mikrosatellitler, DNA replikasyonu esnasında en sık hata oluşan bölgelerdir. DNA replikasyonu sırasında mikrosatellitlerde en sık olarak baz-baz yanlış eşleşmesi meydana gelir (33). Mikrosatellitlerde baz-baz yanlış eşleşmesi, insersiyon ve delesyon meydana geldiğinde ortaya çıkan hatalar normal koşullarda MMR mekanizması tarafından tanınarak düzeltilmektedir (61). MMR proteinleri nukleusta heterodimer oluşturduğunda çok daha stabildir. MMR proteinlerinden birinin yokluğunda o proteinin heterodimer eşi instabil özellik kazanır (30). Defektif MMR sonucu DNA replikasyon hataları birikir, mikrosatellit DNA'da çerçeve kayması (frameshift) mutasyonlar meydana gelir ve bunun sonucunda MSI gelişir (61). Tamir edilemeyen çerçeve kayması mutasyonu hatalı ya da eksik protein kodlanmasına sebep olur (30). MSI-H olan KRCa'larda tümör süpresör genler ve DNA tamir genleri dâhil kodlama bölgelerinde bulunan mikrosatellitlerde rekürrens mutasyonların olması ve mikrosatellit sekanslarındaki hataların tamir edilememesi sonucu artmış mutasyon birikimiyle karakterize karsinogenez gelişmiştir. Örneğin; TGF- β tip 2 reseptör (TGF- β -R2) gen mutasyonları sıklıkla TGF- β -R2 proteininin inaktivasyonu ile sonuçlanan mikrosatellit dizisinde meydana gelir. TGF- β sinyal yolağı normalde kolonik epitelde proliferasyonu inhibe eder. MSI gelişen KRCa'larda sıklıkla TGF- β -R2 geninde oluşan mutasyonlar nedeniyle TGF- β sinyal yolağı inhibitör etki gösteremez (36). MMR fonksiyonu defektif olduğunda kodlama bölgesindeki mikrosatellit tekrarlarını içeren genlerden olan DNA tamiriyle ilişkili genler (RAD50, MSH3, MSH6, BLM, MBD4, MLH3), apoptozda görevli genler (APAF1, BAX, BCL-10 ve kaspaz-5), sinyal iletiminde görevli genler (TGF- β -R2, ACTR2, IGF2R ve WISP-3), hücre siklusunda görevli genler (PTEN ve RIZ) ve transkripsiyon faktörü TCF-4 mutasyona uğrar (5).

MMR sistemi başlangıçta *Escherichia coli* (E.coli) bakterisinde tanımlanmıştır. E. Coli ve *Saccharomyces cerevisiae* organizmaları üzerinde MMR sistemi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve bu, insandaki MMR sisteminin anlaşılmasını sağlamıştır. MMR sistemindeki mutasyonun HNPCC'nin primer sebebi olduğunun erken 1990'lı yıllarda anlaşılmasıyla DNA yanlış eşleşme tamiri sisteminin önemi anlaşılmıştır (62).

İnsanda MMR genleri başlıca MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2'dir. DNA yanlış eşleşme tamirinde en sık MSH2-MSH6 ve MLH1-PMS2 kompleksi oluşur. Sporadik KRCa'larda MSI oluşumundan MLH1 promoter hipermetilasyonu sorumluyken, Lynch sendromundan MSH2, MSH6, MLH1 veya PMS2 genlerindeki germline mutasyon sorumludur. MSH3, PMS1 ve MLH3 ise MMR sisteminin diğer genleridir (36). MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 genlerinin özelliklerinden aşağıda bahsedilmiştir.

- MSH2 (MutS homolog 2): Kromozom 2p22-p21'de yerleşimli, 15 ekzondan oluşan, 934 aminoasitlik protein kodlar.
- MSH6 (MutS homolog 6): Kromozom 2p16'da yerleşimli, 11 ekzondan oluşan, 1360 aminoasitlik protein kodlar.
- MLH1 (MutL homolog 1): Kromozom 3p21.3'de yerleşimli, 19 ekzondan oluşan, 756 aminoasitlik protein kodlar.
- PMS2 (PMS1 homolog 2): Kromozom 7p22'de yerleşimli, 14 ekzondan oluşan, 862 aminoasitlik protein kodlar (62).

MutS ve MutL proteinleri homodimer olarak işlev görmez, bu yüzden heterodimer oluştururlar. MSH2 proteini, MSH6 veya MSH3 ile heterodimer oluşturmaktadır. MSH2 heterodimerin baskın proteindir. MSH2-MSH6 heterodimeri MutS α , MSH2-MSH3 heterodimeri MutS β olarak adlandırılmaktadır. Yanlış eşleşme tamirinde MSH2 en sık MSH6 ile kompleks oluşturur. Normal MMR aktivasyonu sırasında MSH2, bağlanma ortağı MSH6'yı DNA onarım bölgesine alır. MSH2 fonksiyon kaybında MutS homolog kompleksi (heterodimer) oluşturulamaz. MSH6 fonksiyon kaybı durumunda ise MSH2 ile MSH3 heterodimer oluşturacağı için MSH6'nın işlevi telafi edilmiş olur. MLH-1 proteini, PMS2, PMS1 ve MLH3 ile heterodimer oluşturmaktadır. MLH1 heterodimerin baskın proteindir. MLH1-PMS2 heterodimeri MutL α , MLH1-PMS1 heterodimeri MutL β , MLH1-MLH3 heterodimeri MutL γ olarak adlandırılmaktadır. Yanlış eşleşme tamirinde MLH1 en sık PMS2 ile kompleks oluşturur. Normal MMR aktivasyonu sırasında MLH1, bağlanma ortağı PMS2'yi DNA onarım bölgesine alır. MLH1 fonksiyon kaybında MutL homolog kompleksi (heterodimeri) oluşturulamaz. PMS2 fonksiyon kaybı durumunda ise MLH1 proteini PMS1 ve MLH3 ile heterodimer oluşturacağı için PMS2'nin işlevi telafi edilmiş olur (33, 36).

İnsan genomunda genlerin yaklaşık yarısında CpG adaları olarak adlandırılan sitozin-guanozinden oluşan promoter bölgeler bulunur. Bu bölgelerde bulunan sitozin, DNA metiltransferaz tarafından metillenebilmektedir. Metilasyon bir hücrenin genlerini kalıcı olarak susturan bir olaydır (34). Sporadik MSI-H KRCa'ların az bir kısmında MMR genlerinde somatik mutasyon varlığı saptanmıştır (63). MSI gelişen sporadik KRCa'ların büyük çoğunluğu (%80-%90'ı) MLH1 geninin promoter bölgesindeki CpG adalarının hipermetilasyonla epigenetik olarak susturulması sonucu meydana gelmektedir. MLH1 geninin promoter hipermetilasyonu, yüksek CpG ada metilatör fenotip (CIMP+) ile ilişkili bir fenomendir (61). Somatik BRAF V600E mutasyonu, MLH1 promoter metilasyonu bulunduran KRCa'ların %69-78'inde bulunur (31). Somatik BRAF V600E mutasyonu sporadik MSI gelişen KRCa'larda görülürken Lynch sendromunda görülmesi beklenmez (61).

MSI bulunan KRCa'ların yaklaşık ¼'ünü Lynch sendromu oluşturmaktadır. Lynch sendromu MSH2, MSH6, MLH1 veya PMS2 geninde germline mutasyonla karakterize otozomal dominant kalıtmı KRCa sendromudur (61). Lynch sendromu vakalarının bir kısmında MMR genlerinde germline mutasyonu olmaksızın MLH1 veya MSH2 geninin promoter metilasyonu ile epigenetik inaktivasyonuna sebep olan konstitüsyonel epimutasyonlar saptanmıştır (34).

MSI bulunan KRCa'lar daha sıklıkla sağ kolon yerleşimlidir ve histopatolojik olarak ekstrasellüler müsin komponent ve taşlı yüzük hücre komponenti izlenen, medüller büyüme paterniyle az diferansiye görünümde, tümörü infiltre eden lenfositlerin ve Crohn benzeri lenfositik reaksiyonun görüldüğü tümörlerdir (9, 35).

CpG Ada Metilatör Fenotip (CIMP): Epigenetik değişiklikler ilgili genin DNA sekansında değişiklik olmaksızın o genin ekspresyonunda ve fonksiyonunda oluşan değişikliklerdir. İnsanda epigenetik değişiklikler genellikle DNA metilasyonu veya histon modifikasyonu aracılığıyla meydana gelmektedir. DNA metilasyonu yaygın olarak 5'-CG-3' (CpG) dinükleotidinde meydana gelmektedir. İlgili genin promoter bölgesinin metilasyonu genin ifadesini susturur, bu durum tümör süpresör genlerin fonksiyon kaybına sebep olan alternatif bir mekanizma sağlamış olur. Kolorektal karsinogenezle ilişkili olarak APC, MCC, MLH1, MGMT ve diğer bazı genlerin ifadesi DNA hipermetilasyonu ile susturulmaktadır. Sporadik MSI-H olan

KRCa'larda MLH1 geninin hipermetilasyonla susturulması buna en iyi örnektir. Sigara ve ileri yaş gibi çevresel faktörlerin artmış metilasyonla korele olduğu belirtilmektedir. CIMP multipl genlerin birlikte hipermetilasyonunu tanımlamaktadır (5). Yapılan çalışmalar sonucunda CIMP varlığının değerlendirilmesinde pek çok marker belirlenmiştir. Bu panellerden biri; MLH1, CDKN2A, MINT1 (methylated in tumors 1), MINT2, ve MINT31'i içeren beş markerdan oluşan paneldir. Bu panele göre bu promoterlerden ikisi veya daha fazlasında hipermetilasyon varlığında tümör CIMP-H (CIMP-high) olarak kabul edilmektedir. Bir diğer panel; CACNA1G, IGF2, SOCS1, RUNX3 ve NEUROG1'i içeren beş markerdan oluşan paneldir. Bu panele göre bu beş markerdan en az üçünde promoter metilasyon saptanması durumunda tümör CIMP pozitif olarak kabul edilmektedir (60). CIMP-H olan KRCa'lar sporadik KRCa'ların %15-20'sini oluşturmaktadır ve farklı klinik ve patolojik özelliklere sahiptir. Kadınlarda, yaşlı hastalarda ve sağ kolon lokalizasyonlu KRCa'larda daha siktir. CIMP-H olan tümörler histopatolojik olarak çoğunlukla az diferansiye görünümde, müsinöz veya taşlı yüzük hücreli histoloji içeren, mikrosatellit instabil tümörlerdir ve BRAF mutasyonu barındırır. CIMP-H olan tümörü bulunan hastaların 5-FU kemoterapi tedavisinden yarar görmediği belirtilmektedir. Bu tümörlerin prekürsör lezyonları genellikle sesil serrated adenomlardır (5).

DNA Proofreading (Düzeltilme) Polimeraz Mutasyonu

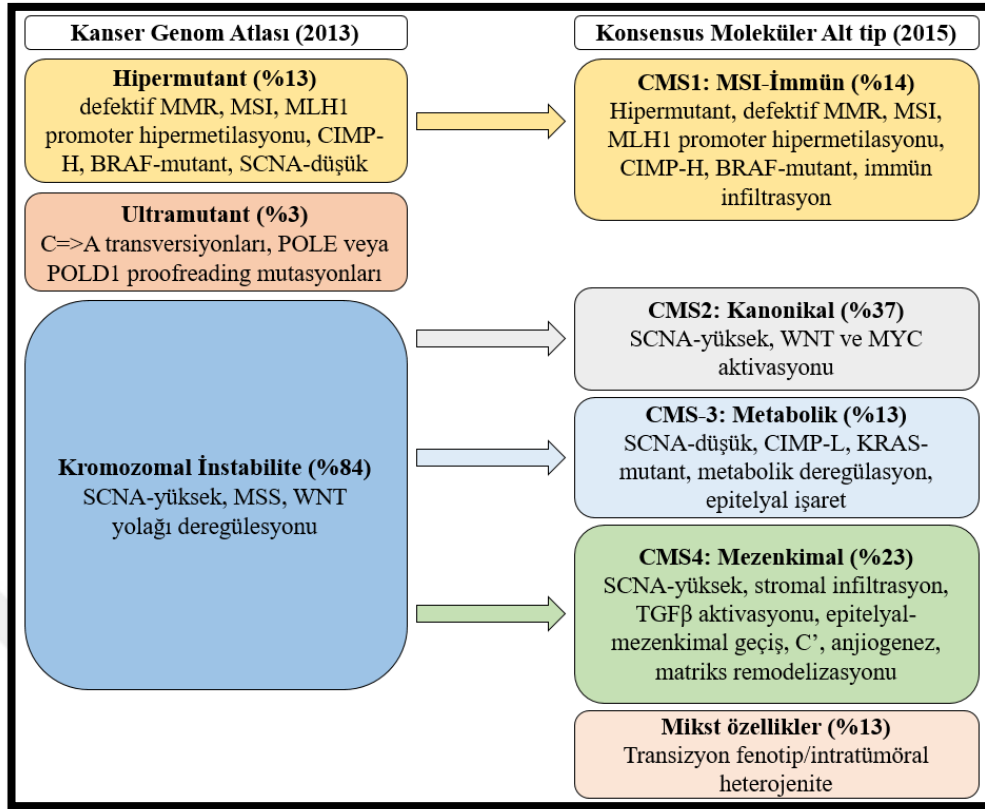
DNA polimerazlar DNA replikasyonundan sorumludur ve DNA replikasyonu, tamiri ve genetik rekombinasyon için gereklidir. DNA replikasyonu oldukça kompleks bir süreçtir. İnsanda DNA replikasyonu Pol α , Pol δ ve Pol ϵ dâhil multipl enzimlerle ilişkilidir. Pol α , Pol δ ve Pol ϵ , B ailesi polimerazlardır. Bu enzimler yeni oluşmakta olan DNA zinciri ipliğinde deoksiribonükleotidlerin polimerizasyonunu katalizler. Pol α , DNA sentezini başlatır, primer uzamadan sonra Pol δ ve Pol ϵ , Pol α 'nın yerini alır ve DNA replikasyonunun büyük bir kısmını gerçekleştirir. Çoğu polimeraz, intrinsik hata kontrol aktivitesinden yoksun olmasına rağmen Pol δ ve Pol ϵ polimerazlarının proofreading (ekzonükleaz) domainleri düşük bir hata oranına sahip olmalarını sağlar. Pol δ ve Pol ϵ enzimleri insanda heterotetramerler şeklindedir. Pol δ ve Pol ϵ katalitik ve proofreading ekzonükleaz aktivitesi bulunan subunit (sırasıyla POLD1 ve POLE geni tarafından kodlanır) ve

PCNA (proliferating cell nuclear antigen) gibi kofaktörlerle etkileşen aksesuar subunitler (sırasıyla POLD2, POLD3, POLD4 ve POLE2, POLE3, POLE4 genleri tarafından kodlanır) içermektedir. Pol δ ve Pol ϵ , DNA sentezine ilaveten eksizyon tamiri, yanlış eşleşme tamiri ve çift sarmal kırılmalarının tamiri dâhil kromozomal DNA tamirinde rol alır (64, 65).

POLE ve POLD1 proofreading domain mutasyonları çeşitli genleri etkileyen yüksek mutasyon oranına sahip ultramutant KRCa gelişimine sebep olmaktadır. Ultramutant KRCa'larda POLE mutasyonları POLD1 mutasyonlarından çok daha sık görülür (64). Kolorektal adenokarsinomların yaklaşık %3'ünde POLE proofreading domain mutasyonları meydana gelmektedir (10). Sporadik KRCa'larda somatik POLE mutasyonları bildirilmiştir (65). Somatik POLE mutasyonları germline POLE mutasyonlarına benzer bir şekilde çoğunlukla baz ikame mutasyonları (base substitution mutations) şeklindedir, C→A transversiyonlarında 100 kat, C→T transizyonlarında 30 kat artış vardır ve aminoasit değişiklikleri oluşturarak çok sayıda tümör süpresör genlerde ve onkogenlerde mutasyona sebep olur. POLE veya POLD1'in proofreading domaininde meydana gelen germline mutasyonlar ise otozomal dominant kalıtmı KRCa sendromu olan polimeraz düzeltme ile ilişkili polipozise (polymerase proofreading associated polyposis) sebep olur. POLE veya POLD1 germline mutasyonu bulunan KRCa'lar son derece yüksek mutasyon frekansı göstermektedir. Bu sendrom multipl kolorektal adenom varlığı ve erken başlangıçlı KRCa gelişimi ile karakterizedir. Duodenal adenom ve karsinom, endometrial karsinom gibi ekstrakolonik tümör gelişme riski de artmıştır (64).

2.9.4. Kolorektal Karsinomda Moleküler Sınıflandırma

KRCa'lar spesifik moleküler ve morfolojik değişikliklerle karakterize farklı alt tipler barındırmaktadır. Bu yönüyle homojen kanserler değildir (56). KRCa'ların moleküler sınıflandırmasında Kanser Genom Atlası (TCGA) ve Konsensus Moleküler Alt Tip (CMS) sınıflandırması olmak üzere iki ayrı moleküler patolojik sınıflandırma tanımlanmıştır (56, 66, 67) (Şekil 4).



Şekil 4: Kolorektal kanserlerde moleküler sınıflandırma. (56)

Kanser Genom Atlası Sınıflandırması

Bu sınıflandırmada KRCA'lar mutasyon oranına göre "hipermutant veya hipermutant olmayan kanserler" olmak üzere iki ana grupta sınıflandırır (10, 56, 66).

Hipermutant Grup

İki alt gruptan oluşur. Bu gruptaki tümörlerin çoğu (yaklaşık %13) defektif MMR'ye sahip yüksek mutasyon oranı gösteren hipermutant kanserlerdir. Az bir kısmı (yaklaşık %3) ise oldukça yüksek mutasyon oranı gösteren ultramutant kanserlerdir. Hipermutant kanserlerdeki defektif MMR'nin sebebi genellikle MLH1 promoter hipermetilasyonu ile MLH1 gen ekspresyonunun susturulmasıdır. Bu kanserlerde CIMP mevcuttur. Ultramutant KRCA'larda ise POLE veya POLD1'de ekzonükleaz domaininde proofreading fonksiyonunu inaktive eden mutasyon mevcuttur. Bu tümörler oldukça yüksek mutasyon oranına sahiptir. Bu mutasyon,

DNA replikasyonu esnasında mutant POLE veya POLD1 tarafından yanlış nükleotid eşleşmesiyle sonuçlanır (56, 66).

Hipermutant Olmayan Grup

Hipermutant olmayan KRCa'lar (yaklaşık %84) düşük mutasyon oranı gösterir ve mikrosatellit stabildir, ancak yüksek oranda DNA somatik kopya sayı değişikliği ile karakterizedir. WNT yolağında deregülasyon (en sık olarak APC mutasyolu ile) gelişir (56, 66).

Konsensus Moleküler Alt Tip Sınıflandırması

Bu sınıflandırmada, dört temel CMS grubu oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmada KRCa'ların %14'ü CMS1, %37'si CMS2, %13'ü CMS3, % 23'ü CMS4, %13'ü mikst özellikler bulunduran gruptadır. Neredeyse bütün hipermutant özellikte, MSI bulunduran kanserler CMS1 kategorisi içerisinde. Kalan MSS kanserler CMS2 (kanonikal), CMS3 (metabolik), CMS4 (mezenkimal) ve mikst özellikler içeren sınıflandırılmayan grupta yer alır (56, 67).

CMS1 (MSI-İmmün) Alt Tip

Bu gruptaki KRCa'lar, defektif MMR nedeniyle hipermutanttır. MLH1 promotör hipermetilasyonu vardır. MSI gelişen tümörlerdir. Sık BRAF mutasyonu vardır. CIMP-H özelliklidir. DNA somatik kopya sayı değişikliği düşüktür. CMS1'de gen ekspresyon profili, tümörü infiltre eden belirgin CD8 pozitif sitotoksik T lenfositlerinin patolojik olarak varlığıyla tutarlı şekilde güçlü immün aktivasyon varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu, immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı potansiyel cevabı açıklamaktadır (56, 67).

CMS2 (Kanonikal) Alt Tip

Belirgin WNT ve Myc sinyal aktivasyonu ile baskın olarak epitelyal işaretler (epithelial signatures) gösterir ve diğer alt tiplerden daha sık tümör süpresör gen kayıpları ve onkogen kopya sayısı kazanımları gösterir (56, 67).

CMS3 (Metabolik) Alt Tip

Bu gruptaki KRCa'lar daha az somatik kopya sayı değişikliği gösterir. Bu grup CMS2 ve CMS4'ten daha sık hipermutant/MSI KRCa içerir. CMS3 gruptaki KRCa'larda KRAS mutasyonları siktir ve CIMP-L (CIMP-low) prevalansı hafifçe daha yüksektir. Gen ekspresyon analizlerine göre epitelyal işaretler (epithelial signatures) ve çeşitli yolaklarda metabolik disregülasyonun kanıtı baskın olarak bulunmaktadır (56, 67).

CMS4 (Mezenkimal) Alt Tip

Bu gruptaki KRCa'larda epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) genlerinde ekspresyon artmıştır. Belirgin TGF- β aktivasyonu vardır. Kompleman ilişkili inflamasyonla, matriks remodelizasyonu, stromal invazyonla ve anjiogeneze ilişkili gen ekspresyonları gösterilmiştir (56, 67).

Mikst Özellikler İçeren Sınıflandırılmayan Grup

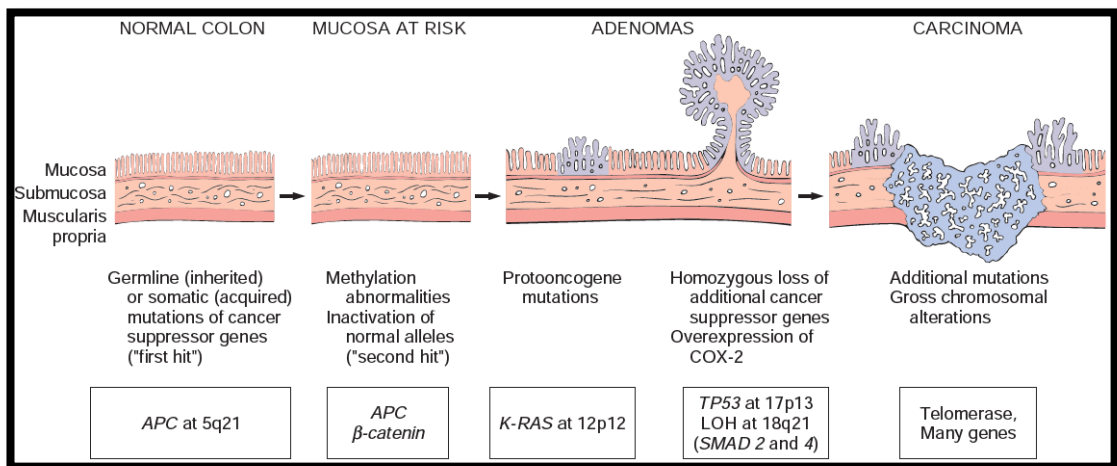
Geçiş fenotipi gösteren veya intratümöral heterojeniteyi temsil eden mikst özellikler içeren KRCa grubudur (56, 67).

2.9.5. Kolorektal Karsinogeneze Morfolojik Spektrum

Klasik Adenoma-Karsinoma Sekansı

Sporadik kolon kanserlerinin %80'inde klasik adenom-karsinom sekansı meydana gelmektedir (68). Adenoma-karsinoma sekansından CIN yolağı olarak da bahsedilmektedir (58). Adenom-karsinom sekansında normal kolorektal epitel önce adenoma ve en nihayetinde invaziv adenokarsinoma ilerler. Bu sekansta genetik ve buna karşılık gelen histopatolojik değişikliklerin tahmin edilebilir bir ilerleyişi ile karakterize çok basamaklı genetik olaylar söz konusudur. Bu modele göre ilk olarak APC tümör süpresör geninde inaktivasyon meydana gelir (59). APC geninin her iki alleli ya mutasyonla ya da epigenetik olaylarla fonksiyonel olarak inaktif hale gelir. Normalde APC, WNT sinyal yolağının komponenti olan β -kateninin negatif regülatörüdür. APC inaktivasyonunda sitoplazmada biriken β -katenin nükleusa

geçerek MYC ve siklin-D1 de dâhil pek çok genin transkripsiyonunu aktive eder. Takiben KRAS geninde aktive edici mutasyonlar da dâhil ilave mutasyonlar birikir. KRAS mutasyonu karsinom gelişiminde geç bir olaydır. KRAS mutasyonunun 1 cm'den küçük adenomların %10'undan azında, 1 cm'den büyük adenomların %50'sinde ve invaziv adenomkarsinomların %50'sinde bulunması geç bir olay olduğunu desteklemektedir. Neoplastik progresyon TGF- β sinyal yolağının efektörleri olan SMAD2 ve SMAD4 dâhil diğer tümör süpresör genlerle de ilişkilidir. Tümör süpresör gen p53 kolorektal karsinomların %70-80'inde mutanttır ve adenomlarda nadiren görülür. Bunun sebebi p53 mutasyonunun karsinogenezde geç dönemlerde meydana gelmesidir (68). P53 mutasyonu karsinogenezde noninvazivden invazive geçişte çok önemlidir (57). Adenom-karsinom sekansının geç döneminde telomeraz aktivitesinin artışı da gerçekleşir (68) (Şekil 5). Bu modele göre en az 7 farklı mutasyonun gerekli olduğu belirtilmektedir. KRCa gelişiminde 80 kadar mutant gen olduğu belirtilmektedir, fakat bu genlerin yalnızca az bir kısmının (15'den az) karsinogenezde gerçek sürücü gen olduğu düşünülmektedir. Kanseri oluşumunda multipl genetik vuruş gerekmektedir. Kanser ilerlemede farklı ara olaylar vardır ve bu genetik değişikliklerin zamansal edinimi önemlidir. Örneğin; APC mutasyonları adenom oluşumunda başlatıcı olaydır, fakat KRAS aktive edici mutasyonları in vivo kanser oluşumunu başlatamaz, APC mutasyonu ile birlikte meydana geldiğinde tümör gelişimini sağlayabilir (59).

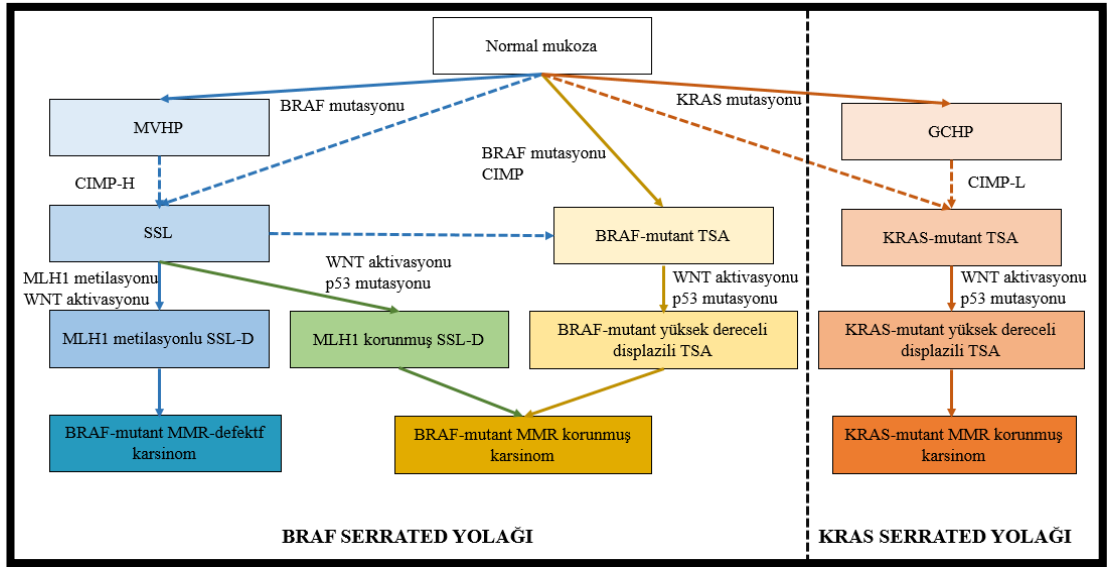


Şekil 5: Adenoma-karsinoma sekansı. (68)

Serrated Neoplazi Yolağı

Tüm kolorektal karsinomların %30'u serrated neoplazi yolağı üzerinden gelişmektedir (Şekil 6). HP (özellikle proksimal kolon yerleşimli MVHP) SSL'nin muhtemel prekürsörü olmasına karşın SSL ve TSA, karsinomun bilinen prekürsörleridir. GCHP'ler ve bazı MVHP'ler TSA'ya progrese olabilir (10).

SSL'nin karsinoma progresyonu, biriken CpG ada metilasyonunun bir sonucu olarak aşık ar epitelyal displazi (SSL-D) gelişimi üzerinden ilerler. Aşık ar displazi ve düşük düzey CpG ada metilasyonu karsinoma progresyonda TSA'da da oluşabilir. Serrated neoplazi yolağında MSI ile birlikte ya da MSI meydana gelmeksizin hipermetilasyonla, sporadik kanser gelişimine yol açan bir dizi genetik ve epigenetik değişiklikler meydana gelir. Ya BRAF aktive edici mutasyonları (MVHP, SSL ve TSA'da) ya da KRAS aktive edici mutasyonları (GCHP ve TSA'da) serrated polip gelişimini başlatır. SSL'de çeşitli CpG adalarının yaygın metilasyonu CIMP'a sebep olur ve displazi gelişiminde ve sonuç olarak invaziv karsinom gelişiminde rol oynar. MLH1 promoter metilasyonu SSL-D'lerin %75'inde lezyonun oluşması için kritik bir basamaktır. Kalan %25 SSL-D'ler MSS'dir ve sıklıkla p53 mutasyonu barındırır. SSL'den aşık ar displazi ve karsinom gelişiminde WNT sinyal yolağında değişiklikler de meydana gelir. TSA RNF43'de daha sık değişiklikler göstermesi ve RSPO gen ailesi füzyonları varlığı ile SSL'den bazı farklılıklar gösterir. TSA'da düşük derecede CIMP vardır, KRAS ve BRAF mutasyonları görece eşit sıklıkta meydana gelir. MSI, CIMP-L ve p53 mutasyonu KRAS mutant TSA gelişimiyle ilişkilidir. BRAF mutant TSA'lar CIMP ile daha sık ilişkilidir ve kötü prognoza sahip MSS özellikle karsinoma ilerler (10).



Şekil 6: Serrated neoplazi yolağı. (10)

2.9.6. Klinik Özellikler

KRCa'lar ileri evrelere kadar sinsice gelişim göstererek semptom oluşturmamaya yatkın tümörlerdir. Semptom ve bulgu oluşturduğunda ise daha yaygın olarak karın ağrısı, rektal kanama, bağırsak alışkanlığının değişmesi ve kilo kaybı görülür. Hastalarda daha az sıklıkla bulantı, kusma, halsizlik, abdominal distansiyon ve anoreksiya görülür. Kolon karsinomu diyare ya da konstipasyona sebep olabilmesine rağmen hastada kronik anormal bağırsak alışkanlığından ziyade son zamanlarda gelişen bağırsak alışkanlığında değişiklik kolon karsinomu açısından daha anlamlıdır. Semptomlar tümörün lokalizasyonuna, boyutuna ve metastaz varlığına bağlıdır. Sol kolon kanserleri kısmi ve tam intestinal obstrüksiyon gelişimine sağ kolon kanserlerinden daha eğilimlidir. Çünkü sol kolonun lümeni daha dardır ve sol kolonda dışkı daha katıdır. Büyük ekzofitik kanserler lümeni obstrükte etmeye daha yatkındır. Kısmi obstrüksiyonda konstipasyon, mide bulantısı, abdominal distansiyon ve abdominal ağrı görülebilir. Kısmi obstrüksiyon nadiren obstrüksiyonun distalindeki dışkıdan kaynaklı paradoksal intermittant diyareye sebep olabilir. Distal kanserler bazen gross rektal kanamaya sebep olabilir fakat proksimal kanserlerde bu durum nadirdir. Çünkü kan daha uzun süre dışkıya maruz kalır ve kimyasal olarak degrade olur. Proksimal kolon kanserinde kanama gizli kanamadır ve hastalar gross kanama olmaksızın demir eksikliği anemisi ile başvurabilir.

Hastada anemi, güçsüzlük, yorgunluk, dispne veya çarpıntı gelişebilir. Anemi sonucu ten renginde solukluk görülebilir. Demir eksikliği anemisi, kırılğan ve kaşık görünümünde tırnakla karakterize koilonişiye, lingual eritemle ve papilla kaybıyla karakterize glossite, dudakların fissür ve soyulmasıyla karakterize keilite sebep olabilir. İleri evre KRCa'lar özellikle de metastaz yapmış kanserler kaşeksiye neden olabilir. Abdominal muayenede palpabl bir kitle ileri evre kanseri işaret eden nadir bir bulgudur. Rektal muayene ve gaitada gizli kan testi kolon kanseri şüphesi konusunda ipucu verebilir. Rektum kanseri dijital rektal muayene ile saptanabilir (69).

KRCa'lar oldukça nadir olarak hastada periferik lenfadenopati (özellikle sol supraklavikuler bölgede gelişen Virchow nodülü) gelişimine sebep olabilir. Karaciğer metastazına bağlı hepatomegali görülebilir. Çoğunlukla ekzofitik intraluminal büyüyen tümörler başta olmak üzere kolon kanseri akut kolonik obstrüksiyona sebep olabilir. Nadiren intusepsiyon, volvulus, kan damarı infiltrasyonu sonrası kanlanmada bozukluk nedeniyle ve obstrüksiyon sonrası proksimal segmentin dilatasyonu nedeniyle iskemik kolite, tümörün kendisi nedeniyle veya obstrüksiyona sekonder olarak proksimal kolonda perforasyona, perforasyon sonucu jeneralize peritonite sebep olabilir. Kolon kanserlerinde mesane, ince bağırsak gibi komşu organlara fistül gelişebilir. Kolonik obstrüksiyon ve perforasyon kötü prognostik göstergelerdir. Primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinomların yaklaşık %6'sı gerçekte kolondan kaynaklanmaktadır (69).

2.9.7. Lokalizasyon

Çekum, çıkan kolon, proksimal 2/3 transvers kolon embriyolojik olarak ortabağırsaktan, distal 1/3 transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum sonbağırsaktan gelişir. Rektum embriyolojik olarak sonbağırsaktan gelişmesine rağmen rektum karsinomları bazen sol kolon karsinomlarından ayrı olarak kategorize edilebilmektedir ya da splenik fleksuranın proksimalinden kaynaklı tümörler için sağ kolon yerleşimli, rektum dâhil splenik fleksuranın distalinden kaynaklı tümörler için sol kolon yerleşimli karsinom tanımlaması kullanılabilmektedir. Bu tanımlamaya göre kolorektal karsinom görülen hastaların en azından %63'ünün tümörü sol kolon yerleşimlidir (70).

Sağ kolon karsinomlu olguların daha büyük bir kısmını kadın hastalar oluşturur. Sağ kolonda karsinomu bulunan hastaların tanı anındaki ortalama yaşı sol kolonda karsinomu olanlardan daha fazladır. Sağ kolon karsinomları sol kolon karsinomlarına kıyasla daha yüksek dereceli histolojide olmaya ve tanı anında daha büyük boyutta ve daha ileri evrede olmaya meyillidir. Sağ kolon karsinomlarında periton metastazı daha sık gelişirken sol kolon karsinomlarında karaciğer ve akciğer metastazı daha sık gelişmektedir (70).

Sağ ve sol kolon karsinomlarında moleküler farklılıklar bulunmaktadır. CIN sol kolon karsinomlarının yaklaşık %75'inde, sağ kolon karsinomlarının yaklaşık %30'unda tanımlanmıştır. APC, KRAS, SMAD4 ve p53 genlerinde mutasyon sol kolon karsinomlarında daha sık meydana gelmektedir (70).

Hipermutasyon sağ kolon karsinomlarında daha yaygındır. Sağ kolon karsinomları RAS ve PI3K yolağı mutasyonları, CIMP-H, MSI-H ve BRAF mutasyonu ile ilişkilidir (70).

2.9.8. Makroskopik Özellikler

KRCA'ların makroskopik görünümü tanı anındaki tümör evresine göre değişebilir. Polipoid adenomlardan gelişen bazı küçük boyutlu karsinomlar genellikle iyi gelişmiş bir sap yapısı içerirler. Bunlar dışındaki küçük boyutlu karsinomlar keskin sınırlı, mukozadan değişken derecede eleve görünümde, genellikle santrali düz özellikte sesil lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyük boyutlu karsinomlar dört genel grupta kategorize edilebilir (53). Bunlar;

- Büyük, ekzofitik ve polipoid tümörler: Nadiren obstrüksiyona sebep olan tipik olarak çekumda görülen intraluminal büyüyen tümörlerdir. Klinik vermeden önce genellikle oldukça büyük boyutlara ulaşır (53).
- Endofitik ve ülseratif tümörler: Bu tümörler genellikle kolon duvarının derin katmanlarına invaze olan santrali çökük ve ülser görünümde düzensiz sınırlı intraluminal tümörlerdir (53).
- Anüler tarzda lümeni daraltan tümörler: Bu tümörler genellikle tıkanıklığa sekonder proksimal kolonda dilatasyona ve mukozal kıvrımların düzleşmesine sebep olan kolon duvarında sirküferansiyel gelişen tümörlerdir. Desmoplazi sonucu tümörde skiröz özellik meydana gelir (53).

- Diffüz infiltratif tümörler: Bu tümörler, midedeki linitis plastikaya analog özelliktedir. Kolon duvarı diffüz bir şekilde düzleşir ve kalınlaşır. Bu durumdan başlangıçta kolonun yüzeyel katmanları etkilenirken zamanla kolonun tüm katmanları etkilenir (53).

KRCa'larda bu dört grup arasında birbiriyle örtüşen pek çok makroskopik özellik bulunabilir. Bu grupların makroskopik özelliklerinin histolojik tipten bağımsız bir şekilde prognoz göstergesi olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. KRCa'ların kesit yüzü gri-beyaz renkte, nispeten homojen görünümde ve solid özelliktedir, fakat kesit yüzünde genellikle nekroz alanları da bulunur (53). Müsinöz adenokarsinomlar veya müsin içeriği yüksek adenokarsinomların kesit yüzü jelatinöz ve parlak görünümde olup müsin varlığı kolon duvarı katmanlarında ayrılmalara sebep olabilmektedir (23). KRCa'larda obstrüksiyona sekonder kolon dilatasyonu ya da kolonun serozal yüzeyinde retraksiyonlar izlenebilir (53).

2.9.9. Mikroskopik Özellikler

Kolorektal karsinom, kolon ve rektumdan orjinlenen malign epitelyal tümördür (Tablo 5). Kolon ve rektumun glandüler veya müsinöz diferansiyasyon gösteren malign epitelyal tümörleri ise kolorektal adekarsinom olarak adlandırılmaktadır. KRCa'ların %90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır (71). Çoğu vaka konvansiyonel adenokarsinom veya başka şekilde spesifiye edilemeyen adenokarsinom [adenokarsinom, NOS (adenocarcinoma, not otherwise specified)] olarak tanı alırken bazı tümörler spesifik klinik, histomorfolojik ve moleküler özellikleri nedeniyle konvansiyonel adenokarsinomlardan ayrı sınıflandırılır (10).

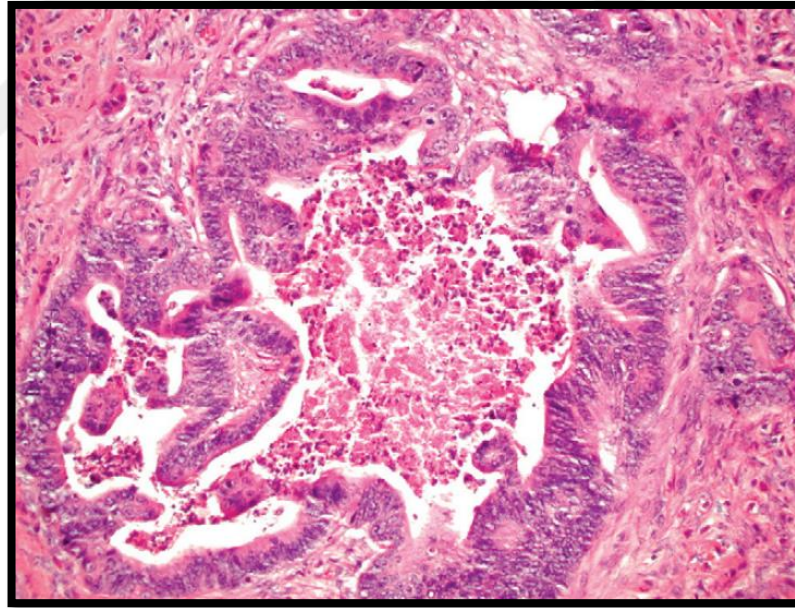
Tablo 5: Kolon ve rektum malign epitelyal tümörleri DSÖ 2019 Sınıflandırması.
(10)

Kolon ve Rektumun Malign Epitelyal Tümörleri
-Adenokarsinom, NOS -Serrated adenokarsinom -Adenom benzeri adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinom -Müsinöz adenokarsinom -Zayıf koheziv karsinom -Taşlı yüzük hücreli karsinom -Medüller adenokarsinom -Adenoskuamöz karsinom -Karsinom, andiferansiye, NOS -Sarkomatoid komponent içeren karsinom
-Nöroendokrin tümör, NOS -Nöroendokrin tümör, grade 1 -Nöroendokrin tümör, grade 2 -Nöroendokrin tümör, grade 3 -L hücre tümörü -Glukagon benzeri peptid üreten tümör -PP/PYY üreten tümör -Enterokromaffin hücreli karsinoid -Serotonin üreten tümör
-Nöroendokrin karsinom, NOS -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
-Mikst nöroendokrin-nöroendokrin neoplazm (MiNEN)

Konvansiyonel Adenokarsinom

Konvansiyonel adenokarsinomlar sıklıkla iyi ya da orta derecede diferansiye karsinomlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Değişken derecede müsin üretimi görülür (23). Konvansiyonel adenokarsinomda histolojik görünüm diferansiyasyon derecesine göre değişmektedir. İyi diferansiye adenokarsinomlarda neoplastik epitelyal hücreler genellikle kolumnar görünümdeyken diferansiyasyon derecesi azaldıkça hücreler kuboidal, poligonal görünümde izlenir. Mitotik figür sıktır. Diferansiyasyon derecesine göre neoplastik glandın boyutu ve konfigürasyonu değişir. Yine diferansiyasyon derecesine göre glandlar arası stroma mesafesi değişkendir. Gland lümeninde kirli nekroz da denilen yoğunlaşmış eozinofilik mukus, nükleer ve sellüler debridenden oluşan nekrotik debri varlığı dikkati çeker (Resim 12). Primeri bilinmeyen metastatik bir olguda kirli nekroz varlığı primerin

kolorektal karsinom olduğu yönünde ipucu verebilir. Tümörün kenarında küçük, irregüler ve infiltratif görünümlü glandlar daha sıklıkla görülebilmesine karşın tümörün yüzeysel ve derin kısımları arasında genellikle fark mikroskopik olarak az olmaya meyillidir. Bazı tümörler özellikle yüzeysel olmak üzere papiller komponent içerebilir. Desmoplazi belirgin olabilir, yaygın nekroz ve stromada hyalinizasyon görülebilir. Tümörde glandüler hücrelere ilaveten değışken derecede paneth hücresi, nöroendokrin hücre ve skuamöz hücre görülebilir (53). Zeminde özellikle tümör çevresinde belirginleşen inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon bulunabilir. Bu inflamatuvar reaksiyonun çoğunu T lenfositler oluşturmaktadır. T lenfosit dışında B lenfosit, plazma hücreleri, histiyosit ve hatta S-100 pozitif dentritik hücreler de bulunabilir. Nadiren çok sayıda eozinofil görülebilir. Tümör komşuluğunda konvansiyonel adenom, serrated polip gibi rezidü prekürsör lezyon izlenebilir. Tümör kolonun tüm katmanlarını aşarak perikolik yağ dokuyu infiltre edebilir (23).



Resim 12: Konvansiyonel adenokarsinoma mikroskopik görünüm. (53)

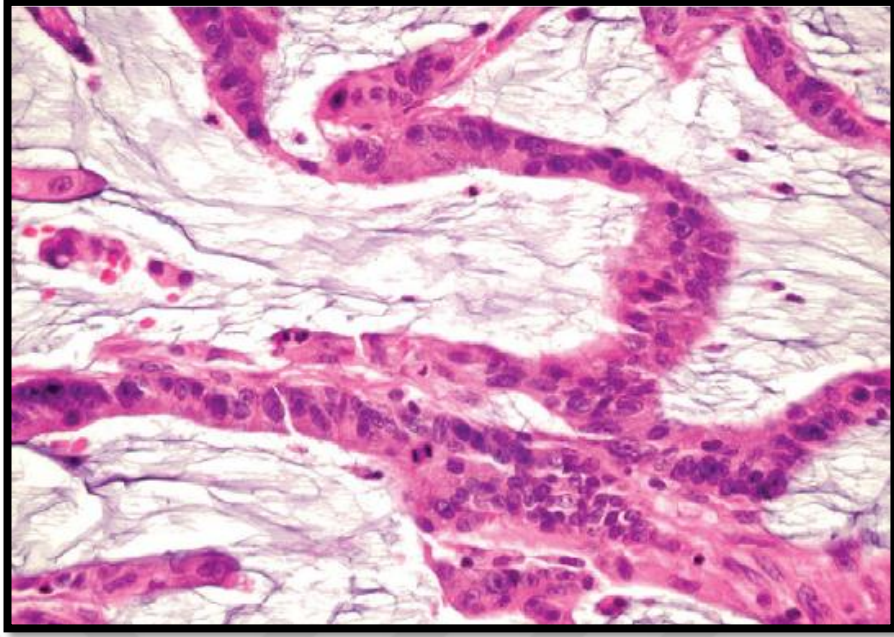
Histolojik Derecelendirme (Histolojik Gradeleme)

Konvansiyonel adenokarsinomlarda gradeleme sistemi gland formasyonunun yüzdesine dayanır (72). DSÖ kolorektal adenokarsinom histolojik derecelendirme sistemine göre konvansiyonel adenokarsinomlar histolojik diferansiyasyon derecesine göre iyi diferansiye (grade 1), orta derecede diferansiye (grade 2) , az

diferansiye (grade 3) ve andiferansiye (grade 4) olarak derecelendirilir, fakat aslında andiferansiye adenokarsinom tezat bir isimlendirmedir, andiferansiye karsinom (grade 4) gland oluşumu, müsin üretimi, nöroendokrin, skuamöz, sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen malign epitelyal tümörler için rezerv dışlayıcı terimdir İyi diferansiye adenokarsinomlarda tümörün %95'inden fazlasında gland oluşumu izlenir. Orta derecede diferansiye adenokarsinomlarda gland oluşumu %50-95 iken az diferansiye adenokarsinomlarda %50'den azdır. Bu gradeleme sistemi sadece konvansiyonel adenokarsinoma uygulanmalıdır (71).

Müsinöz Adenokarsinom

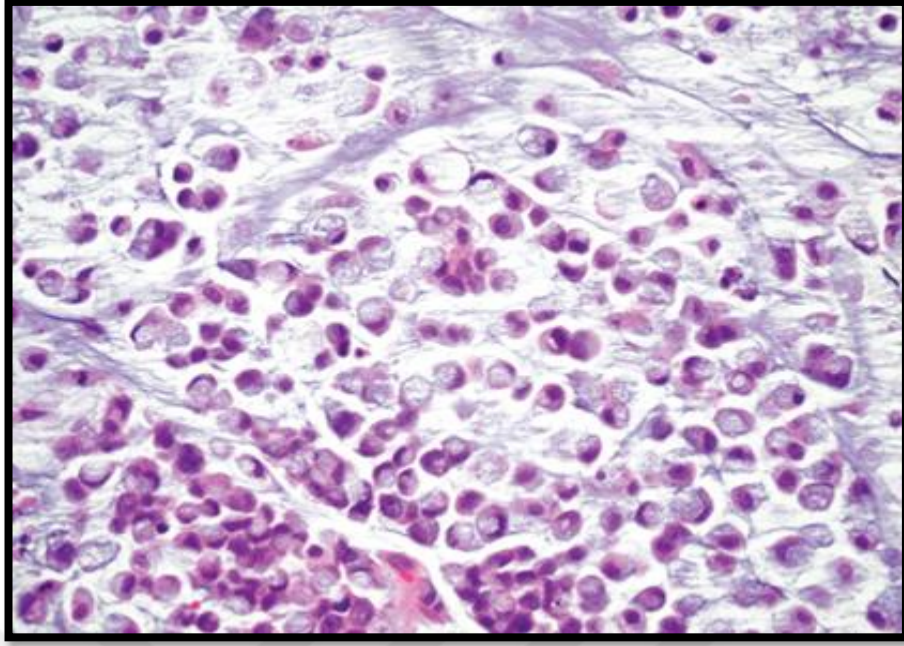
Tüm KRCA'ların yaklaşık %10'unu oluşturur. Genç yaşta daha sık görülür (53). Sağ kolon (çekum, çıkan kolon, proksimal transvers kolon) yerleşimi daha sıktır. Mikroskopik olarak asiner yapılardan, tümör hücre kümelerinden, tabakalarından ya da taşlı yüzük hücreleri de dâhil tek tek tümör hücrelerinden oluşan malign epitelyal bir tümörün %50'den fazlasını ekstrasellüler müsin gölcükleri oluşturuyorsa bu tümörler müsinöz adenokarsinom olarak adlandırılır (Resim 13). Neoadjuvan tedavi sonrası gözlenebilen müsinöz morfolojik değişiklikler müsinöz adenokarsinom olarak yorumlanmamalıdır. Müsinöz komponent hem sporadik hem de Lynch sendromu ile ilişkili KRCA'larda MSI ile ilişkili mikroskopik özelliklerden biridir (71, 73). Müsinöz adenokarsinomlarda konvansiyonel adenokarsinoma kıyasla MSI daha sık meydana gelir (10). Müsinöz adenokarsinomlar çoğunlukla MSI-H özellikte tümörlerdir. MSI-H olan müsinöz adenokarsinomların yavaş seyirli tümörler olduğu belirtilmektedir. Aksine MSS olan müsinöz adenokarsinomlar daha agresif tümörlerdir ve daha ileri evrede tanı alırlar (74). Müsinöz adenokarsinomların metastatik hastada sistemik tedaviye cevabı nispeten kötü olmasına rağmen konvansiyonel adenokarsinoma kıyasla prognostik farkı olmadığı belirtilmektedir (10). Adenokarsinomda %50'den az müsinöz komponent varsa (anlamli olması için müsinöz komponent %10'dan fazla olmalı) müsinöz komponent içeren ya da müsinöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom olarak adlandırılır (74).



Resim 13: Müsinöz adenokarsinoma mikroskopik görünüm. (53)

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Tüm kolorektal karsinomların %1'den azını oluşturur (74). Kolorektal konvansiyonel adenokarsinomlara kıyasla daha genç yaşta görülür. Kadınlarda daha sıktır. Sağ kolon (çekum, çıkan kolon ve proksimal transvers kolon) yerleşimi daha sıktır. Mikroskopik olarak tümör hücrelerinin %50'den fazlası, nükleusu karakteristik olarak perifere iten belirgin intrastoplazmik müsin içeren tümör hücreleri şeklindeyse tümör, taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılır (73) (Resim 14). Taşlı yüzük hücreleri linitis plastikada olduğu gibi müsinden fakir infiltratif büyüme gösterebilir veya ekstrasellüler müsin gölcükleri içerisinde bulunabilir (74). Taşlı yüzük hücreli karsinomda gland oluşumu varsa da azdır (23). Bu tümörler az diferansiye (yüksek dereceli) tümörlerdir (74). Çoğunlukla MSI-H özelliktedirler ve CIMP-H özellik gösterirler. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, hastada hızlı bir şekilde multipl lokasyonda metastaz yapar. Klinik olarak agresif tümörlerdir. Transmural yayılım, lenf nodu metastazı ve peritoneal yayılım gösterirler ve ileri evrede tanı alırlar (73). Prognoz konvansiyonel adenokarsinomdan çok daha kötüdür (74).



Resim 14: Taşlı yüzük hücreli karsinoma mikroskopik görünüm. (53)

Adenokarsinomda %50'den az taşlı yüzük hücre komponenti bulunuyorsa taşlı yüzük hücre komponenti içeren adenokarsinom olarak adlandırılır (73). Kolonun primer taşlı yüzük hücreli karsinomu tanısını vermeden önce mide ve memeden metastaz ihtimalini dışlamak gerekir. Taşlı yüzük hücrelerini, psödomembranöz kolit ve diğer inflamatuvar durumlarda görülebilen taşlı yüzük hücreye benzeyebilen hücrelerden ayırt etmek gerekir (23).

Medüller Adenokarsinom (Medüller Karsinom)

Oldukça nadirdir (74). Kadınlarda daha sık görülmektedir. Ortalama görülme yaşı kolorektal konvansiyonel adenokarsinomlarla benzerdir. Çoğu tümör proksimal kolonda lokalizedir (73). Bu tümörler makroskopik olarak ekspansif büyüme gösteren büyük kitleler şeklindedir. Mikroskopik olarak eozinofilik ya da amfofilik stoplazmalı, büyük veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, andiferansiye görünümde sıkı paketlenmiş, trabeküler veya solid paternde gelişim gösteren küçük-orta büyüklükte tümör hücrelerinden oluşmaktadır (27). Tümör iyi sınırlı itici tarzda büyüme gösterir. Karakteristik olarak tümörü infiltre eden belirgin lenfosit artışı ve belirgin Crohn benzeri lenfositik reaksiyon izlenir (27, 74). Fokal gland oluşumu ve müsinoz komponent bulunabilir. Tümör küçük büyütmeye endokrin neoplazileri

taklit edebilir, fakat nöroendokrin belirteçlerle boyanmaz. İmmünohistokimyasal olarak CDX2 ekspresyon kaybı vardır. CK20 ekspresyonu bulunmayabilir (27). Az diferansiye görünümüne rağmen prognozu genellikle iyidir. Medüller karsinom çoğunlukla MSI-H özelliktedir (74). Sporadik veya Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Az diferansiye konvansiyonel adenokarsinomlardan daha iyi klinik gidiş gösterir (73).

Serrated Adenokarsinom

Kolorektal karsinomların %7,5'ini, proksimal kolon yerleşimli olan karsinomların %17,5'ini oluşturur (27). Ortalama hasta yaşı 65-70'dir. Kadın ve erkekteki prevalansı tartışmalıdır. Sıklıkla sağ kolon ya da rektum yerleşimlidir (73). Çoğu serrated adenokarsinom MSS veya MSI-L özelliktedir ve traditional serrated adenomdan gelişir. Bir kısmı ise MSI-H özelliktedir ve sesil serrated adenomdan gelişir (75). Mikroskopik olarak müsinöz alanların eşlik edebildiği glandüler serrasyonlarla karakterize olup serrated poliplere morfolojik olarak benzerlikleri ile tanınırlar (10). Mikroskopik olarak belirgin nükleollü, polaritesi korunmuş veziküler nükleuslu, eozinofilik stoplazmalı serrated epitelden oluşabilir veya belirgin müsin üretiminin olduğu serrated patern gösteren bol eozinofilik stoplazmalı hücrelerin oluşturduğu yüzen hücre topları veya papillalar şeklinde görülebilir ya da benzer sitolojik detaylara sahip fakat daha az diferansiye görünümlü hücrelerin trabeküler büyüme paterni izlenebilir (75). Serrated adenokarsinomda nekroz izlenmez ya da total alanın %10'undan azdır (76). MSS veya MSI-L özellikteki serrated adenokarsinomlar MSI-H olanlara göre daha kötü prognoz gösterir (27).

Adenom Benzeri Adenokarsinom

Adenom benzeri adenokarsinom, villöz karsinom veya papiller adenokarsinom olarak da bilinir. Nadir görülür. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 66'dır. Yapısal ve sitolojik özellikleri villöz adenomu anımsatan invaziv bir tümördür (73). Tümörün invaziv alanlarının %50 veya fazlasında düşük dereceli görünümüyle villöz yapıların bulunduğu bir adenom benzeri görünüm vardır (10). Tümörde villöz yapılar intraglandülerdir. Tümör itici tarzda büyüme paternine sahiptir. Neoplastik epitel adalarını çevreleyen desmoplastik stroma varlığı tanıda

yardımcıdır. Tümörde KRAS mutasyonu bulunur. Konvansiyonel adenokarsinomdan daha iyi prognozludur ve daha az oranda lenf nodu ve uzak metastaz gösterir (73).

Mikropapiller Adenokarsinom

Nadir görülür. Meme ve mesanede görülene benzer şekilde kolonda da agresif gidişlidir (27). Mikropapiller adenokarsinom 53-72 yaş arasında daha sık görülür. Sağ kolon ve rektum yerleşimi daha sıktır. Vasküler yapıları taklit eden stromal boşluklarda yüzen küçük, sıkıca paketlenmiş, yuvarlak-oval şekilli koheziv tümör hücre kümeleri ile karakterize bir tümördür. Bu boşluklarda endotelyal döşenme bulunmaz (73). Tanı için tümörün en az %5'inde mikropapiller özellik bulunmalıdır (10). Mikropapillalarda gerçek fibrovasküler kor bulunmaz. Tümör hücreleri eozinofilik stoplazmalı, pleomorfik nükleusludur. Tümörde inflamatuvar hücreler izlenmez. Tümör hücreleri ters hücre polaritesi gösterir ve İHK olarak MUC1 ile karakteristik boyanır. MUC2 ekspresyon kaybı vardır. KRAS, p53 ve BRAF V600E mutasyonları sıktır. MSI nadirdir (73). Mikropapiller adenokarsinomda lenf nodu ve uzak metastaz sıktır, prognoz kötüdür (27).

Adenoskuamöz Karsinom

Hem skuamöz hücreli karsinom hem de adenokarsinom komponenti barındıran oldukça nadir görülen bir tümördür. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom komponentleri tümör içinde ayrı alanlar halinde ya da birbiriyle iç içe alanlar halinde bulunabilir. Adenoskuamöz karsinom paraneoplastik hiperkalsemiye sebep olabilir. Tipik olarak sağ kolonda görülür. Konvansiyonel adenokarsinomdan daha kötü prognozludur. Metastaz sıktır (73).

Sarkomatoid komponent içeren karsinom

Kolorektal karsinomlarda nadir bir grup tümör, iğsi hücre komponenti ve rabdoid özelliklerle sarkomatoid görünümde ve kısmen andiferansiye histolojiyle karakterizedir. Hastaların prognozu genellikle kötüdür. Tipik olarak büyük boyutlu tümörlerdir ve mikroskopik olarak bol intrastoplazmik eozinofilik rabdoid cisimlerin izlendiği rabdoid hücreler görülür. Tümör hücreleri genellikle diskoheziv özelliktedir. Zeminde miksoid matriks izlenir. Glandüler diferansiyasyon alanlarının

yanısıra pleomorfik dev hücreler veya iğsi hücreler izlenir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde SMARCB1 (INI1) ile nükleer ekspresyon kaybı görülür (10).

Andiferansiye karsinom

Sağ kolon yerleşimi daha sıktır. Hasta yaşı konvansiyonel adenokarsinom hastalarına benzerdir. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür (73). Epitelyal bir tümör olmanın ötesinde diferansiyasyonun morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler kanıtından yoksun nadir görülen tümörlerdir (71). Tümör düzensiz sınırlıdır. Pleomorfik hücreler bulunabilir. Tümörü infiltre eden lenfositler ve Crohn benzeri lenfositik reaksiyon görülmez. İntrastoplazmik müsin yokluğu az diferansiye adenokarsinomdan ayırmada yardımcı özelliktir (27). Agresif tümörlerdir, kötü prognoz gösterirler (73).

2.9.10. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

Kolorektal karsinomlarda çoğu histokimyasal olarak müsin boyalarıyla pozitif boyanmaktadır (23). Kolorektal müsinöz adenokarsinomlarda MUC2 ekspresyonu sıktır, fakat over, meme ve pankreas müsinöz adenokarsinomlarında da pozitif boyanma görülür. Müsinöz adenokarsinom dışındaki kolorektal karsinomlarda azalmış MUC2 ekspresyonu bildirilmiştir. Kolorektal müsinöz adenokarsinomlarda yaklaşık %50 vakada MUC5AC ekspresyonu da vardır. Mikropapiller adenokarsinomlarda MUC1 ekspresyonu karakteristiktir. Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinomlarda MUC2 ekspresyonu görülmesine rağmen çoğu vakada MUC1 ekspresyonu görülmez. MUC5AC ekspresyonu değişkendir (77).

Kolorektal adenokarsinomların önemli bir özelliği değişmez bir şekilde sitokeratin pozitif olmalarıdır. Kolorektal adenokarsinomlar CK20 ile ekspresyon gösterirken CK7 ile ekspresyon göstermemektedir. CK20 pozitifliği ve CK7 negatifliği kolon ve rektumun primer adenokarsinomlarını akciğer, over gibi diğer bölgelerden kaynaklanan tümörlerden ayırmada yardımcıdır. Aksi boyanma paterni oldukça nadirdir. Az sayıda kolorektal karsinom olgusunda özellikle az diferansiye tümörlerde CK7 pozitifliği gibi aberran immünoreaktivite görülebilmektedir (23).

CDX2 kaudal tip homeobox genlerinin bir üyesi tarafından kodlanan transkripsiyon faktörüdür (77). CDX2 intestinal epitel hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunda rol alır. Kolorektal karsinomların büyük bir kısmı İHK olarak CDX2 ekspresyonu gösterir. Bununla birlikte CDX2 ekspresyonu over, mesane, akciğer, pankreatobiliyer karsinomların bir kısmında da görülebilmektedir (23).

CEA (carcinoembryonic antigen) gen ailesi, CEA da dâhil alt gruplar içeren 29 genden oluşmaktadır. CEA gen ürünleri, hücre adezyonu veya sinyal iletiminde çeşitli rolü olan membran ilişkili glikoproteinlerdir. Monoklonal CEA (mCEA) pek çok çeşitli adenokarsinomu boyar, bunlar kolonun, ince barsağın, midenin, pankreatik duktusların, biliyer traktın ve serviksin adenokarsinomlarıdır. Buna rağmen CEA İHK boyamanın seçilmiş kolon adenokarsinom vakaları için immünohistokimya panelinde bulunması faydalı olacaktır (77).

2.9.11. Metastaz Özellikleri

Kolorektal karsinomun en sık metastaz bölgesi, bölgesel lenf düğümleri ve karaciğerdir (23). Lenf düğümü metastazının olup olmadığı hasta prognozunu öngörmede prediktif değer taşır, ayrıca lenf düğümü metastazının görüldüğü evre 3 hastalıkta postoperatif adjuvan kemoterapi tedavisi için uygun hastayı belirlemede majör belirleyicidir. Kolorektal karsinomda lenf düğümü metastazı değerlendirmesinde standart olarak minimum kabul edilebilir lenf düğümü sayısı çoğu rehberlerde 12 adet lenf düğümü olarak kabul edilmektedir. Buna karşın örneklenebilen lenf düğümü sayısı çeşitli nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir (78).

Kolon ve rektumun venöz drenajı sebebiyle kolorektal karsinomun en sık uzak metastaz bölgesi karaciğerdir. Kolorektal karsinom görülen hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık sürecinde karaciğere metastaz gelişir. Metastatik kolorektal karsinomu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde tek organ metastazı bölgesi karaciğerdir (79).

Kolorektal karsinomun ikinci en sık uzak metastaz bölgesi akciğerdir (79). Nispeten yaygın görülen diğer metastatik bölgeler periton ve overdir (23). Sağ kolon yerleşimi, ileri T ve N evresi, az diferansiye histoloji, müsinöz adenokarsinom ve tanı anında daha genç yaş kolorektal karsinomlarda peritoneal metastaz riskini artırır.

Kolorektal karsinomdan kaynaklı peritoneal karsinomatozis kötü prognozla ilişkilidir (79). Daha nadir görülen metastaz bölgeleri santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavitedir (23). Beyin metastazlı hastalarda primer tümör distal kolon ve rektum yerleşimli olmaya yatkındır. Beyin metastazı genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülmektedir. Beyin metastazlı hastaların çoğunda karaciğer, akciğer gibi organlara çoktan metastaz gelişmiştir (79).

2.9.12. Kolon ve Rektum Karsinomunda TNM Evrelemesi

Kolorektal karsinomlarda hastalığın yayılım derecesini belirlemek, tedavinin planlanması ve prognozu değerlendirebilmek amacıyla günümüzde kullanılan evreleme sistemi TNM evrelemesidir (Tablo 6).

Tablo 6: Kolon ve rektum karsinomları TNM evrelemesi (DSÖ 2019). (10)

T- Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi T0: Primer tümör saptanmadı Tis: Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu T1: Tümör submukozaya invaze T2: Tümör muskularis propriaya invaze T3: Tümör subserozaya ya da peritonla örtülü olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze T4: Tümör diğer organ veya yapılara direkt invazyon gösteriyor ve/veya visseral peritona penetreder T4a: Tümör visseral peritona penetreder T4b: Tümör diğer organ veya yapılara direkt invazyon gösterir
N- Bölgesel lenf düğümleri
Nx: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemedi N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok N1: 1-3 bölgesel lenf düğümünde metastaz N1a: 1 bölgesel lenf düğümünde metastaz N1b: 2-3 bölgesel lenf düğümünde metastaz N1c: Bölgesel lenf düğümü metastazı olmaksızın subserozada veya peritonla örtülü olmayan perikolik ya da perirektal dokuda tümör depozit(ler)i (satellitler) N2: 4 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz N2a: 4-6 bölgesel lenf düğümünde metastaz N2b: 7 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz
M- Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var M1a: Peritoneal metastaz olmaksızın bir organa sınırlı (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf düğümleri gibi) metastaz M1b: Birden fazla organda metastaz M1c: Organ tutulumu olan ya da olmayan peritoneal metastaz

2.9.13. Prognoz, Prediktif Biyomarkerlar ve Tedavi

KRCa'ların klinik davranışını belirleyen en önemli faktör tümörün patolojik evresidir. Tümörün serozal yüzeye penetrasyonu önemli bir kötü prognostik göstergedir. Bölgesel lenf düğümü metastazı ve perikolonik dokuda tümör depoziti varlığı da hasta prognozunu etkileyen önemli prognostik parametrelerdir. Tümörün histolojik tipi de prognostik olarak önemlidir (23). Taşlı yüzük hücreli karsinom, mikropapiller adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, sarkomatoid komponent içeren karsinom, andiferansiye karsinom kötü prognoz göstermektedir (10, 73). Özellikle sol kolon yerleşimli serrated adenokarsinomlar konvansiyonel adenokarsinoma kıyasla daha kötü prognoz gösterir. Medüller karsinom az diferansiye konvansiyonel adenokarsinomlardan daha iyi klinik gidiş gösterir (73).

Müsinöz adenokarsinomların konvansiyonel adenokarsinoma kıyasla prognostik farkı olmadığı belirtilmektedir (10). Tümörün histolojik derecesi de prognozu etkileyen faktörlerdendir. Az diferansiye adenokarsinomlar iyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlardan daha agresif gidişatlıdır. Vasküler invazyon özellikle ektramural venöz invazyon önemli bir bağımsız kötü prognostik göstergedir. Lenfatik invazyon lenf düğümü metastazı açısından risk faktörüdür. Cerrahi eksizyonun yeterliliği (proksimal cerrahi sınır, distal cerrahi sınır ve radier cerrahi sınırın durumu) prognozu etkileyen faktörlerdendir. Tümör pozitif olan radier (sirküferansiyel) cerrahi sınır varlığı tümör rekkürrensi ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ekspansif gelişim gösteren tümörlerin infiltratif gelişim gösterenlerden daha az agresif seyir gösterdiği belirtilmektedir. Ekspansif gelişim gösteren tümörler MSI-H fenotip ile ilişkili bulunmuştur. Tümör tomurcuklanması da negatif prognostik faktörlerdendir. Tümör tomurcuklanması malign kolorektal poliplerde lenf düğümü metastaz riski ile koreledir. Diğer prognostik faktörler hasta yaşı (çok genç ve çok yaşlı hastalarda daha kötü prognoz görülmüştür), cinsiyet (kadınlarda daha iyi prognoz görülmüştür), 5 ng/ml'den yüksek serum CEA düzeyi (kötü prognostik gösterge), barsak duvarı perforasyonu (kötü prognostik gösterge), Crohn benzeri lenfoid reaksiyon dâhil tümör çevresinde belirgin lenfoplazmasitik infiltrasyon varlığı (iyi prognostik gösterge), perinöral invazyon (kötü prognostik gösterge), belirgin tümör anjiogenezidir (kötü prognostik gösterge) (23).

KRCa'larda RAS mutasyonu, BRAF mutasyonu ve MSI durumunu bilmek hastalığın prognozunu ve tedavisini öngörmeye önem arz etmektedir. RAS, BRAF ve MSI, kolorektal karsinomda prediktif biyomarkerlerdir. RAS genlerinden olan KRAS ve NRAS genlerinin durumu terapötik anlamda önemlidir. Bu genlerde kodon 12, 13, 59, 61, 117 veya 146'da mutasyonu varlığı, anti-EGFR monoklonal antikor tedavisine (setuksimab ve panitumumab) dirençle ilişkilidir. BRAF, RAF treonin kinaz ailesinden bir onkogendir (10). BRAF V600E mutasyonunun erken evre MSI-H olan kolorektal karsinomlarda kötü prognoza sebep olmadığı fakat MSS olan kolorektal karsinomlarda kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir. BRAF V600E mutasyonu kolorektal karsinom relapsı sonrası kötü prognozla ilişkilidir, bu hastalarda MSI-H ve BRAF mutasyonuna ilişkin farklı rekürrens paternleri tanımlanmıştır (61). BRAF V600E mutasyonu varlığı Lynch sendromunun

dışlanmasında kullanılmaktadır. BRAF V600E mutasyonu bulunan kolorektal karsinom hastalarında anti-EGFR tedavisinin fayda sağlamadığı bildirilmiştir (10).

MSI varlığının araştırılması prognozu öngörmeye ve tedavide oldukça önemlidir. Lynch sendromu tanısı koyabilmek için MSI'nın durumu (germline mutasyona uğrayan ilgili MMR geni) araştırılmalıdır. Çoğu çalışmada MSI varlığının diğer klinik ve patolojik değişkenlerden bağımsız olarak iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (23). MSI olan kolorektal karsinomlar sağ kolonda yerleşme eğilimindedir ve tanı anında genellikle erken evrededir. Kolorektal karsinomlarda MSI görülme sıklığı hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken evre kolorektal karsinomlarda MSI varlığı daha yüksek insidans gösterir. Evre 1 ve evre 2 KRCa'ların yaklaşık %20'sinde, evre 3 KRCa'ların %12'sinde ve metastatik (evre 4) KRCa'ların %4-5'inde MSI vardır. MSI-H olan metastatik kolorektal karsinomlar, kadın cinsiyette ve yaşlılarda daha sık görülmekte ve karaciğerden ziyade sıklıkla lenf düğümleri ve peritona senkron metastazlarla prezente olmaktadır (61). MSI durumunun terapötik anlamı oldukça fazladır. MSI'nın evre 2 ve 3 hastalarda klinik önemi vardır, çünkü bu hastalar 5-FU kemoterapi tedavisinden fayda görmezler. Hatta 5-FU tedavisinin MSI olan kolorektal karsinom hastalarında zararlı etkisinin olabileceği bildirilmiştir (23). MSI varlığı immünoterapi tedavisi açısından da önemlidir. Konvansiyonel terapinin başarısız olduğu MSI olan kolorektal karsinom hastalarında PD1/PDL1 inhibitörlerine terapötik yanıtın iyi olduğu bildirilmiştir (10).

Serum CEA düzeyi özellikle erken evre kolon kanserlerinde olmak üzere sensitif olmadığı için kolon kanseri taramasında kullanılmamakla birlikte preoperatif CEA düzeyi kanser prognozu ve postoperatif CEA düzeyleriyle kıyaslamak açısından önemlidir. Preoperatif yüksek CEA düzeyi kötü prognostik göstergedir, muhtemelen kanserin yaygın olduğu ve rekürrens olacağı anlamına gelir. Tam bir tümör rezeksiyonu sonrası CEA düzeyi hemen daima normalleşir, postoperatif dönemde CEA'nın normalleşmemesi inkomplet rezeksiyonu işaret edebilir. Serum CEA'nın postoperatif progresif olarak artan düzeyi rekürrens ya da metastaz varlığına işaret eder (69).

Kolorektal karsinomda standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi prosedürün şekli tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Çekum veya çıkan kolon karsinomlarında ileokolektomi yapılır. Peritoneal refleksiyonun distalinde yerleşimli

tümörlerde geleneksel cerrahi yöntem abdominoperineal rezeksiyondur (23). Rektum karsinomlarında standart cerrahi tedavi total mezorektal eksizyondur. Kolon karsinomları için, rektum karsinomlarında uygulanan total mezorektal eksizyon tedavisine analog olarak komplet mezokolik eksizyon tedavisi önerilmiştir (80). Neoadjuvan tedavi T3, T4 veya lenf düğümü pozitif rektal karsinomlu hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (23). Evre 3 kolon kanserli hastalarda rekürrens riski %15-50 olduğu için bu hastalara cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi verilmektedir. Evre 2 kolon kanserli hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım evre 3 kolon kanserli hastalardan anlamlı derecede daha iyidir. Bu yüzden evre 2 kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalımda yararı düşüktür ve yalnızca yüksek relaps riski olan hastalara (T4 tümör, perfore tümör, cerrahi esnasında kolon obstrüksiyonu ve 12'den az sayıda lenf düğümü varlığı) adjuvan kemoterapi tedavisi verilmesi önerilmektedir. Rezektabl karaciğer ve akciğer metastazı bulunan KRCa hastalarında genellikle metastatik kitle cerrahi rezeksiyonla çıkartılmaktadır. İrrezektabl metastaz bulunduran hastalarda ise palyatif kemoterapi tedavisi verilmektedir. İrrezektabl karaciğer metastazlı hastalardaki metastatik kitle kemoterapi sonrasında rezeke edilebilmektedir (80).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Konvansiyonel Klinikopatolojik Parametreler

Çalışma retrospektif bir çalışma olup doku arşiv materyali üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastane otomasyon sistemi taranarak Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda kolon biyopsi materyalleri hiperplastik polip, serrated polip, adenomatöz polip tanıları almış olgular ile kolon rezeksiyon materyalleri adenokarsinom tanısı almış olgular saptandı. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındıktan sonra (onay protokol numarası; 19-KAEK-055) olgulara ait parafin blok ve hematoksilin-eozin boyalı lamaların arşivden çıkartılarak tekrar gözden geçirilmesi işlemi yapıldı. Tekrar gözden geçirme işlemi neticesinde seçilen olgulardan çalışma grupları oluşturuldu. Çalışma, hiperplastik polip grubu (HP), serrated polip grubu (SP), düşük dereceli displazili adenomatöz polip grubu (DDAP), yüksek dereceli displazili adenomatöz polip grubu (YDAP), sol (desendan) kolon nonmüsinöz adenokarsinoma grubu (DKNMCA), sol (desendan) kolon müsin depozisyonlu adenokarsinoma grubu (DKMCA), sağ (asendan) kolon nonmüsinöz adenokarsinoma grubu (AKNMCA), sağ (asendan) kolon müsin depozisyonlu adenokarsinoma grubu (AKMCA), neoadjuvan tedavi almış adenokarsinoma grubu (ATCa) ve kontrol grubu (KG) olmak üzere 170 olgudan oluşturuldu (Tablo 7). Transvers kolon yerleşimli karsinom olguları, transvers kolonun proksimal 2/3'ünde lokalize ise sağ kolon karsinom olgu grupları, distal 1/3'ünde lokalize ise sol kolon karsinom olgu grupları içerisinde sınıflandırıldı. Müsin depozisyonlu karsinoma %10 ve üzeri ekstrasellüler müsin içeren olguları tanımlamak için kullanıldı. ATCa olgu grubu, neoadjuvan tedaviden parsiyel fayda görmüş veya fayda görmemiş, analizlerde değerlendirilebilecek en azından rezidü tümör izlenen, tümör regresyon skoru Modifiye Ryan'a göre 2 veya 3 olan olgulardan seçildi. HP grubu olgularında histolojik alt tiplendirme yapılmadı. SP grubu olgularında displazi derecesine ve sesil serrated adenom/polip ile traditional serrated adenoma alt tipine göre ayırım yapılmadı. DDAP ve YDAP olguları seçilirken sitolojik ve mimari atipi bulgularına göre olgular değerlendirilerek bu kategorilere dâhil edildi (Resim 15). KG olgu grubu ise kolorektal tümör tanısı

olmayan tümör dışı diğer sebeplerden ötürü kolon mukoza biyopsisi yapılmış olguların normal sınırlarda kolon mukoza örneklerinden oluşturuldu.

Tablo 7: Çalışma grupları ve olgu sayıları.

Grup	Olgu Sayısı (n)
DKNMCa	15
DKMCa	14
AKNMCa	15
AKMCa	15
ATCa	16
HP	20
SP	20
DDAP	20
YDAP	20
KG	15
Toplam	170

Karsinoma olgularının cinsiyet, yaş, tümör lokasyonu, tümör uzun çapı, tümörün kolon duvarında invazyon derecesi (T), lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), cerrahi sınır (CS) durumu ve bölgesel lenf düğümlerinin durumuna ait özellikleri otomasyon sisteminde elektronik olarak arşivlenmiş patoloji raporlarından dökümü alınarak ve gözden geçirilerek analizlere dâhil edildi. Yaş ve tümör uzun çapı, ortalama değerleri yanı sıra kategorize edilerek de analiz edildi. Yaş için 50 altı, 50-59 arası, 60 ve üzeri yaş olmak üzere 3 ayrı kategoride ve de 50 altı, 50 ve üzeri yaş olmak üzere 2 ayrı kategoride değerlendirmeler yapıldı. Tümör uzun çapı için ise 50 mm altı ve 50 mm ile üzeri uzun çapa sahip tümörler şeklinde 2 ayrı kategoride analizler gerçekleştirildi.

ATCa grubu hariç karsinoma olgularının hematoksil-eozin boyalı preparatları taranarak tümör histolojik diferansiyasyon derecesi (grade), ekstrasellüler matriks komponenti yüzdesi, taşlı yüzük hücre komponenti varlığı ve Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon varlığına göre ayrıca analizi yapıldı (Resim

16). Tümör histolojik diferansiyasyon derecesine göre olgular düşük dereceli (grade 1) ve yüksek dereceli (grade 2) olmak üzere ayrılarak analizlere alındı. Konvansiyonel adenokarsinom olgularında *[müsinöz adenokarsinoma olguları (>%50 ekstrasellüler müsin içeren olgular) hariç ekstrasellüler müsin depozisyonu bulunan (%10-50) ve bulunmayan (<%10)]* DSÖ kolon adenokarsinomaları histolojik derecelendirme sistemi (71) esas alınmıştır. Buna göre iyi taklit edilmiş glandların oranı %95'den fazla olan adenokarsinomalar iyi diferansiye (grade 1), %50-95 arası iyi taklit edilmiş gland izlenen olgular grade 2, %50'den az iyi taklit edilmiş gland izlenen olgular ise grade 3 olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ikili grade sistemi esas alınarak analizler yapılmıştır. Buna göre grade 2 ve grade 3 olgular yüksek dereceli kabul edilerek grade 2 başlığı altında toplandı. Grade 1 olanlar yine düşük dereceli (grade 1) olarak analizlere alındı. Ekstrasellüler müsin içeriği %50'den fazla olan olguları da histolojik diferansiyasyon derecelerine göre derecelendirdik. Burada Langner ve ark.'nın yaptığı çalışmada kullandığı histolojik derecelendirme sistemini (81) esas aldık. Buna göre tümörde glandları taklit etme derecesi, solid gelişim paterni, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite derecesi temel alınarak tümörler düşük dereceli (grade1) ve yüksek dereceli (grade 2) olarak sınıflandırıldı.

Ekstrasellüler müsin komponenti ekstrasellüler müsin depozisyonu bulunmayan, %10-50 arası ekstrasellüler müsin depozisyonu bulunan ve %50'den fazla ekstrasellüler müsin depozisyonu bulunan şeklinde üç ayrı kategoride analizlere alındı. Taşlı yüzük hücre komponenti varlığı için %1 seviyesi eşik değer kabul edildi. Crohn benzeri inflamasyon varlığı için subserozal/serozal fibrozis ile birlikte tümör çevresinde lenfoid agregat/folikül formasyonlarının görülmesi ya da tümör çevresinde tek başına lenfoid agregat/folikül formasyonlarının görülmesi kriter olarak kabul edildi.

Polip gruplarında ise yaş, cinsiyet ve konvansiyonel patoloji parametreleri değerlendirilmeye alınmadı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Çalışmamızda DNA MMR genleri olarak İHK yolla analizi yapılan MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 genlerinin ekspresyonu karsinoma grupları (AKNMCa,

AKMCa, DKNMCa, DKMCa ve ATCa), polip grupları (HP, SP, DDAP, YDAP) ve KG’de değerlendirilerek analize dâhil edildi. İmmünohistokimyasal analiz için gözden geçirilen hematoksil-eozin boyalı lamalar içerisinde en demonstratif olan kesitler seçilerek arşivden çıkartılan parafin bloklardan alınan 4 mikrometre kalınlığında kesitler üzerinde Leica marka Bond model tam otomatik immünohistokimya cihazında boyamalar gerçekleştirildi. İmmünohistokimyasal boyamada kullanılan antikorların isimleri, marka, klon, dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri şöyledir (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmada kullanılan primer antikorların özellikleri.

Antikor	Marka	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon süresi
MSH2	Zeta	G219-1129	1/40	20 dakika
MSH6	Novocastra	PU29	1/100	20 dakika
MLH1	Novocastra	ES05	1/75	20 dakika
PMS2	Novocastra	M0R4G	1/150	20 dakika

Çalışmada tüm olgular İHK olarak MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Olguların İHK yolla değerlendirmesinde MMR gen ekspresyonunun korunmuş olduğunu saptamada tümör hücrelerinin en az %5’inde nükleer boyanma varlığı eşik değer olarak kabul edildi (Resim 17, 18). Tüm antikorlar için kolon mukoza epitel hücreleri ile mukozal/submukozal lenfoid doku hücreleri internal kontrol olarak kabul edildi. Tümör hücre nükleuslarının boyanmadığı karsinoma ve polip olgularında internal kontrol kabul edilen hücrelerin de nükleer ekspresyon göstermemesi durumunda yeni kesitler alınarak İHK boyamalar tekrar edildi. Tekrar edilen boyamalara rağmen sonuçların değişmediği olgular analiz dışı bırakıldı. Normal kolon mukozasından oluşan KG olgularında da tekrarlanan boyama işlemlerine rağmen mukoza epitel hücre nükleusları ile lenfoid hücrelerin boyanmadığı olgular analiz dışı bırakıldı. Çalışma gruplarındaki tüm olgular, immün boyalı kesitlerinde internal kontrol olarak

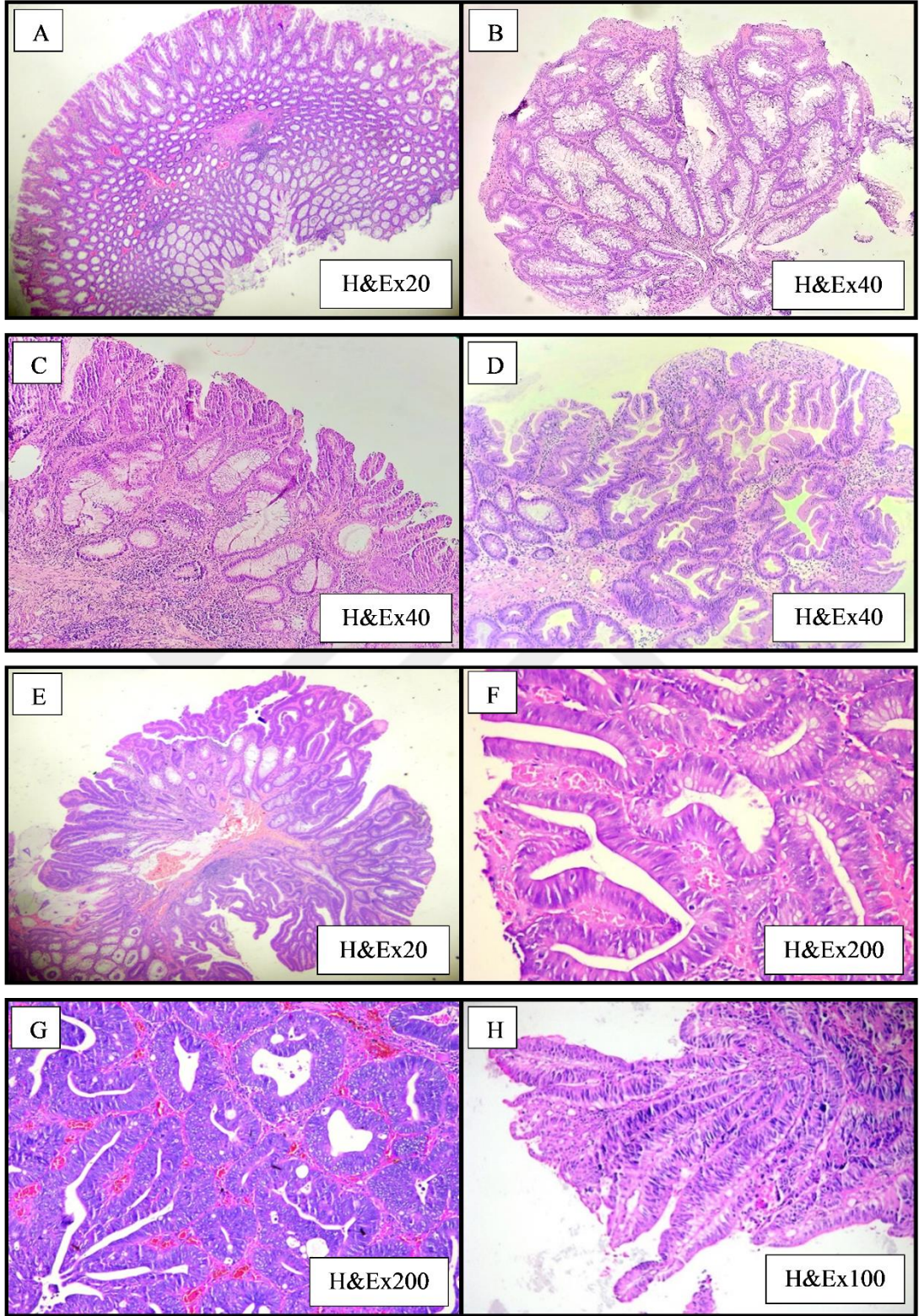
kabul edilen hücresel elemanların nükleer ekspresyonlarının korunmuş olduğu teyit edildikten sonra ilgili gen ekspresyon durumu açısından analize dâhil edildi.

MSH2/MSH6'da uyumsuz ekspresyon kaybının (izole MSH2 veya izole MSH6 ekspresyon kaybı) ve MLH1/PMS2'de uyumsuz ekspresyon kaybının (izole MLH1 veya izole PMS2 ekspresyon kaybı) saptandığı olgular kaydedildi. Ancak bu olguların sayısının son derece az olması nedeniyle gruplar arasında ve diğer parametreler ile analizi yapılmadı.

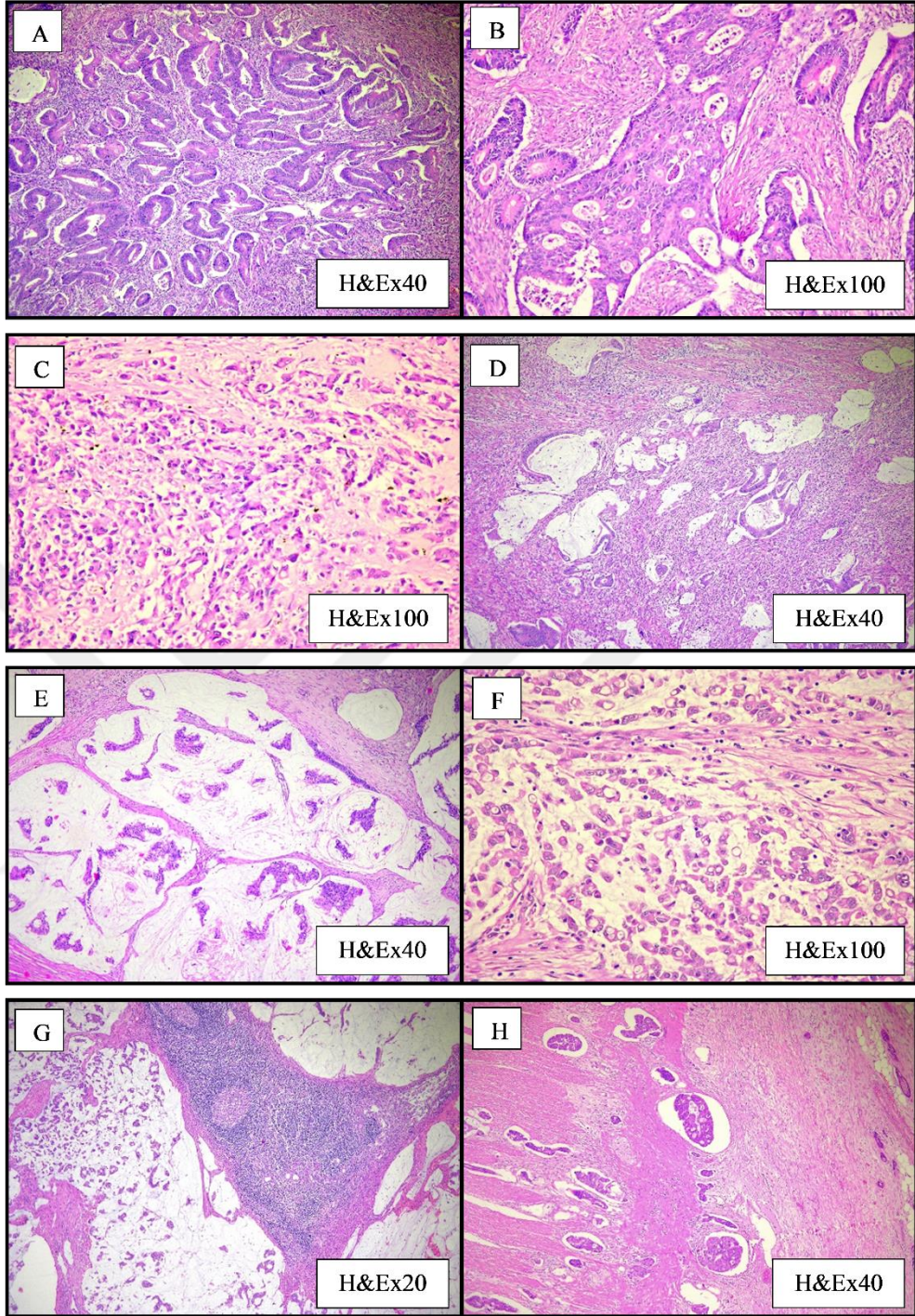
Karsinoma gruplarının konvansiyonel klinikopatolojik parametreleri (ATCa grubunda histolojik grade, müsin komponenti durumu, taşlı yüzük hücre komponenti durumu ve Crohn benzeri reaksiyon durumu hariç) ve İHK analiz sonuçları kendi içlerinde ve gruplar arasında analiz edildi. İmünohistokimyasal analiz sonuçlarının karsinoma, polip ve kontrol grupları arasında da analizleri gerçekleştirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

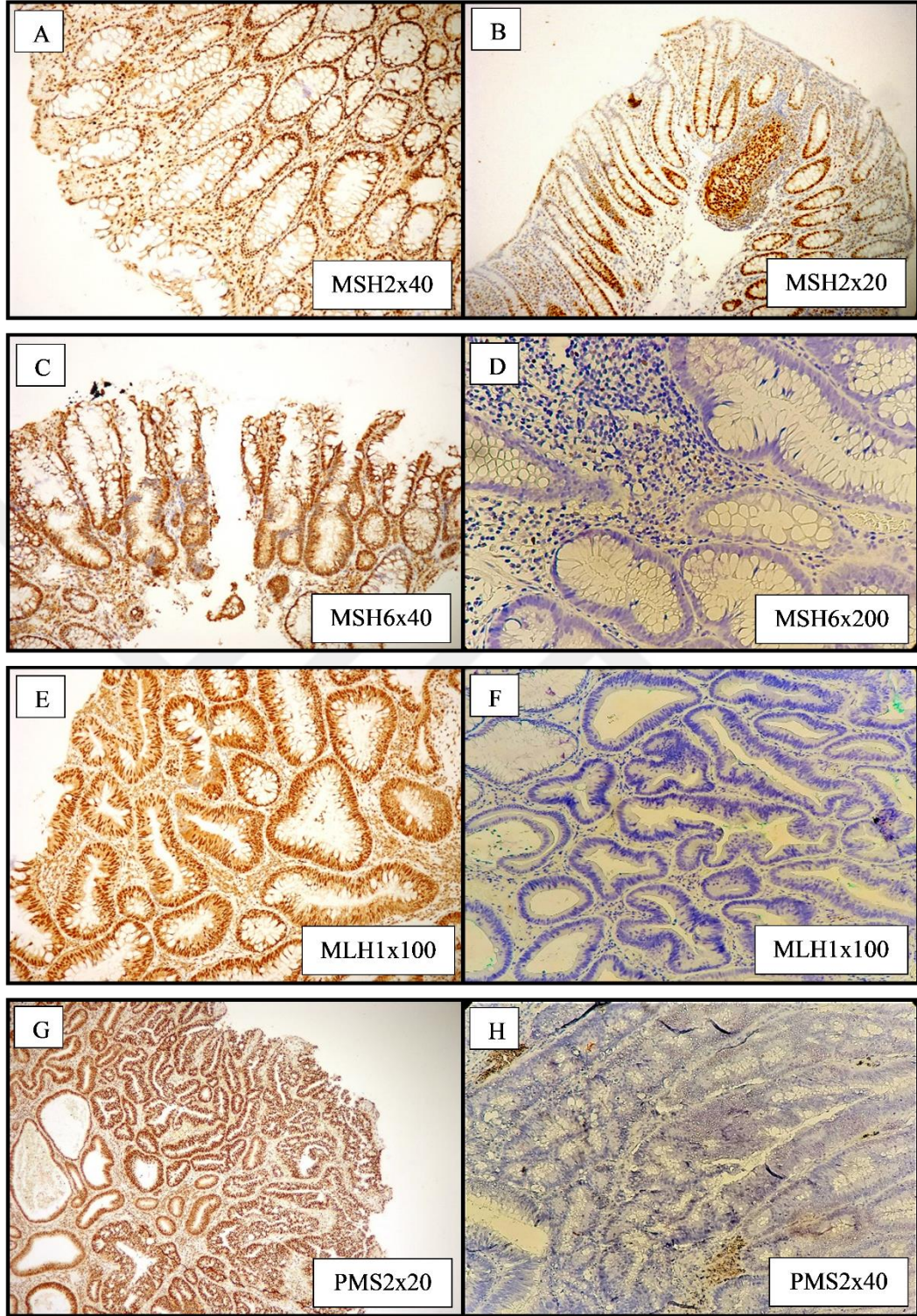
Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verildi. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve tek yönlü varyans analizinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon katsayısından yararlanıldı. Veri analizlerinde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılım programı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).



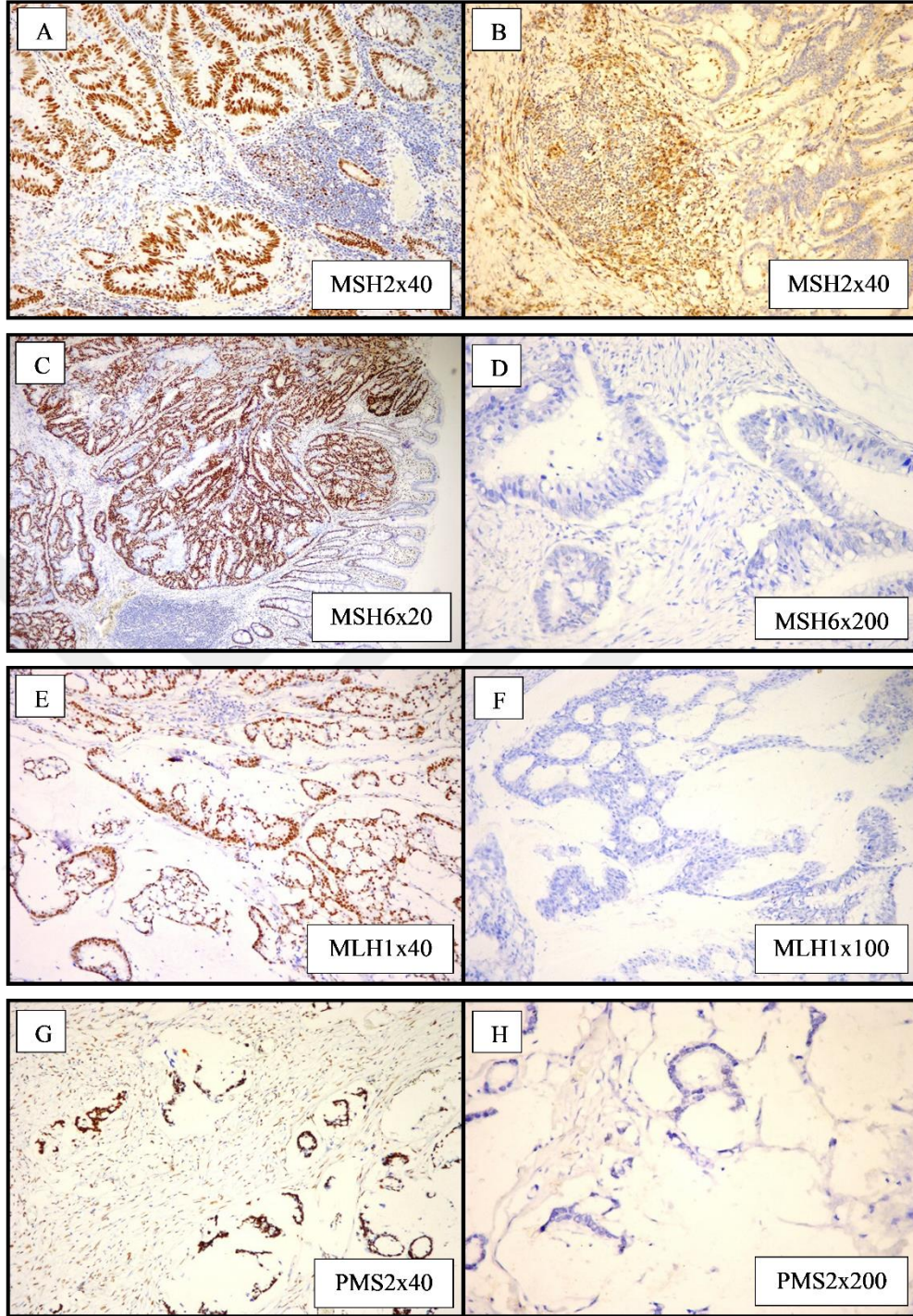
Resim 15: Polip olgularımızın mikroskopik görüntüleri. Hiperplastik polip (A), SSA/P (B), displazili SSA/P (C), TSA (D), tubülovillöz morfolojide DDAP (E), tübüler morfolojide DDAP (F), tübüler morfolojide YDAP (G), tubülovillöz morfolojide YDAP (H).



Resim 16: Adenokarsinoma olgularımızın mikroskopik görüntüleri. İyi taklit edilmiş gland yapıları ile karakterli düşük dereceli adenokarsinoma (A), kribriform mimariyle karakterli yüksek dereceli adenokarsinoma (B), diffüz infiltratif paternde yüksek dereceli adenokarsinoma (C), sınırlı müsin depozisyonu gösteren adenokarsinoma (D), yaygın müsin depozisyonu gösteren adenokarsinoma (E), müsinöz depozisyonlu adenokarsinomada taşlı yüzük hücreleri (F), tümör çevresi Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon alanları (G), adenokarsinomada lenfatik damar invazyonu (H).



Resim 17: Polip olgularımızda DNA tamir genleri immünekspresyonları. HP’de yaygın MSH2 ekspresyonu (A), küçük büyütmede lenfoid hücreler ile birlikte HP’de korunmuş MSH2 ekspresyonu (B), SSA/P’de yaygın MSH6 ekspresyonu (C), MSH6 ekspresyon kaybı gösteren SSA/P (D), yaygın MLH1 ekspresyonu gösteren DDAP (E), MLH1 ekspresyon kaybı gösteren DDAP (F), PMS2 ekspresyonu gösteren YDAP (G), PMS2 ekspresyon kaybı gösteren YDAP (H).



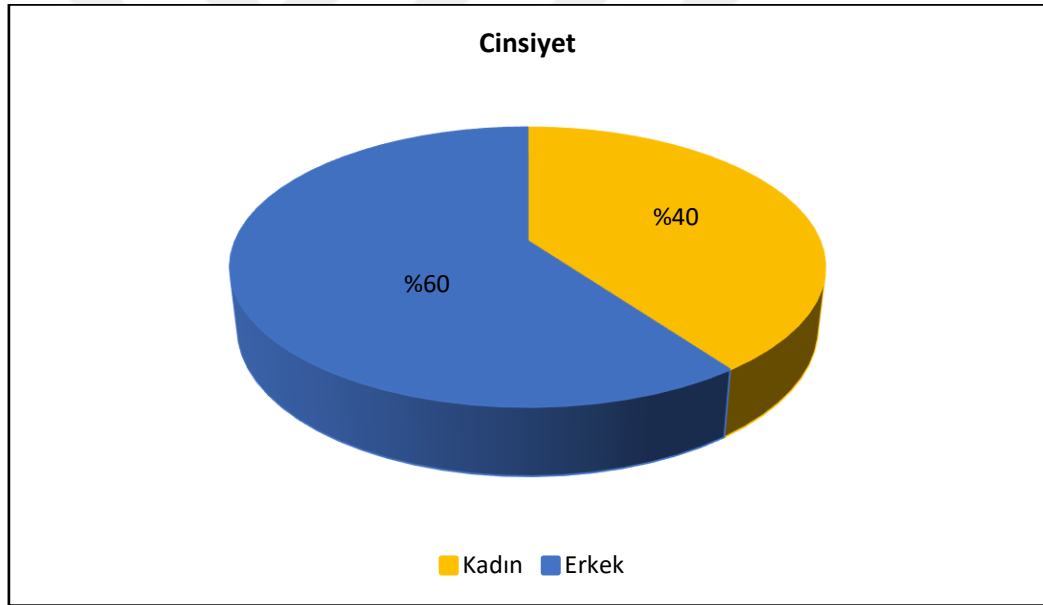
Resim 18: Adenokarsinoma olgularımızda DNA tamir genleri immünekspresyonları. İnternal kontrolü ile birlikte yaygın MSH2 ekspresyonu gösteren adenokarsinoma (A), lenfoid hücrelerde korunmuş MSH2 ekspresyonuna karşın tümörde ekspresyon kaybı izlenen adenokarsinoma (B), tümörde yaygın MSH6 ekspresyonu (C), tümörde MSH6 ekspresyon kaybı (D), müsinöz komponentli adenokarsinomada korunmuş MLH1 ekspresyonu (E), MLH1 ekspresyon kaybı gösteren müsinöz komponentli adenokarsinoma (F), müsinöz depozisyonlu tümörde korunmuş PMS2 ekspresyonu (G), müsinöz komponentli tümörde PMS2 ekspresyon kaybı (H).

4.BULGULAR

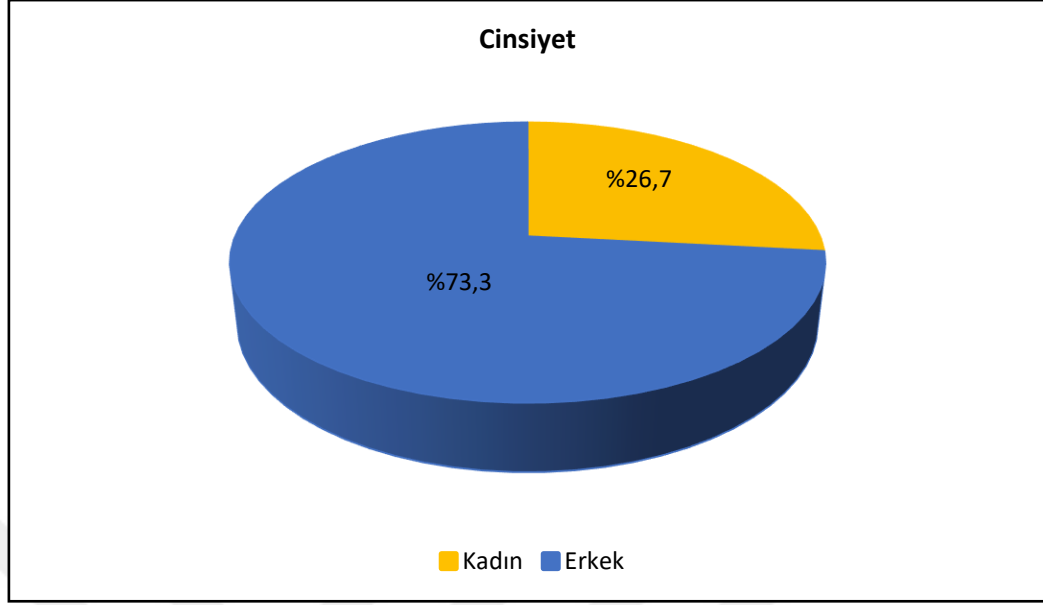
4.1. Karsinoma Olguları Klinikopatolojik ve İmmünohistokimyasal Özellikleri

Genel karsinoma grubundaki (DKNMCa, DKMCa, AKNMCa, AKMCa, ATCa) toplam 75 olgunun 30'u (%40) kadın, 45'i (%60) erkek idi (Grafik 1). Erkek/Kadın (E/K); 1,5 idi. ATCa grubunda erkek ve kadın hasta sayısı birbirine eşit iken (8'er olgu) diğer gruplarda erkek hastalar daha fazla idi (Grafik 2-6). DKNMCa grubunda erkek olguların oranı %73,3 iken DKMCa'da bu oran %57,1, AKNMCa ve AKMCa'da %60 idi. Karsinoma grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=1,825$, $p>0,05$).

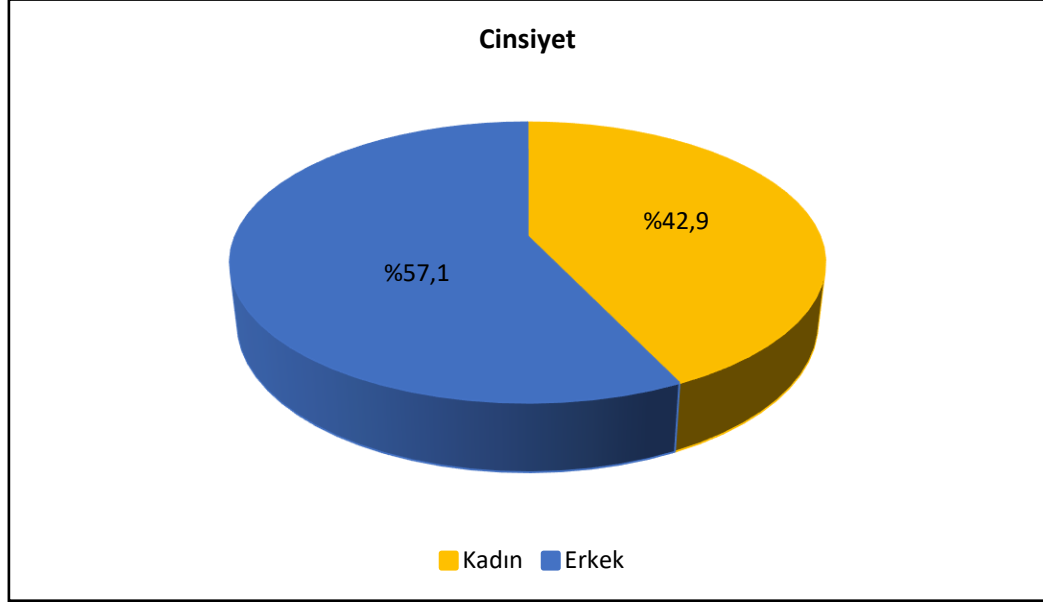
Grafik 1: Genel karsinoma grubu cinsiyet dağılımı.



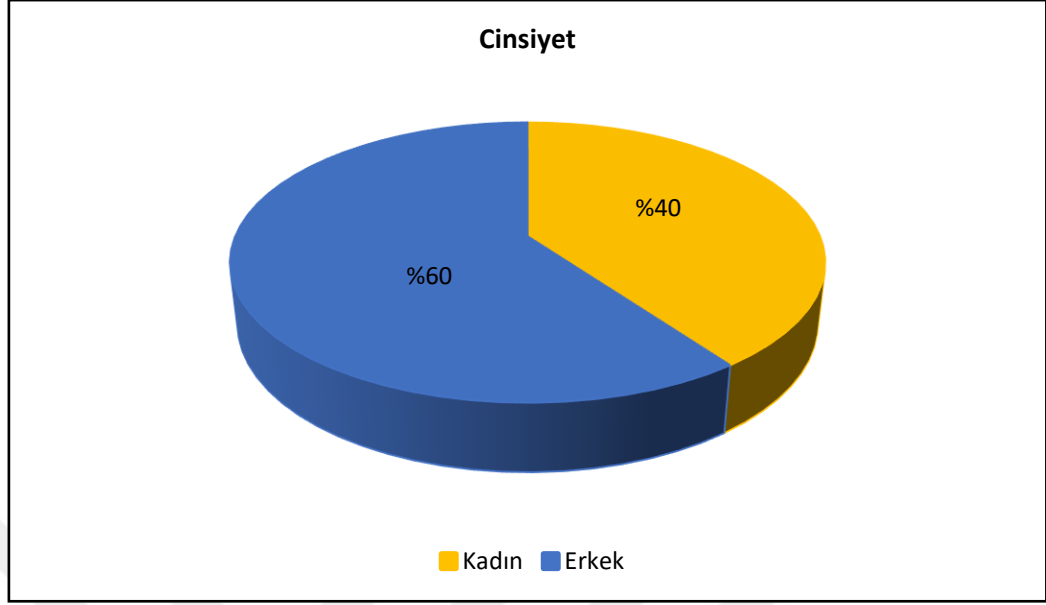
Grafik 2: DKNMCa grubu cinsiyet dağılımı.



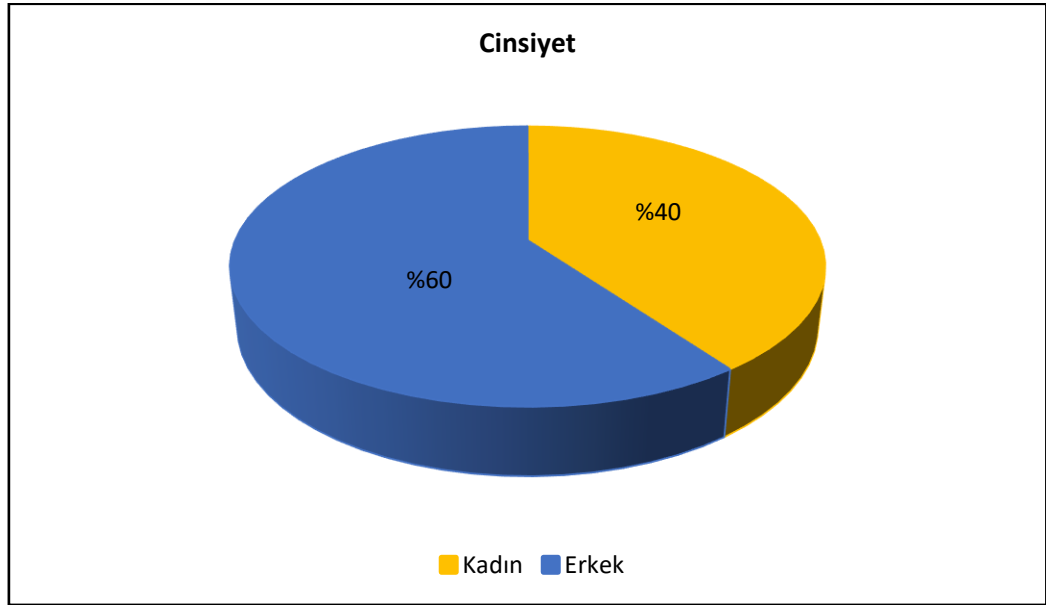
Grafik 3: DKMCa grubu cinsiyet dağılımı.



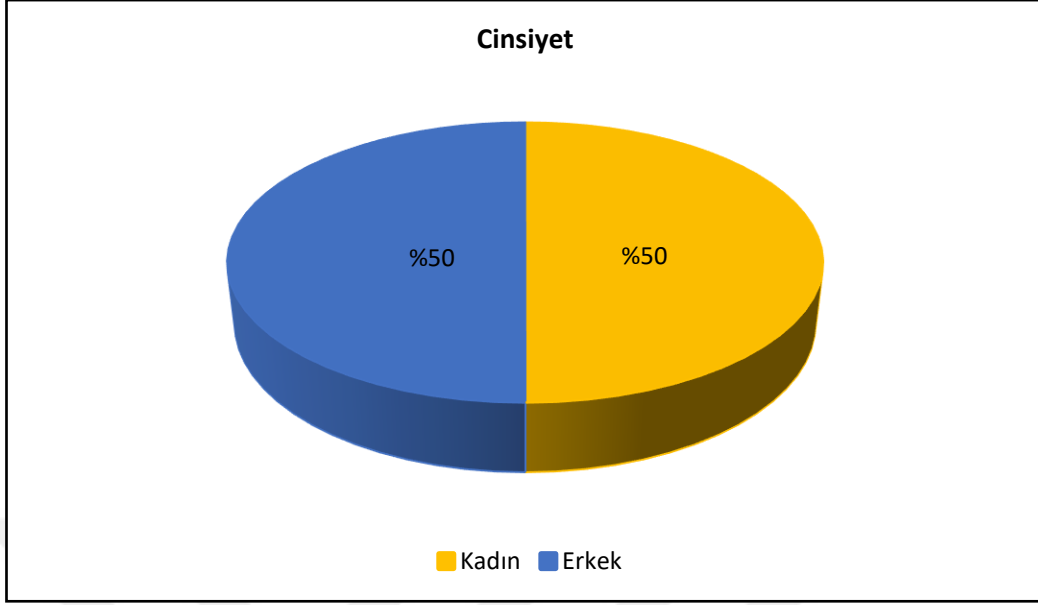
Grafik 4: AKNMCa grubu cinsiyet dağılımı.



Grafik 5: AKMCa grubu cinsiyet dağılımı.

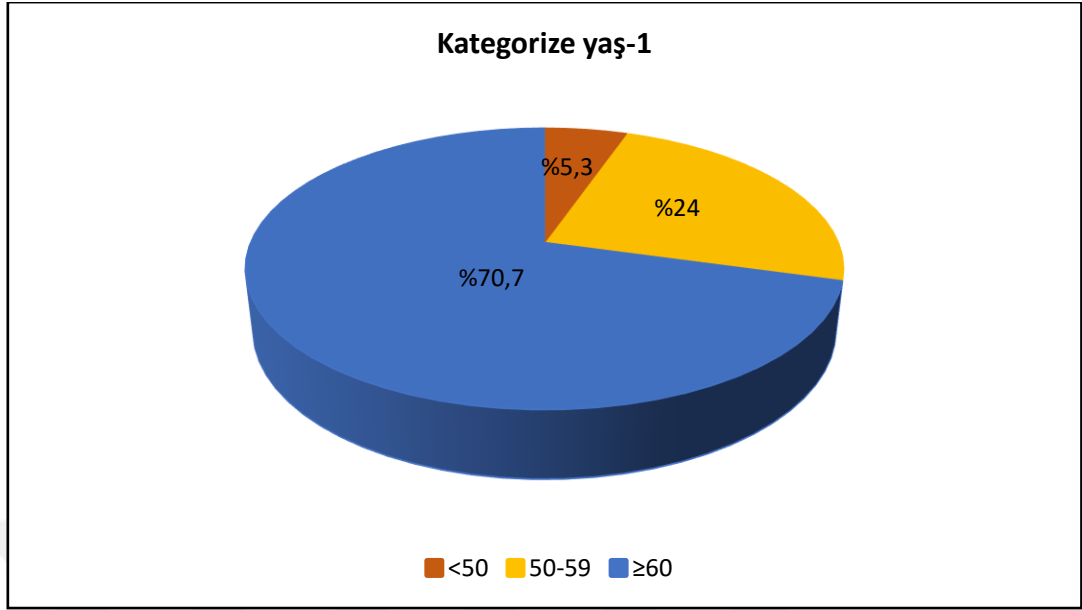


Grafik 6: ATCa grubu cinsiyet dağılımı.

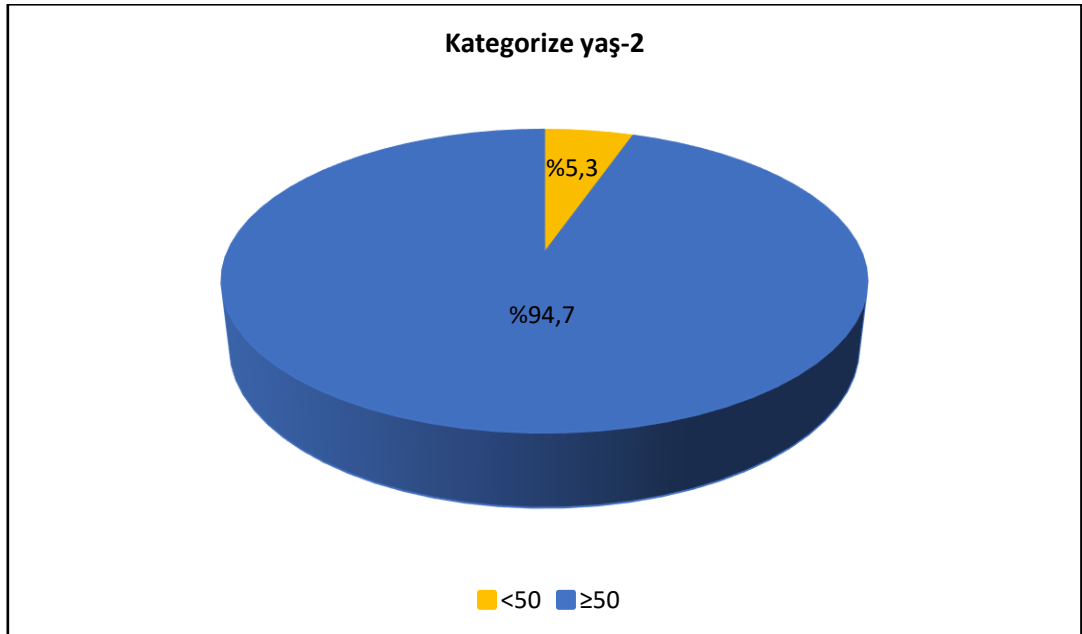


Genel karsinoma grubunun ortalama yaşı $65,1(\pm 11,3)$ idi. Yaş aralığı 36-94 arasında değişmekteydi. Elli yaş altında 4 olgu (%5,3) mevcut iken 18 olgunun (%24) yaşı 50 ile 59 arasında, 53 olgunun (%70,7) yaşı 60 ve üzerindeydi (Grafik 7). Yetmiş bir olgu (%94,7) 50 ve üzerinde yaşa sahipti (Grafik 8). Karsinoma gruplarının ortalama yaşı istatistiksel anlamlı fark göstermekteydi ($p < 0,05$). DKNMCa grubunun ortalama yaşı 58,5 iken AKNMCa grubunun ortalama yaşı 71,2 idi. DKMCa, AKMCa ve ATCa gruplarının ortalama yaşları sırasıyla 62,6, 69,1 ve 64,1 idi (Grafik 9). Karsinoma gruplarının yaşı 50'nin altı, 50-59 arası ve 60 ve üstü olarak kategorize edildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=13,302$, $p > 0,05$). Altmış ve üstü yaştaki olgular AKNMCa ve AKMCa grubunun %86,7'sini oluşturmaktaydı. Her iki grupta da 50 yaş altı olgu saptanmadı (Grafik 10, 11). ATCa grubunda olguların %68,8'i 60 ve üstü yaştaydı. Bu grupta 50 yaş altı olgu görülmedi (Grafik 12). DKMCa grubu olgularının %57,2'si, DKNMCa grubu olgularının %53,3'ü 60 ve üstü yaşta idi (Grafik 13,14). Karsinoma grupları 50 yaş altı, 50 ve üstü yaş olarak kategorize edildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=9,073$, $p=0,059$). AKNMCa, AKMCa ve ATCa gruplarının tamamı 50 ve üstü yaştaki olgulardan oluşmaktaydı. Elli ve üstü yaştaki olgular DKMCa grubunda %92,9, DKNMCa grubunda ise %80 oranında idi (Grafik 15,16).

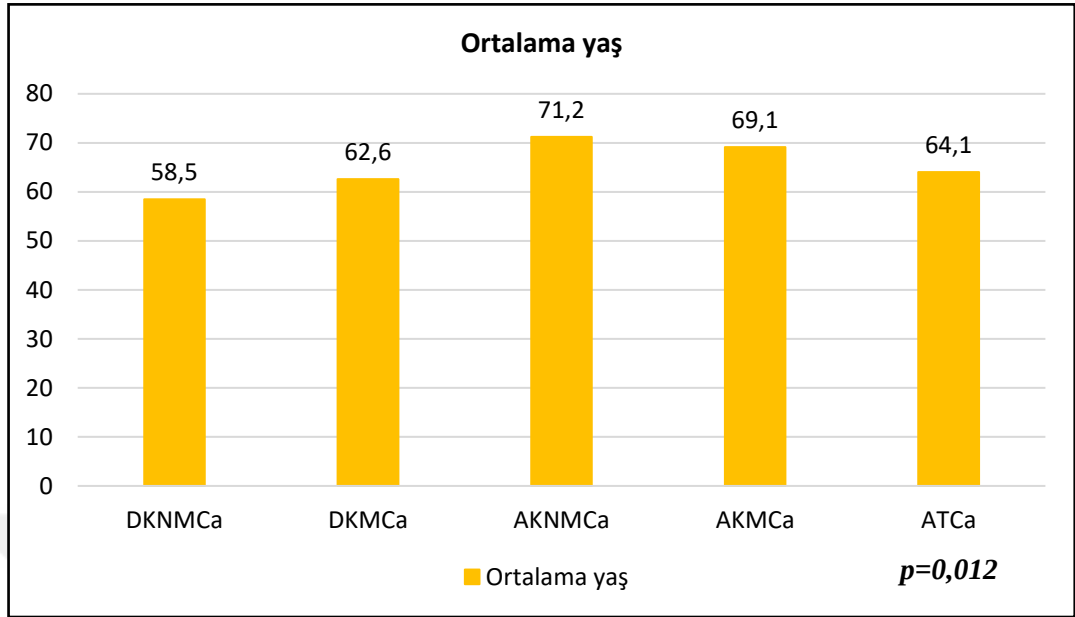
Grafik 7: Genel karsinoma grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.



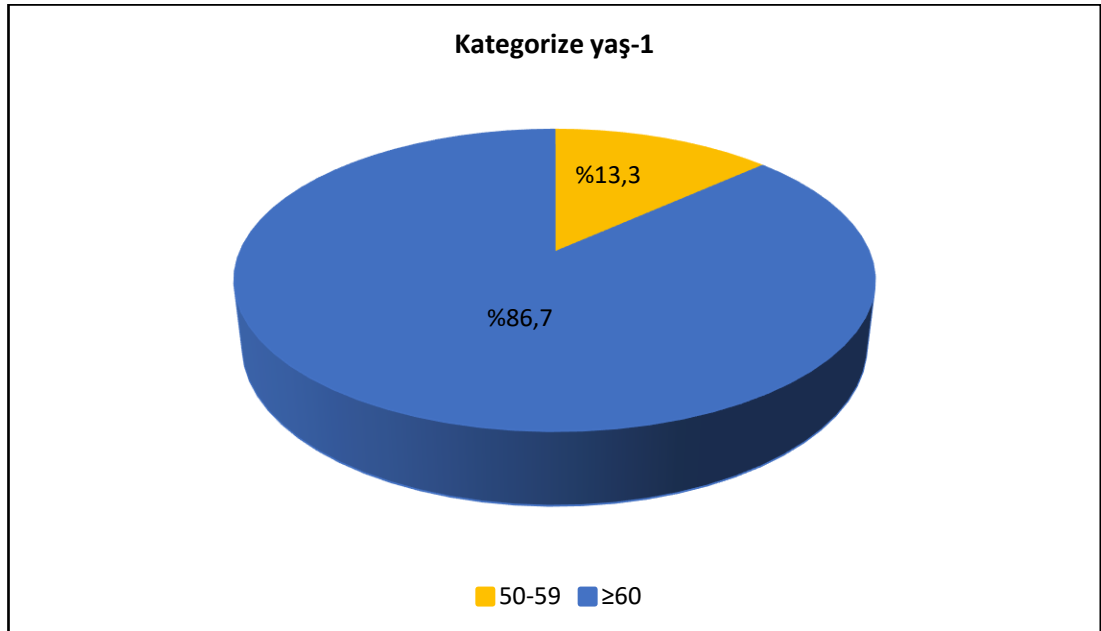
Grafik 8: Genel karsinoma grubu kategorize yaş-2'ye göre olguların dağılımı.



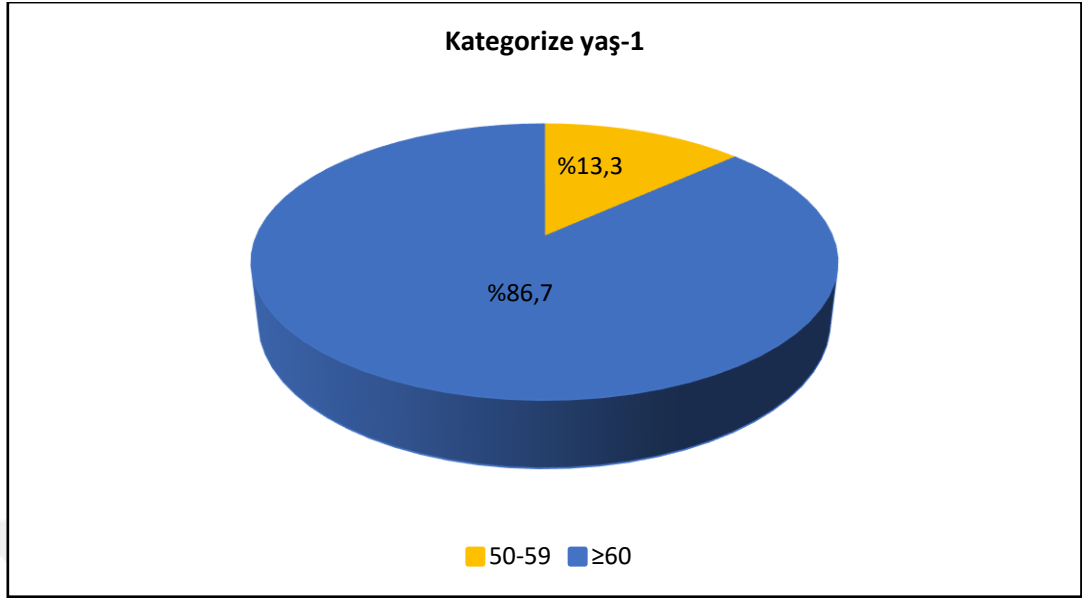
Grafik 9: Karsinoma gruplarında ortalama yaş.



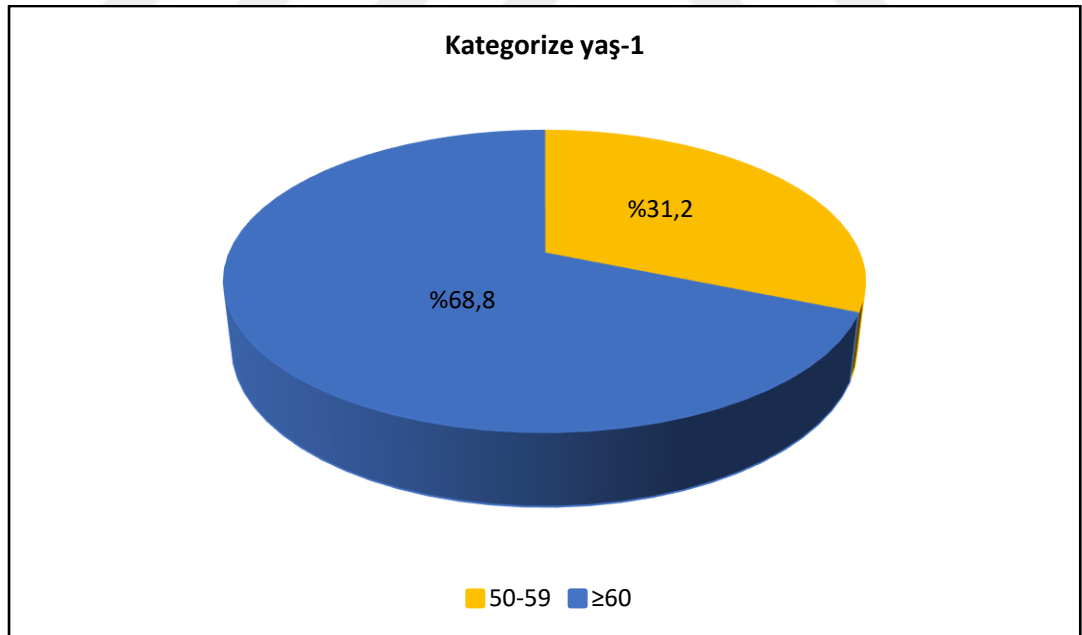
Grafik 10: AKNMca grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.



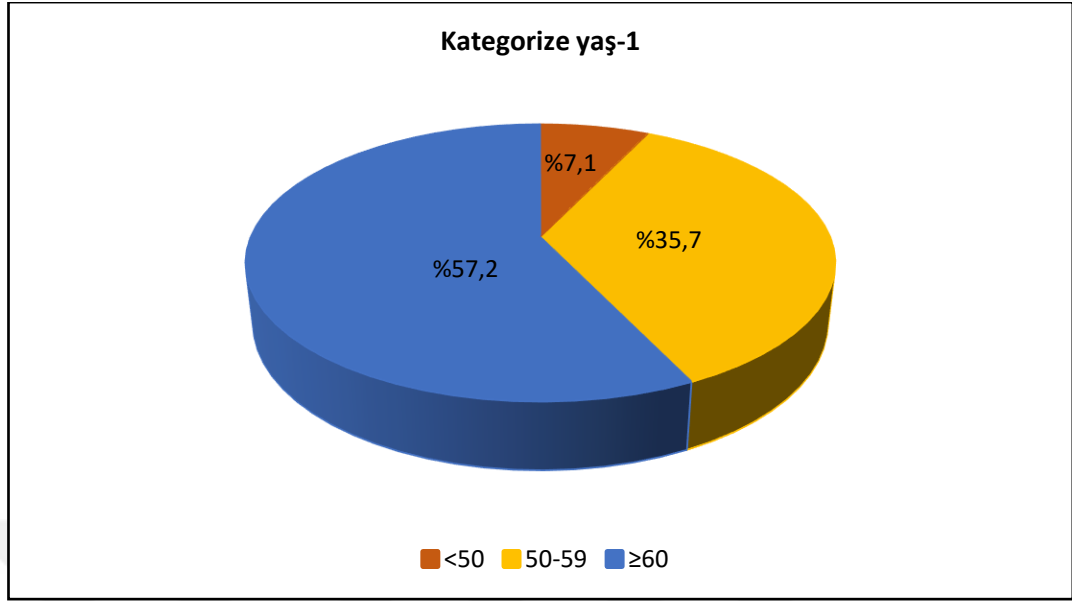
Grafik 11: AKMCa grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.



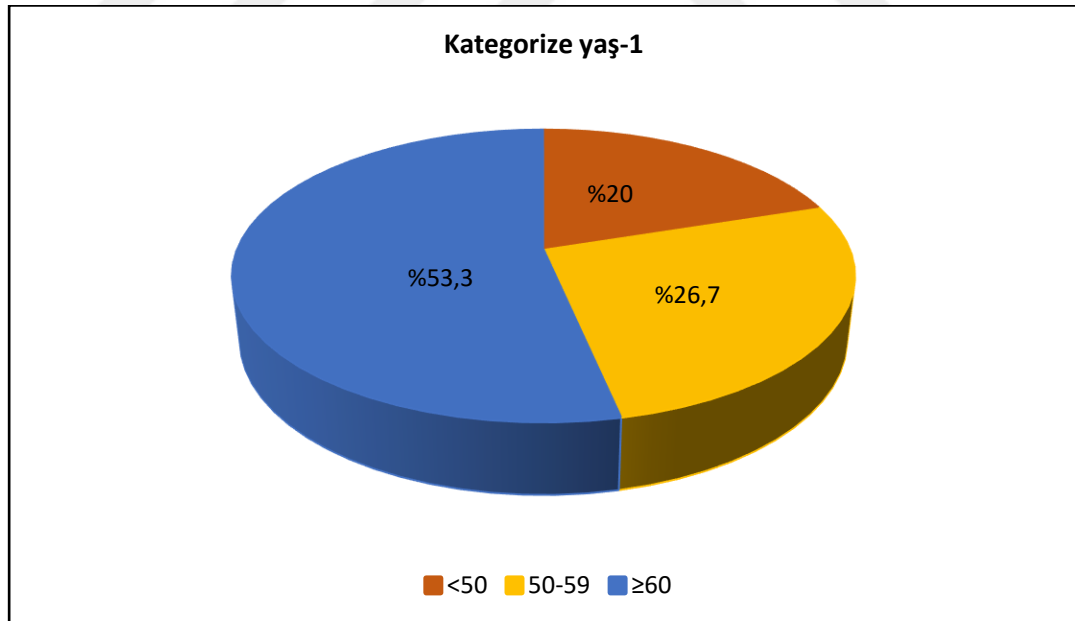
Grafik 12: ATCa grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.



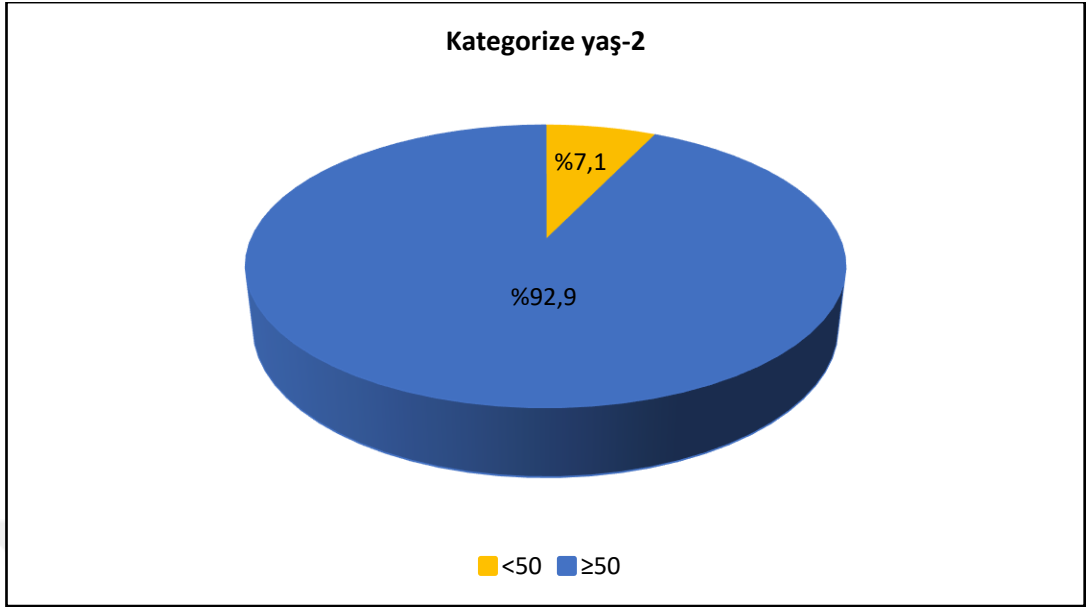
Grafik 13: DKMCa grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.



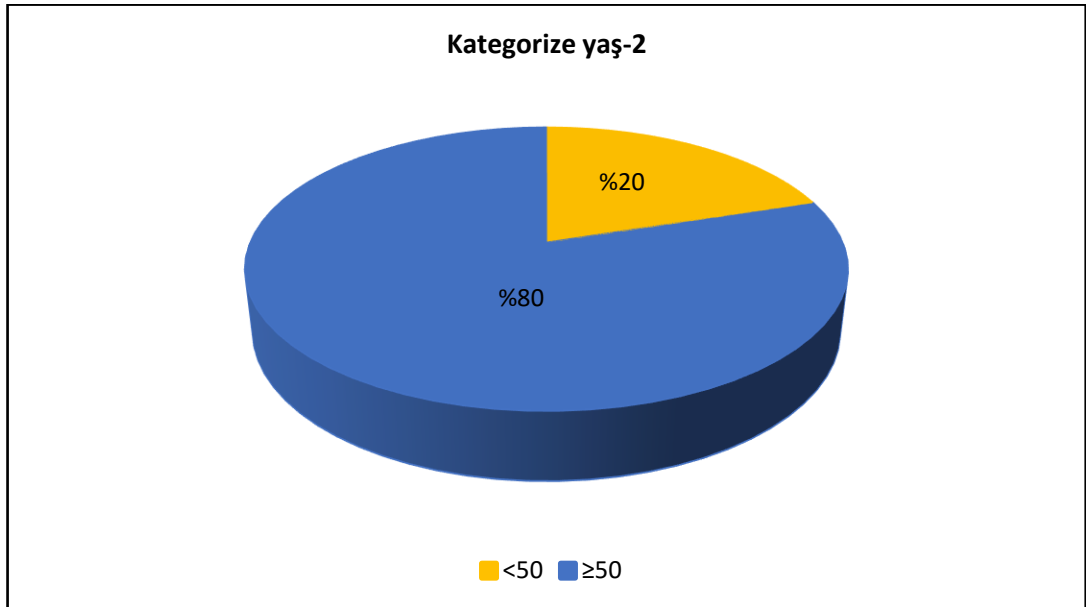
Grafik 14: DKNMCa grubu kategorize yaş-1'e göre olguların dağılımı.



Grafik 15: DKMCa grubu kategorize yaş-2'ye göre olguların dağılımı.



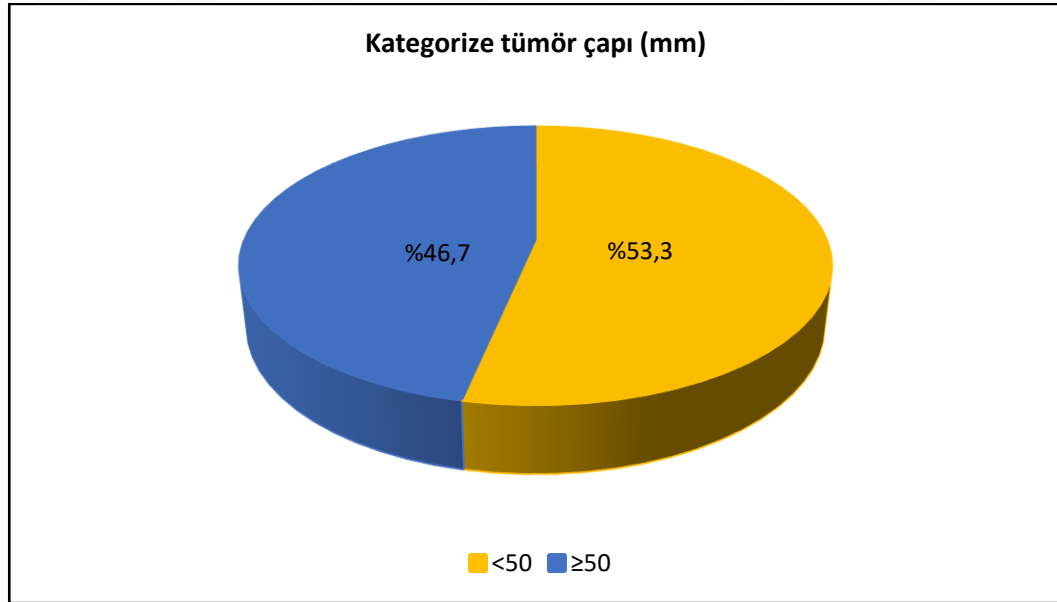
Grafik 16: DKNMCa grubu kategorize yaş-2'ye göre olguların dağılımı.



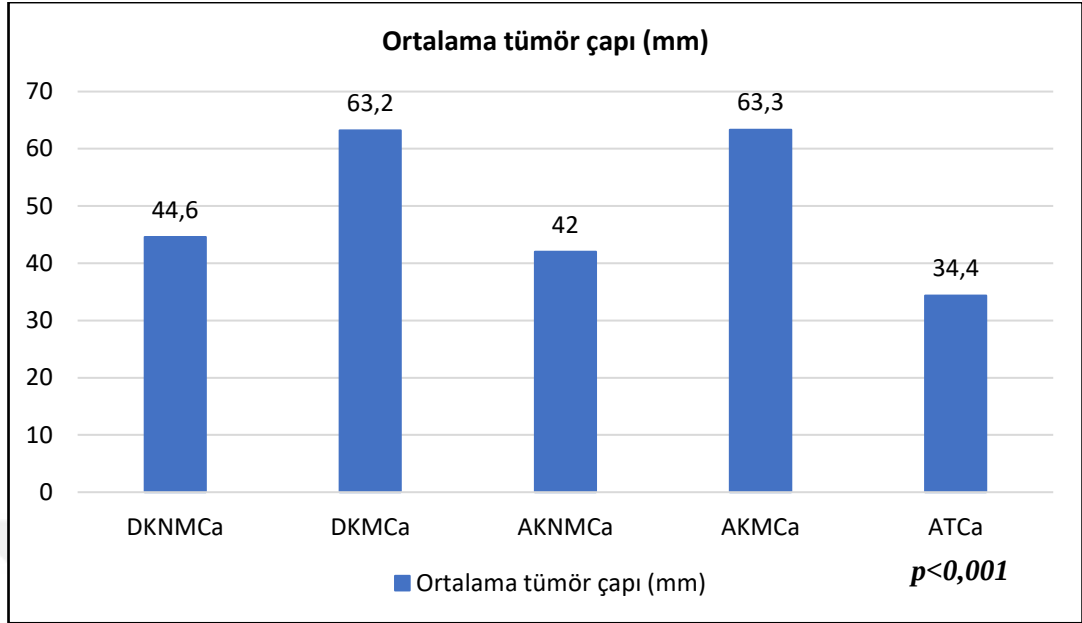
Genel karsinoma grubunda 44 olgu (%58,7) sol kolon lokasyonlu iken 31 olgu (%41,3) sağ kolon lokasyonlu idi.

Genel karsinoma grubunun ortalama tümör boyutu 49,1(±22,6) mm idi. Tümör çapı 50 mm'den küçük olan olguların sayısı 40 (%53,3) iken 50 mm ve üzeri olan olgu sayısı 35 (%46,7) idi (Grafik 17). En küçük tümör çapı 20 mm iken en büyük çap 130 mm olarak saptandı. Karsinoma grupları arasında ortalama tümör çapı anlamlı istatistiksel ilişkiye sahipti ($p<0,001$). En büyük ortalama tümör çapı AKMCa ve DKMCa gruplarında izlendi (sırasıyla; 63,3 ve 63,2 mm). En küçük ortalama tümör çapına sahip ATCa grubunda ortalama tümör çapı 34,4 mm iken AKNMCa ve DKNMCa gruplarında sırasıyla 42 ve 44,6 mm idi (Grafik 18). Karsinom grupları tümör çapına göre 50 mm altı, 50 mm ve üstü olacak şekilde kategorize edildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü ($\chi^2=18,676$, $p=0,001$). Tümör çapı 50 mm ve üstü olan olgular DKMCa grubunda en yüksek oranda (%85,7) idi (Grafik 19). Tümör çapı 50 mm ve üstü olan olgular AKMCa, DKNMCa ve AKNMCa gruplarında sırasıyla %66,7, %40 ve %26,7 oranlarında izlendi (Grafik 20-22). ATCa grubunda tümör çapı 50 mm ve üstü olan olgular en düşük oranda (%18,7) izlendi (Grafik 23).

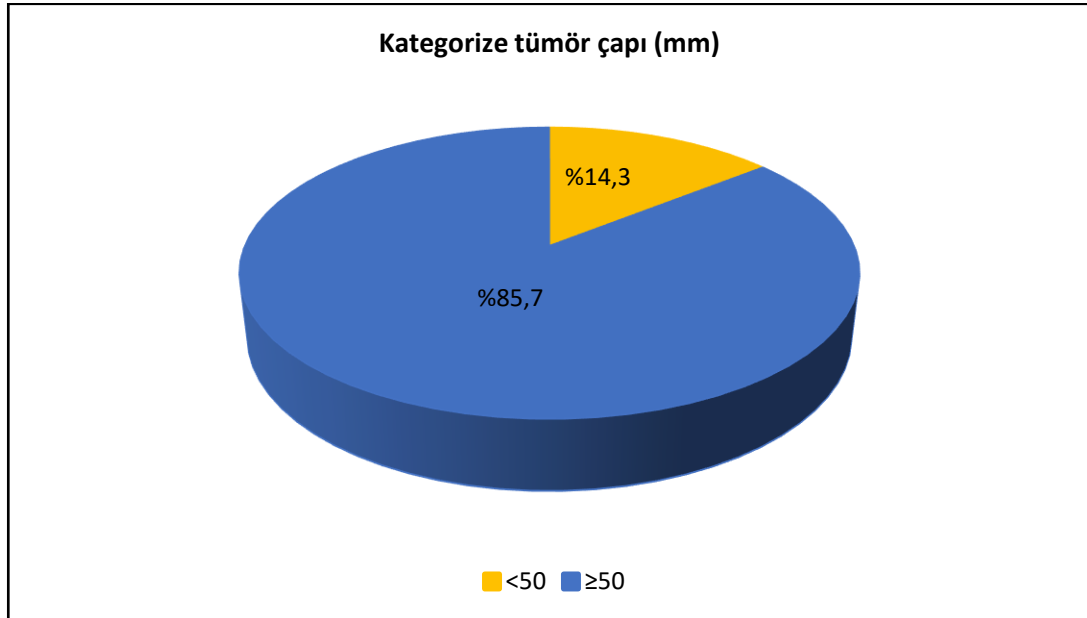
Grafik 17: Genel karsinoma grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı.



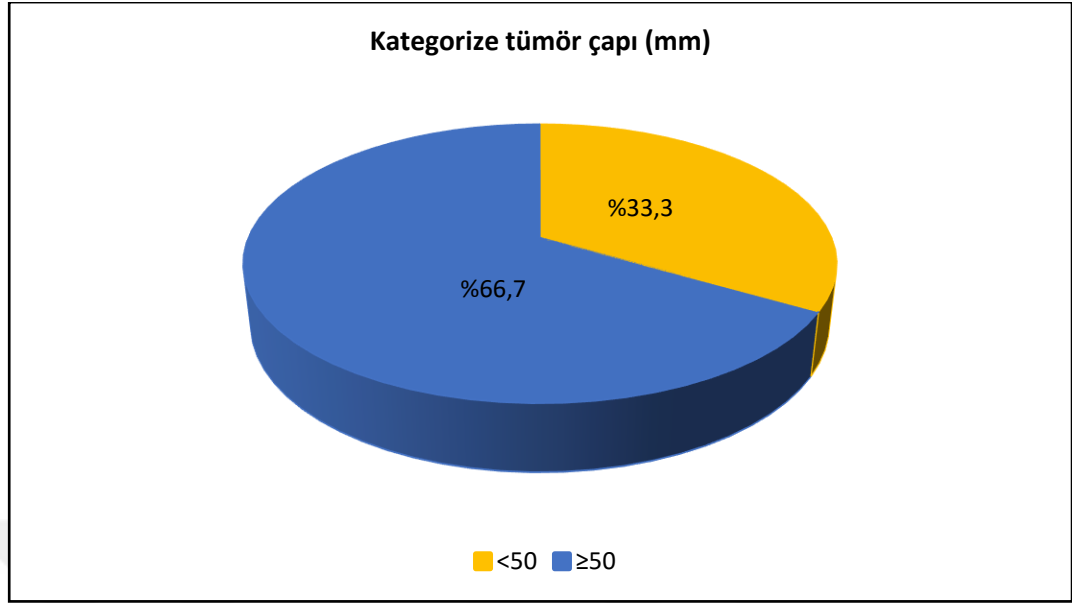
Grafik 18: Karsinoma gruplarında ortalama tümör çapı.



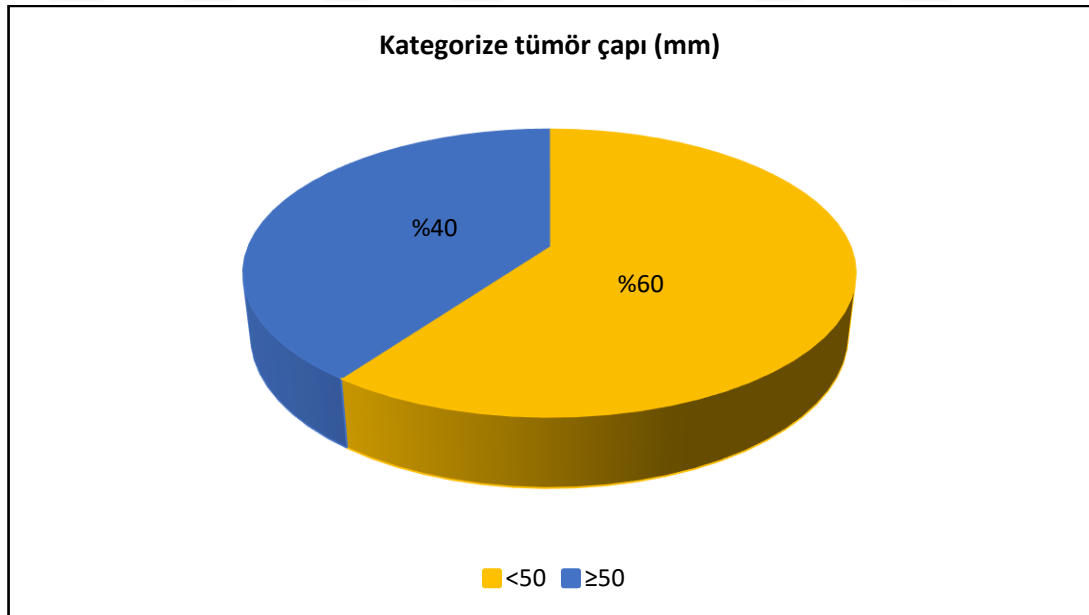
Grafik 19: DKMCa grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı.



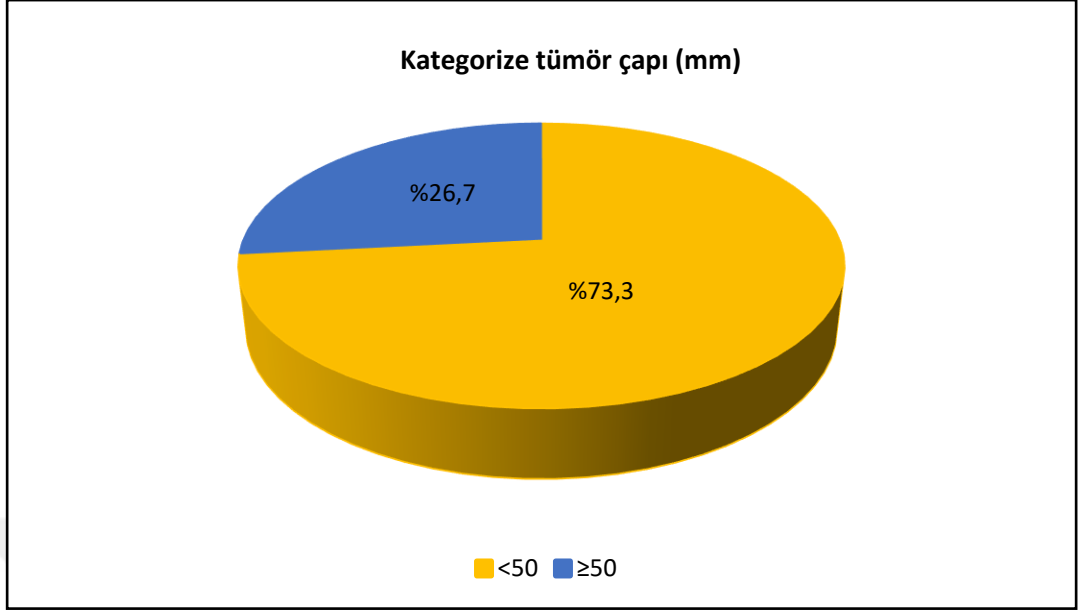
Grafik 20: AKMCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı.



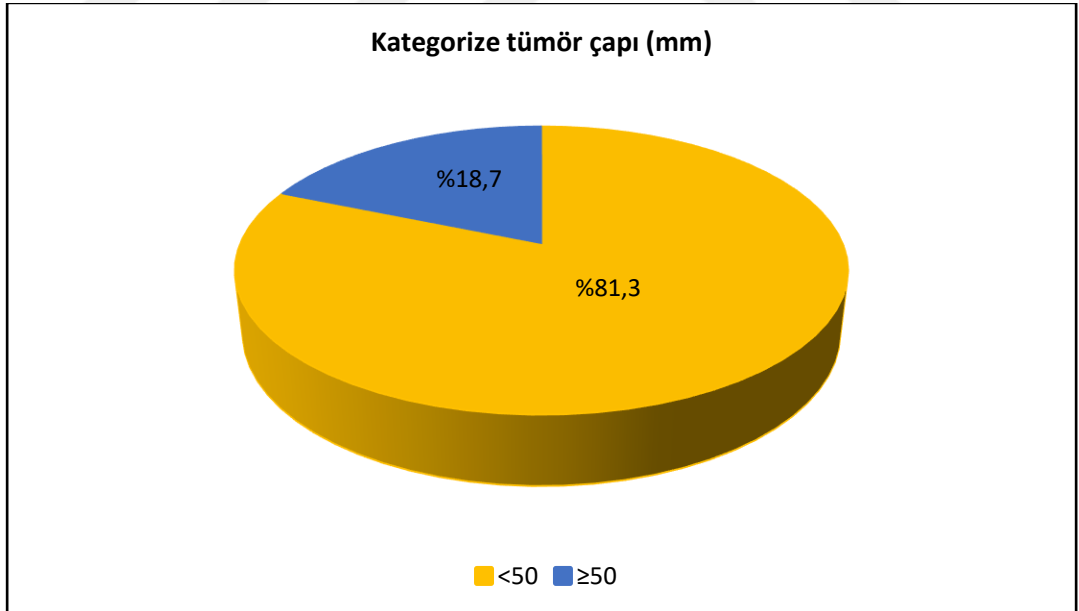
Grafik 21: DKNMCA grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı.



Grafik 22: AKNMCa grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı.



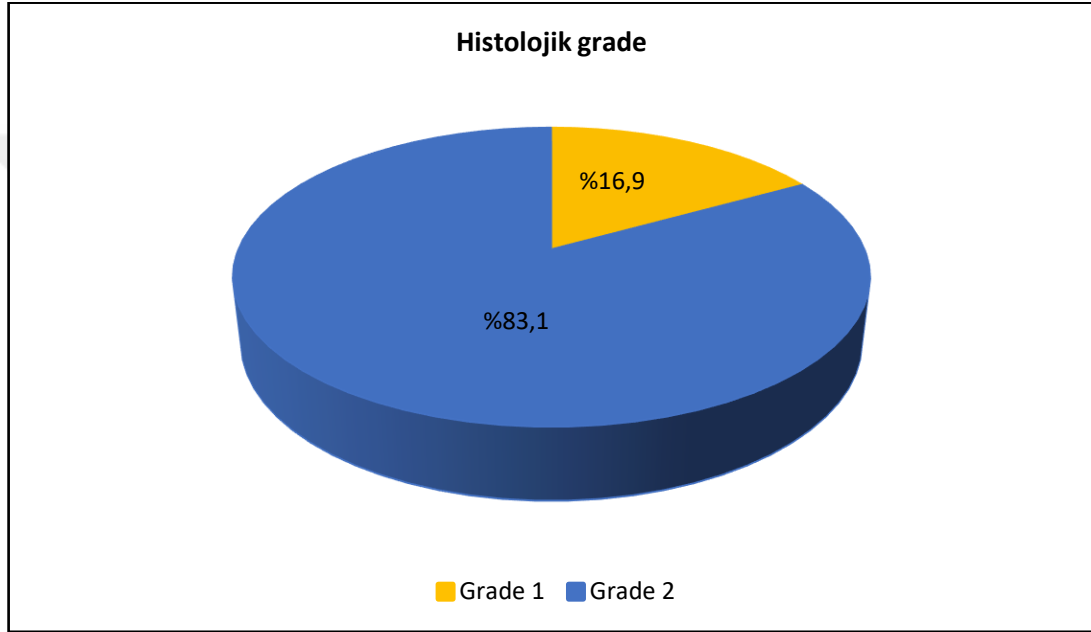
Grafik 23: ATCa grubu kategorize tümör çapına göre olguların dağılımı.



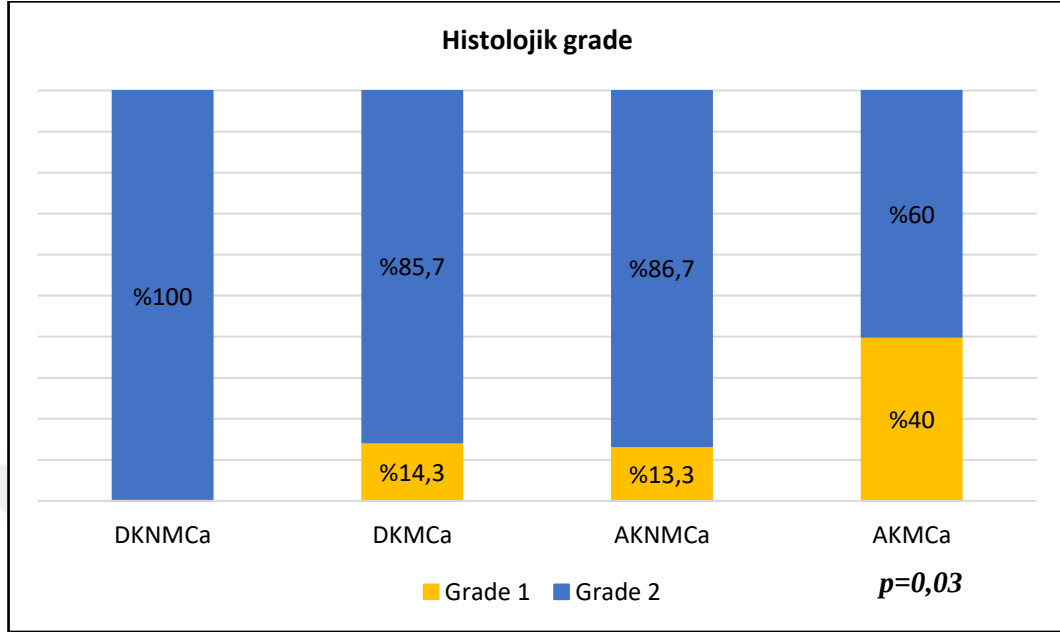
Histolojik diferansiyasyon derecesi analizinde genel karsinoma grubunda (ATCa grubu hariç) olguların %83,1'i (49 olgu) yüksek dereceli (grade 2) iken 10 olgu (%16,9) düşük dereceli (grade 1) idi (Grafik 24). Karsinoma grupları içerisinde

histolojik diferansiyasyon derecesine göre istatistiksel anlamlı fark görüldü ($\chi^2=8,933$, $p<0,05$). DKNMCa grubunda olguların tamamının tümörü yüksek dereceli iken AKMCa' da olguların %40'ında tümör düşük dereceli (grade 1) idi. AKNMCa ve DKMCa gruplarında olguların sırasıyla %86,7 ve %85,7'sinin tümörü yüksek dereceli olarak değerlendirildi (Grafik 25).

Grafik 24: Karsinoma olguları (*ATCa hariç*) histolojik diferansiyasyon derecesine göre olguların dağılımı.

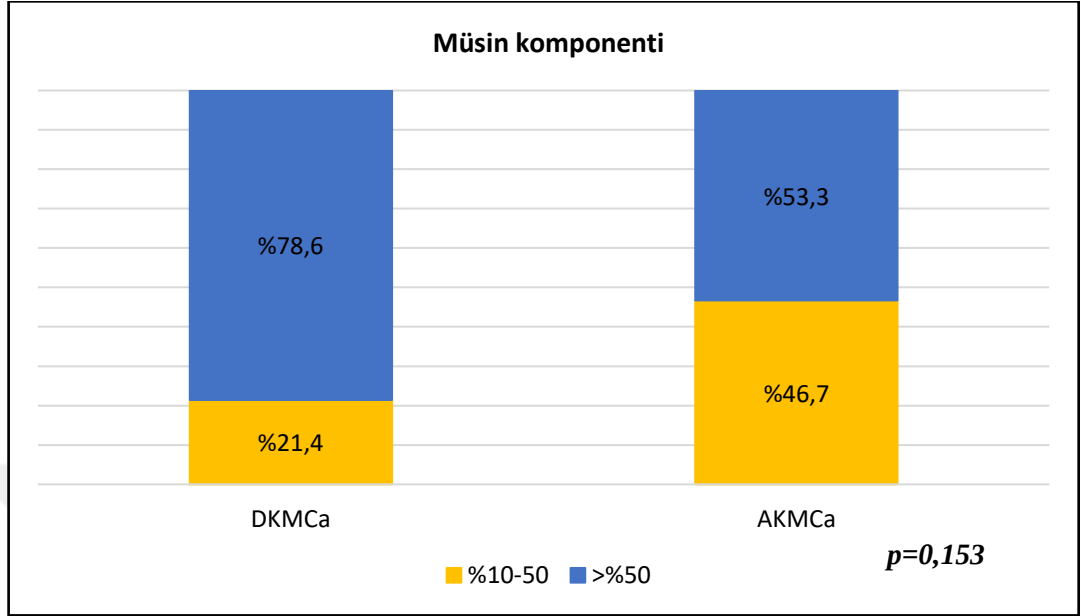


Grafik 25: Karsinoma grupları (*ATCa hariç*) histolojik diferansiyasyon derecesine göre olguların dağılımı.



Kategorize edilmiş ekstrasellüler mûsin depozisyonu analizinde genel karsinoma grubunda (*ATCa grubu hariç*) olguların %32,2'sinde (19 olgu) %50'den fazla ekstrasellüler mûsin depozisyonu görülürken %16,9'unda (10 olgu) %10-50 arası mûsin depozisyonu saptandı. Olguların %50,9'unda (30 olgu) ekstrasellüler mûsin depozisyonu görülmedi. Kategorize mûsin depozisyonu DKMCa ve AKMCa grupları arasında analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=2,042$, $p>0,05$). DKMCa grubunda %50 üzeri mûsin depolanması izlenen olguların oranı %78,6 iken AKMCa grubunda bu oran %53,3 idi (Grafik 26).

Grafik 26: DKMCa ve AKMCa grupları ekstrasellüler m sin komponentine göre olguların dağılımı.

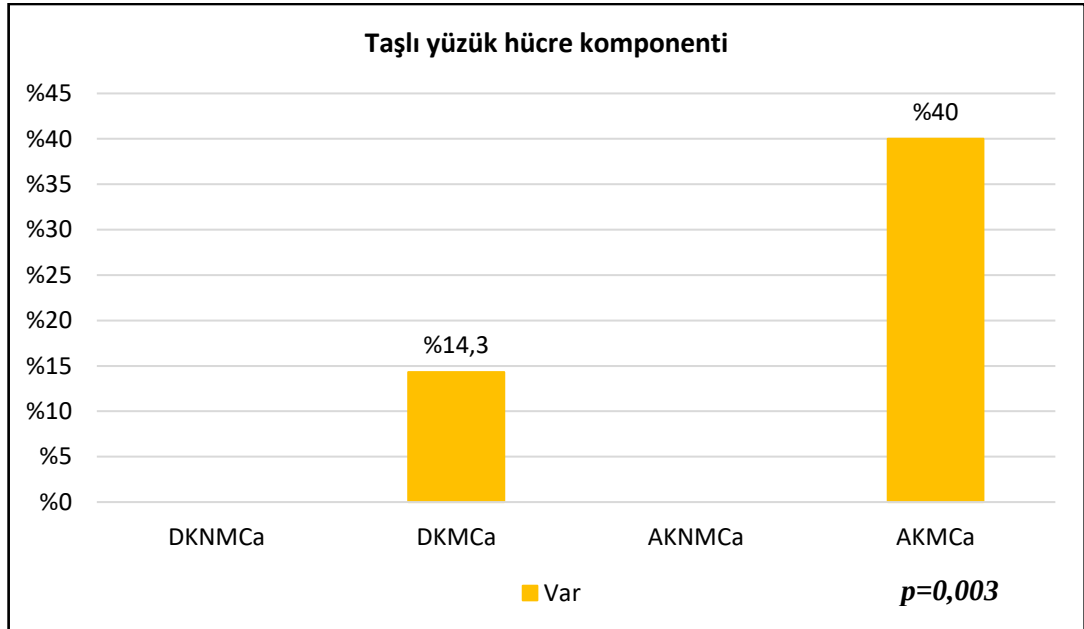


Taşlı yüzük hücre komponenti analizinde genel karsinoma grubunda (*ATCa grubu hariç*) 8 olguda (%13,6) taşlı yüzük h creti izlenirken 51 olguda (%86,4) taşlı yüzük h creti saptanmadı (Grafik 27). Karsinoma grupları arasında taşlı yüzük hücre komponenti durumu için istatistiksel anlamlı fark mevcut idi ($\chi^2=13,659$, $p<0,05$). Nonmüsinöz gruplarda hiçbir olguda taşlı yüzük hücre komponenti izlenmezken AKMCa grubunda olguların %40'ı, DKMCa grubunda ise olguların %14,3' ünde taşlı yüzük hücre komponenti saptandı (Grafik 28).

Grafik 27: Karsinoma olguları (*ATCa hariç*) taşlı yüzük hücre komponenti durumuna göre olguların dağılımı.

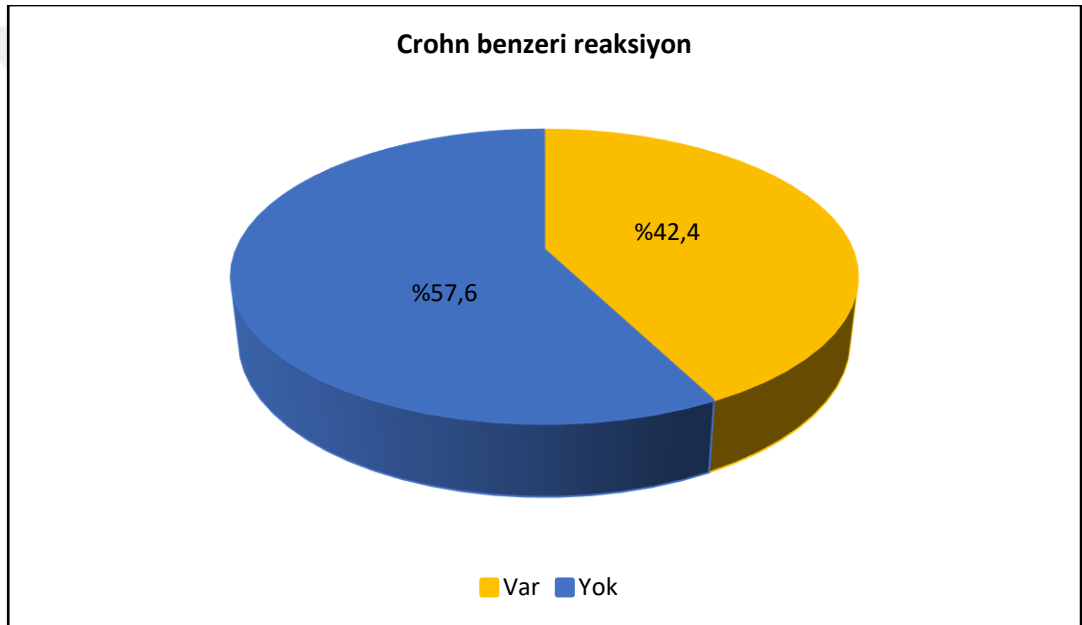


Grafik 28: Karsinoma grupları (*ATCa hariç*) taşlı yüzük hücre komponenti durumuna göre olguların dağılımı.

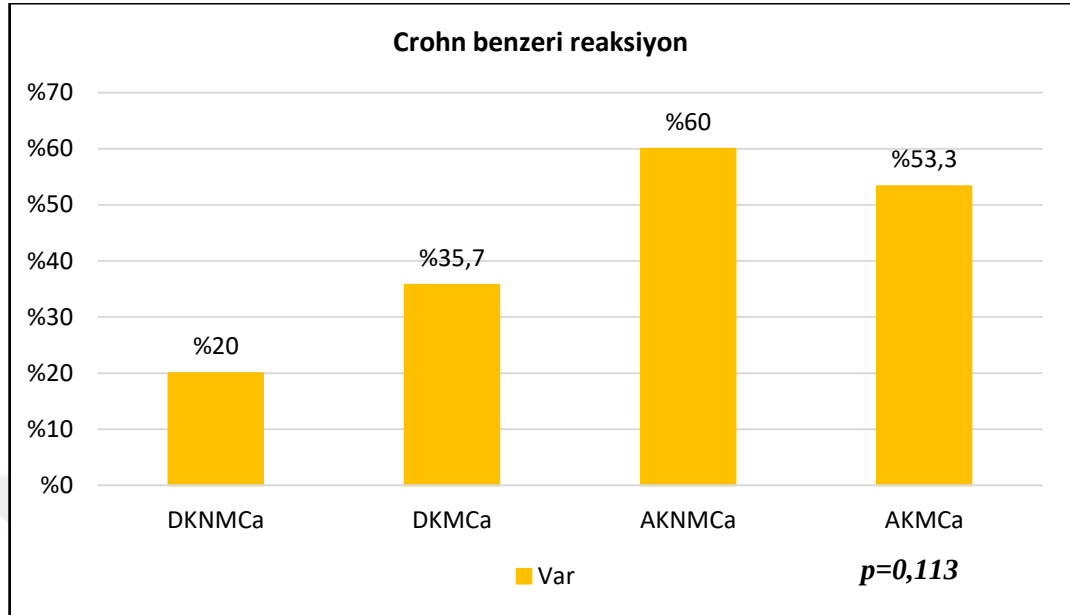


Genel karsinoma grubunda (*ATCa grubu hariç*) Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon olguların 25'inde (%42,4) saptandı (Grafik 29). Karsinoma grupları arasında Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon varlığı açısından anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=5,976$, $p>0,05$) (Grafik 30). Crohn benzeri reaksiyon en fazla AKNMCa grubunda idi ve %60 oranında saptandı. AKMCa grubunda ise bu oran %53,3 idi. DKMCa ve DKNMCa gruplarında sırasıyla %35,7 ve %20 oranlarında Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon görüldü.

Grafik 29: Karsinoma olguları (*ATCa hariç*) Crohn benzeri reaksiyona göre olguların dağılımı.

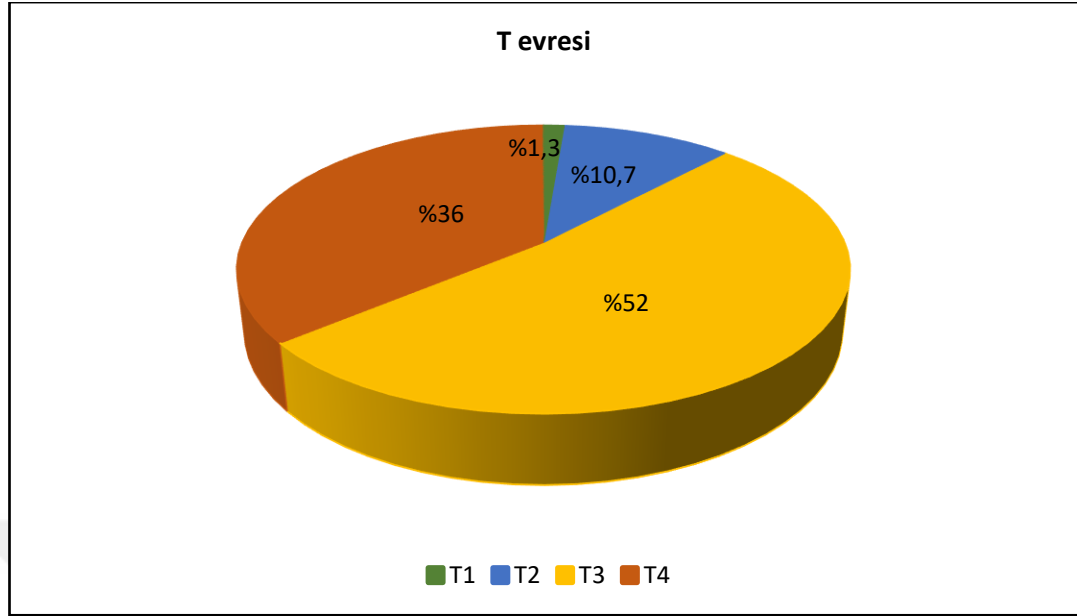


Grafik 30: Karsinoma grupları (*ATCa hariç*) Crohn benzeri reaksiyona göre olguların dağılımı.

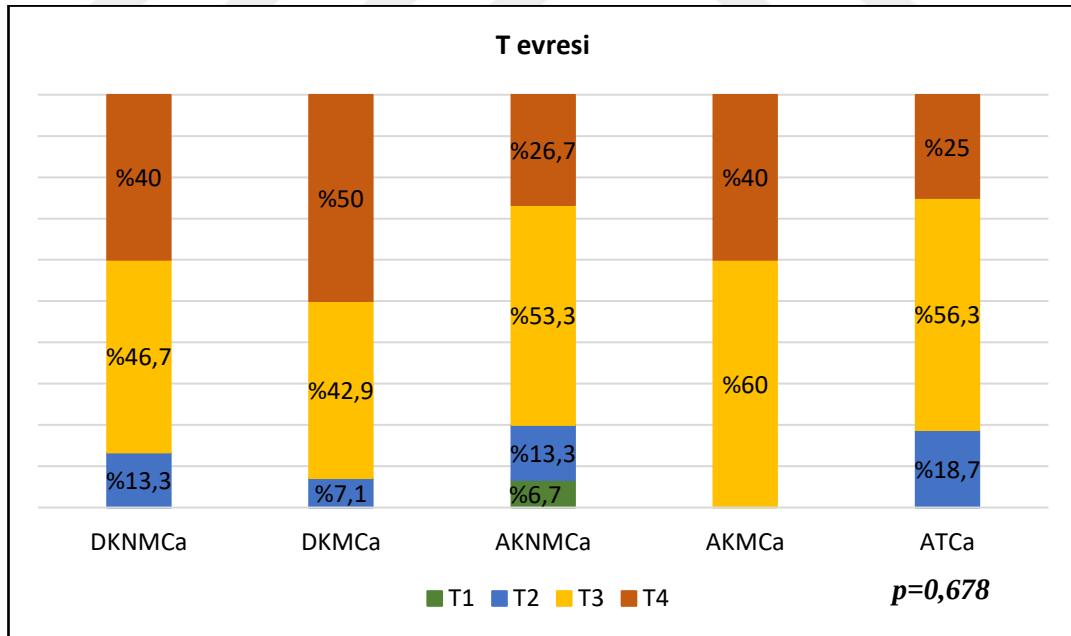


Genel karsinoma grubunda kolon duvarı tümör invazyon derinliği, T1'den T4'e kadar sırasıyla %1,3 (1 olgu), %10,7 (8 olgu), %52 (39 olgu) ve %36 (27 olgu) olguda izlendi (Grafik 31). T evresi için karsinoma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=9,292$, $p>0,05$) (Grafik 32). DKMCa grubunda olguların %50' si T4 iken AKMCa ve DKNMCa gruplarında bu oran %40 idi. En düşük oranda T4 tümör ATCa grubunda %25 oranında görüldü. T1 seviyesinde tümör sadece AKNMCa grubunda izlenmiş olup sadece 1 olguda (%6,7) T1 seviyesinde tümör mevcut idi.

Grafik 31: Genel karsinoma grubu T evresine göre olguların dağılımı.



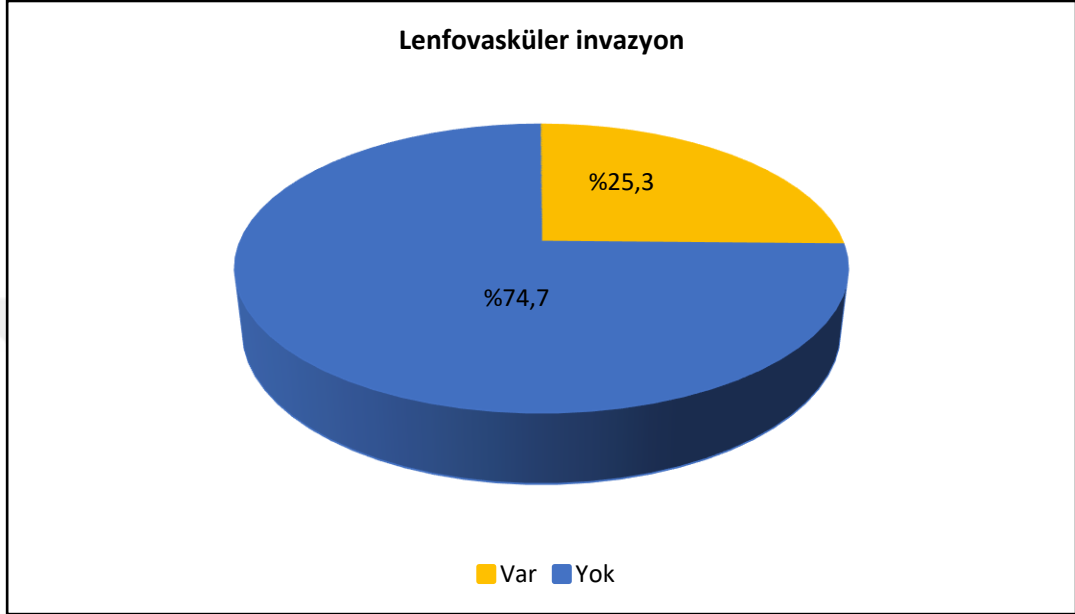
Grafik 32: Karsinoma grupları T evresine göre olguların dağılımı.



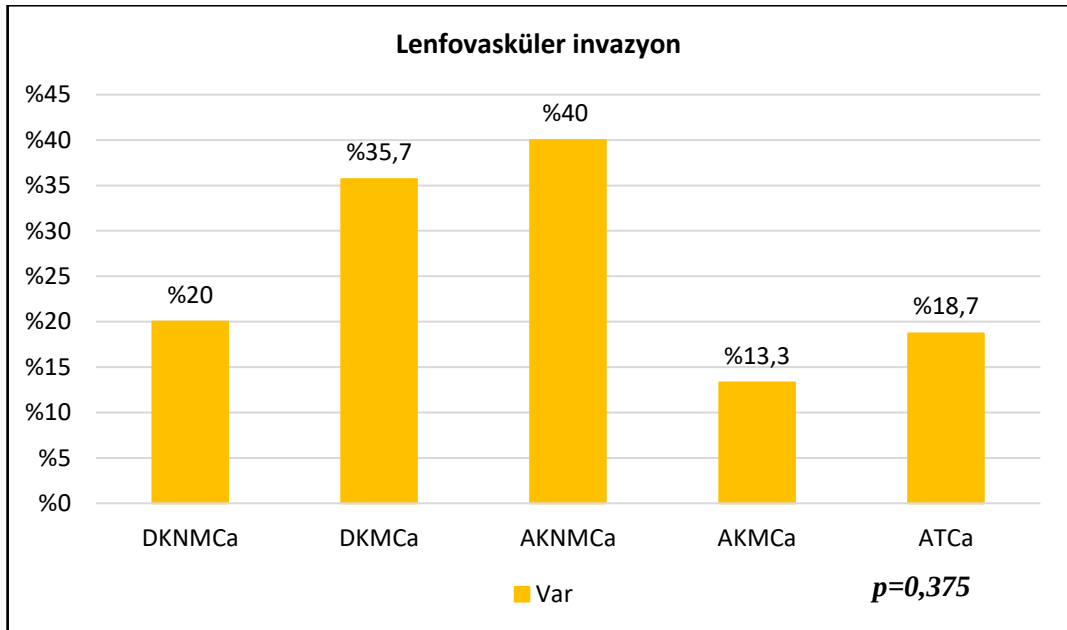
Genel karsinoma grubunda 19 olguda (%25,3) LVİ saptandı (Grafik 33). LVİ durumunun karsinoma grupları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=4,238$, $p>0,05$) (Grafik 34). En yüksek LVİ AKNMCa grubunda %40 oranı ile

saptandı. En düşük oranda LVİ ise %13,3 ile AKMCa grubunda izlendi. DKMCa, DKNMCa ve ATCa gruplarında sırasıyla %35,7, %20 ve %18,7 oranlarında LVİ saptandı.

Grafik 33: Genel karsinoma grubu LVİ durumuna göre olguların dağılımı.

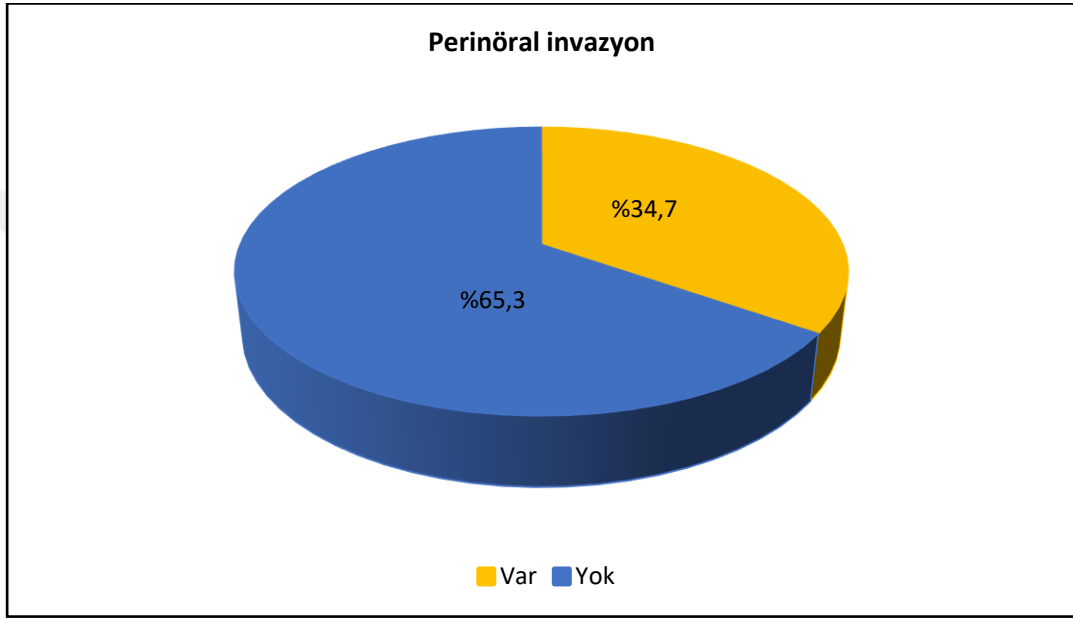


Grafik 34: Karsinoma grupları LVİ durumuna göre olguların dağılımı.

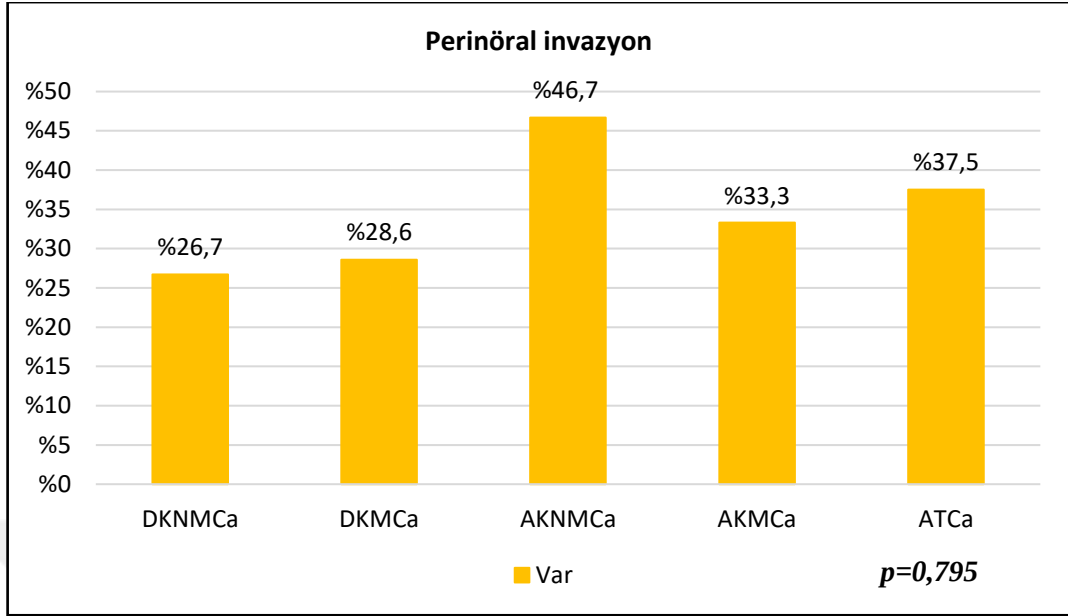


PNİ genel karsinoma grubunda 26 olguda (%34,7) mevcuttu (Grafik 35). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1,676$, $p>0,05$) (Grafik 36). En yüksek oranda PNİ %46,7 ile AKNMCa grubunda saptandı. En düşük oranda PNİ ise DKNMCa grubunda olguların %26,7'sinde izlendi. ATCa, AKMCa ve DKMCa gruplarında PNİ sırasıyla %37,5, %33,3 ve %28,6 oranlarında izlendi.

Grafik 35: Genel karsinoma grubu PNİ durumuna göre olguların dağılımı.

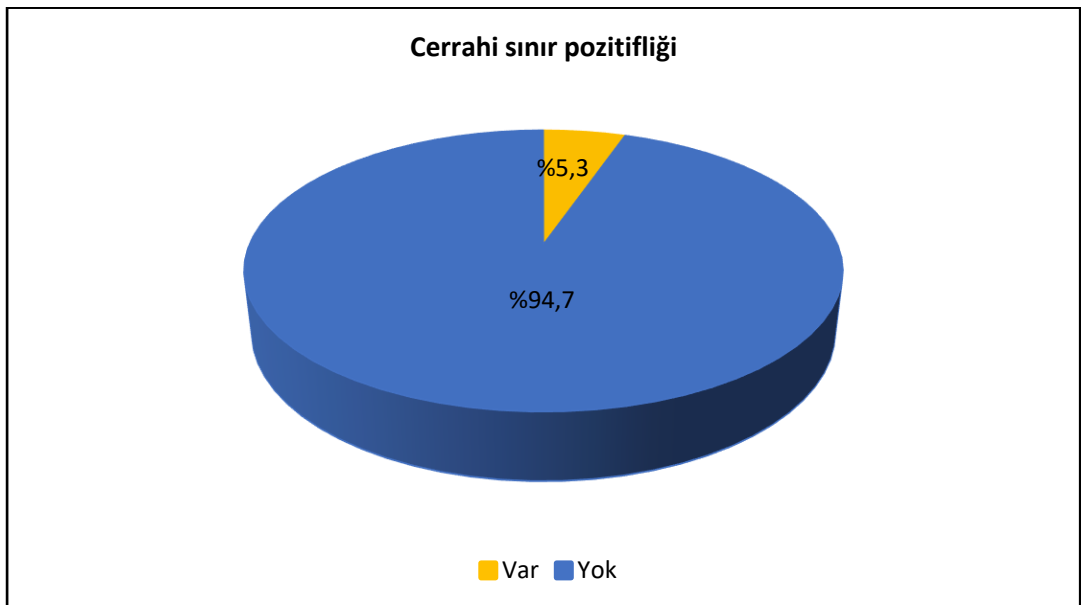


Grafik 36: Karsinoma grupları PNİ durumuna göre olguların dağılımı.

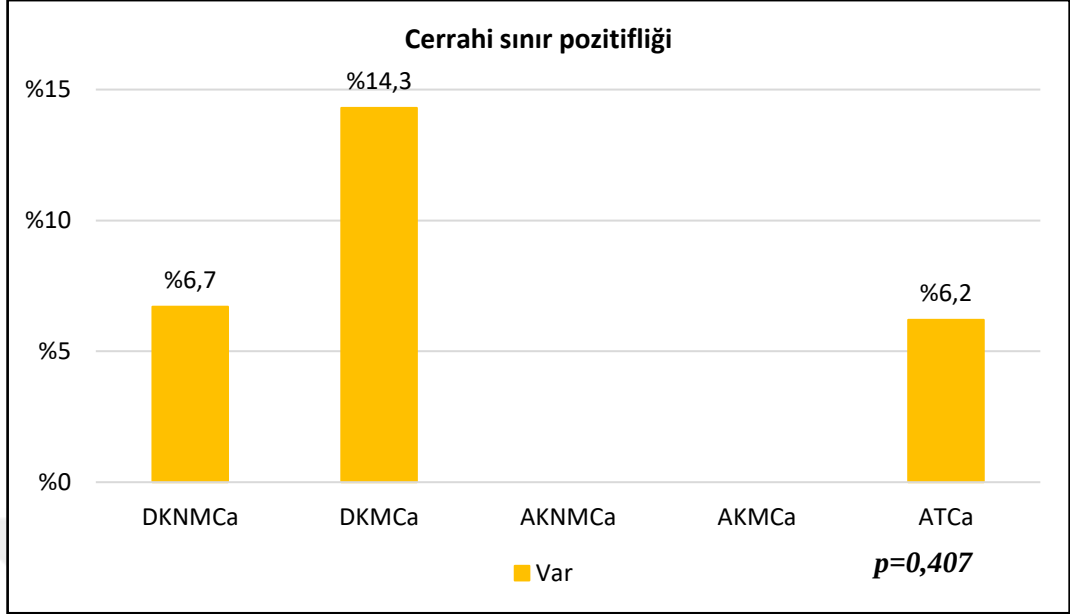


CS pozitifliği genel karsinoma grubunda 4 olguda (%5,3) mevcut idi (Grafik 37). CS pozitifliği açısından karsinoma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=3,992$, $p>0,05$) (Grafik 38). DKMCa grubunda en yüksek CS pozitifliği oranı (%14,3) izlendi. DKNMCa ve ATCa gruplarında CS pozitiflik oranları sırasıyla %6,7 ve %6,2 idi. AKNMCa ve AKMCa gruplarında CS pozitif olan olgu yoktu.

Grafik 37: Genel karsinoma grubu CS durumuna göre olguların dağılımı.

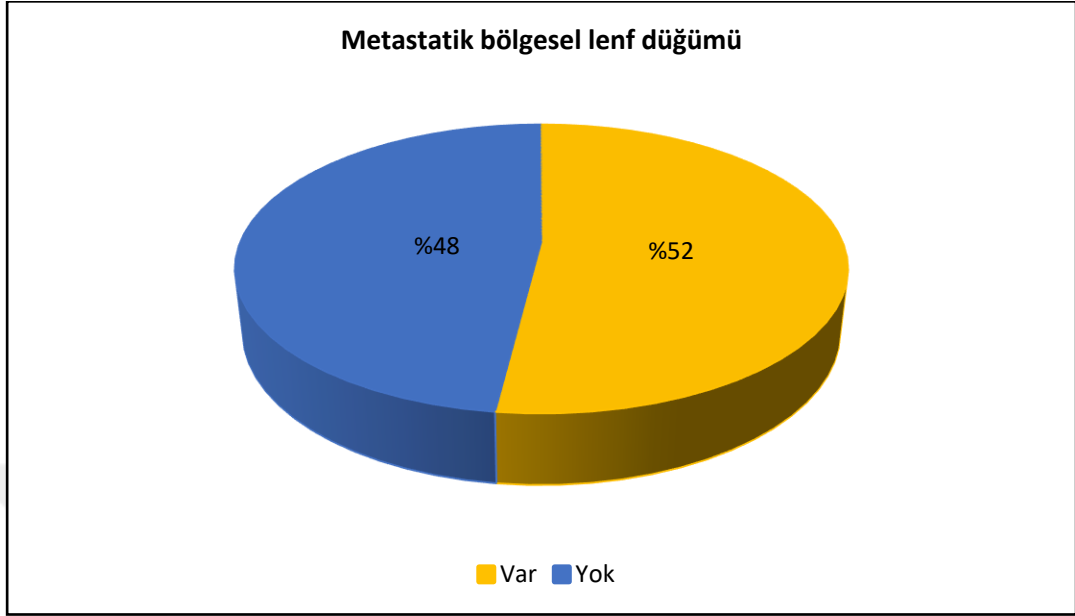


Grafik 38: Karsinoma grupları CS durumuna göre olguların dağılımı.

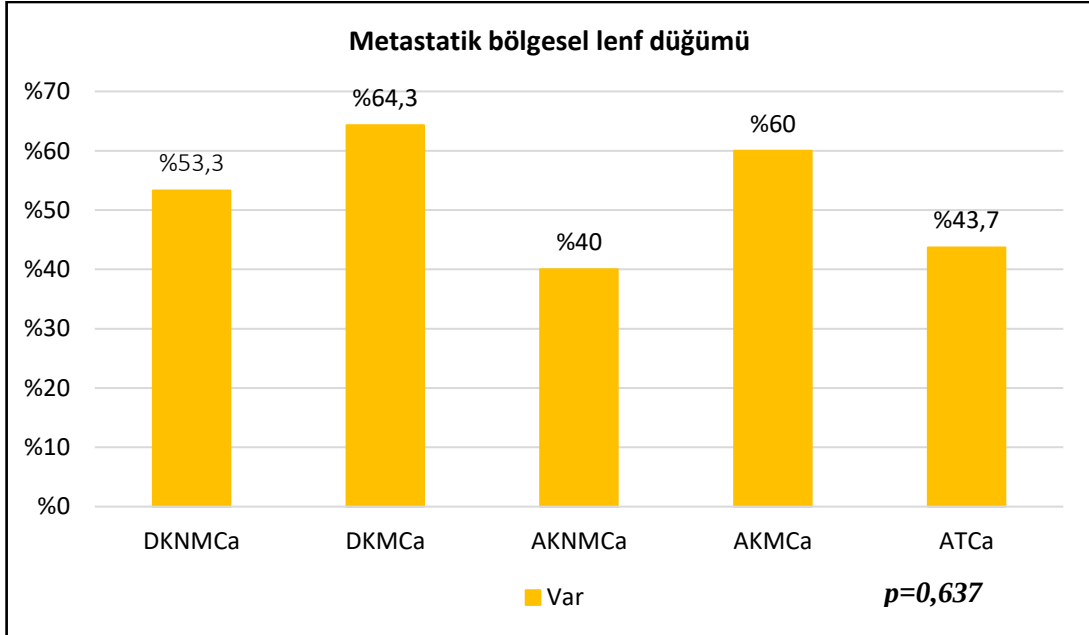


Bölgesel lenf düğümlerinin durumu genel karsinoma grubunda analiz edildiğinde 39 olguda (%52) bölgesel lenf düğümlerine metastaz mevcut idi (Grafik 39, Tablo 9). Karsinoma grupları arasında lenf düğümü metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=2,544$, $p>0,05$) (Grafik 40). En fazla metastatik lenf düğümlü olgu %64,3 ile DKMCa grubunda izlenirken AKNMCa grubu %40 ile en düşük oranda metastatik lenf düğümlü olguları içeren grup idi. AKMCa, DKNMCa ve ATCa gruplarında metastatik lenf düğümlü olguların oranları sırasıyla %60, %53,3 ve %43,7 idi (Tablo 10-15).

Grafik 39: Genel karsinoma grubu metastatik bölgesel lenf düğümü durumuna göre olguların dağılımı.



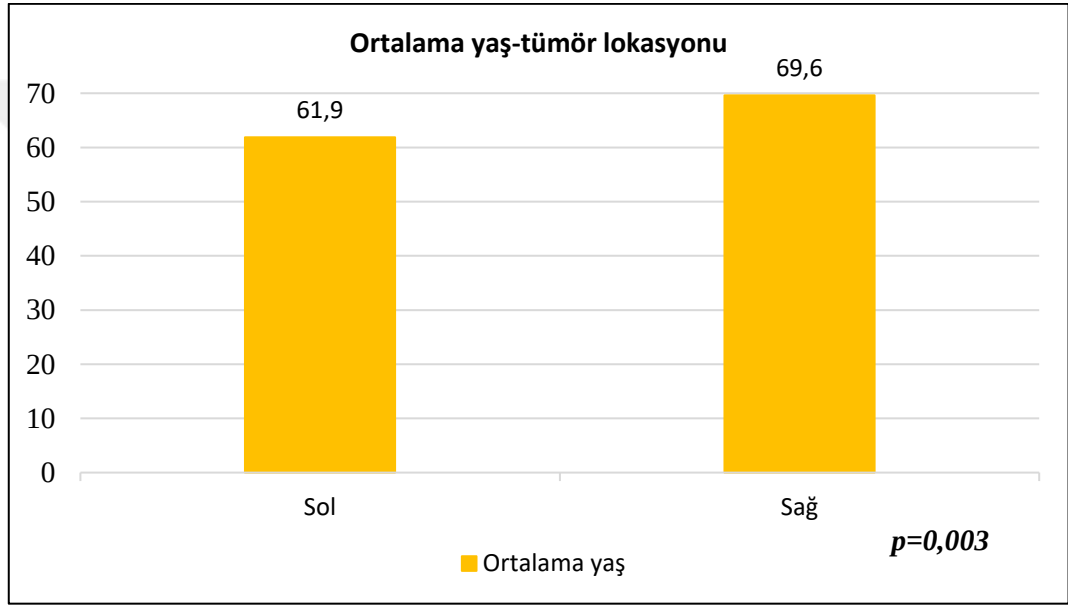
Grafik 40: Karsinoma grupları metastatik bölgesel lenf düğümü durumuna göre olguların dağılımı.



Karsinoma olgularında konvansiyonel klinikopatolojik parametreler kendi aralarında karşılaştırılarak analiz edildiğinde bazı parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişkiler ortaya çıktı. İstatistiksel anlamlı ilişkilerin görüldüğü parametreler şöyleydi;

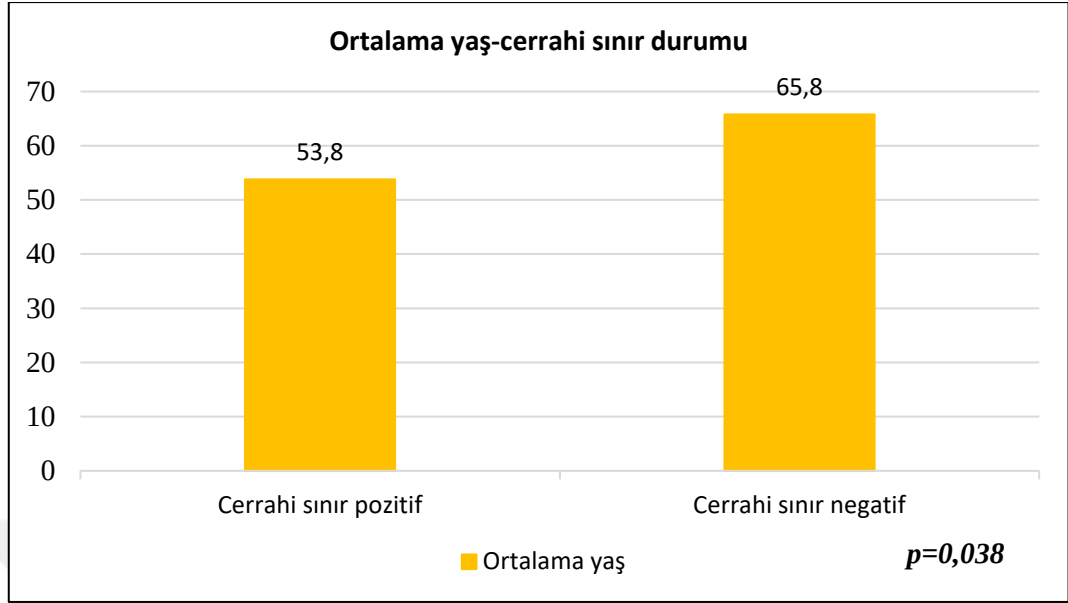
Ortalama yaş, tümör lokasyonu ile istatistiksel anlamlı fark gösterdi ($p<0,05$). Tümörü sağ kolon yerleşimli olguların ortalama yaşı $69,6(\pm 10,9)$ iken sol kolon lokasyonlu olgularınki $61,9(\pm 10,6)$ idi (Grafik 41).

Grafik 41: Ortalama yaş-tümör lokasyonu.



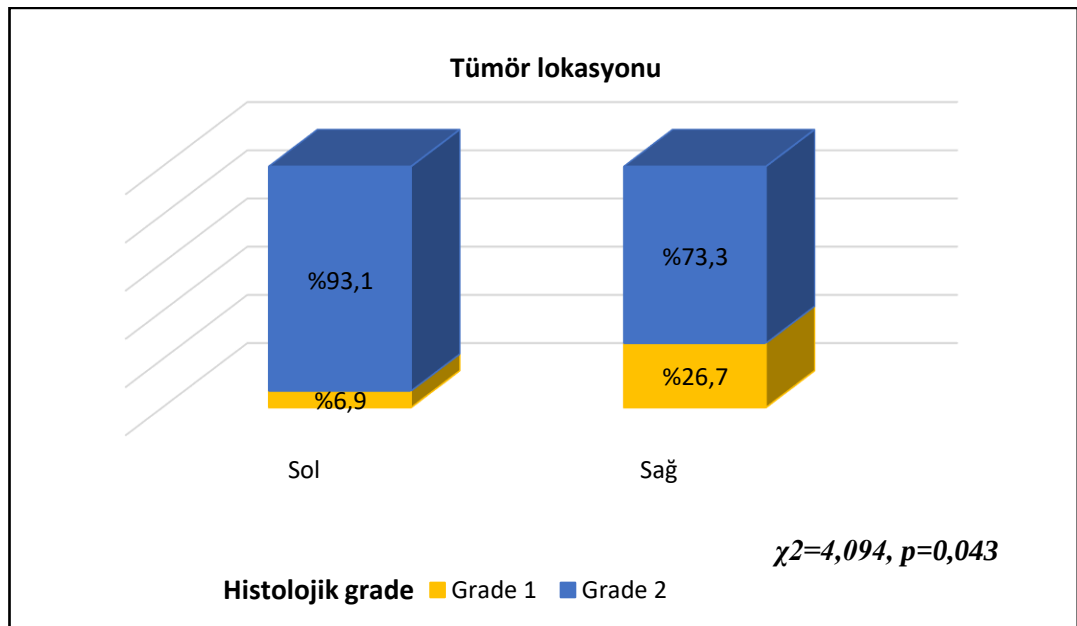
Ortalama yaş, CS durumu ile de anlamlı korelasyona sahip idi ($p<0,05$). CS negatif olguların ortalama yaşı $65,8(\pm 11)$ iken CS pozitif olan olgularınki $53,8(\pm 12,5)$ idi (Grafik 42).

Grafik 42: Ortalama yaş-CS durumu.



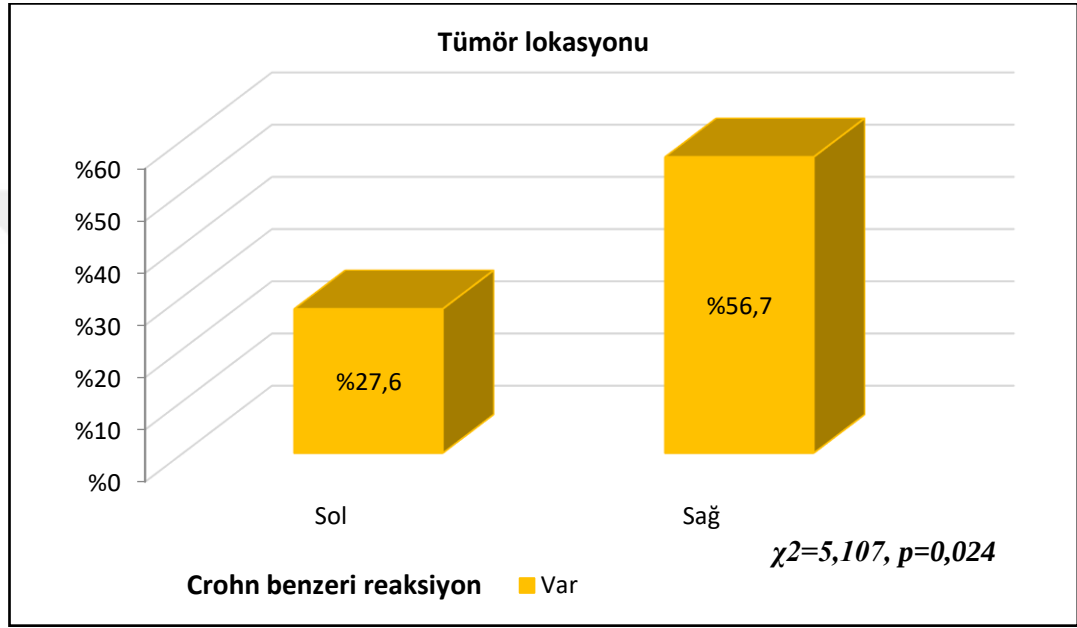
Tümör lokasyonu ile histolojik diferansiyasyon derecesi arasındaki ilişki anlamlı idi ($\chi^2=4,094$, $p<0,05$). Sol kolon lokasyonlu tümörlerin %6,9'u (2 olgu) grade 1 iken sağ kolon lokasyonlularda grade 1 tümörlerin oranı %26,7 (8 olgu) idi (Grafik 43).

Grafik 43: Tümör lokasyonu-histolojik diferansiyasyon derecesi.



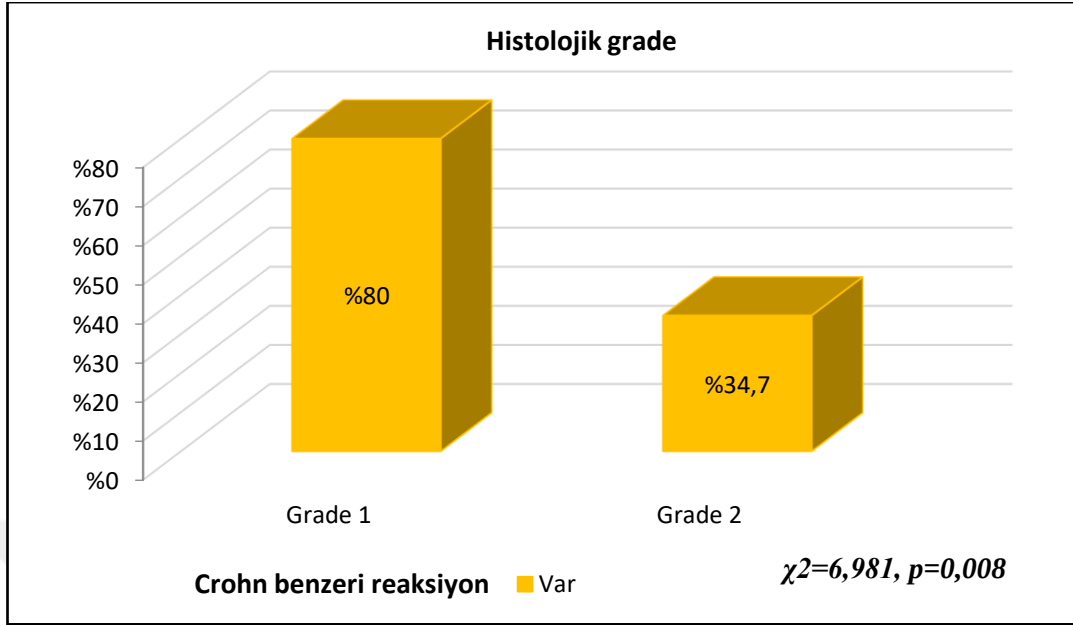
Tümör lokasyonu, Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon ile anlamlı ilişkiye sahip idi ($\chi^2=5,107$, $p<0,05$). Sol kolon lokasyonlu tümörlerde Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon olguların %27,6'sında (8 olgu) görülürken, sağ kolon lokasyonlu tümörlerde bu reaksiyon olguların %56,7'sinde (17 olgu) saptandı (Grafik 44).

Grafik 44: Tümör lokasyonu-Crohn benzeri reaksiyon durumu.



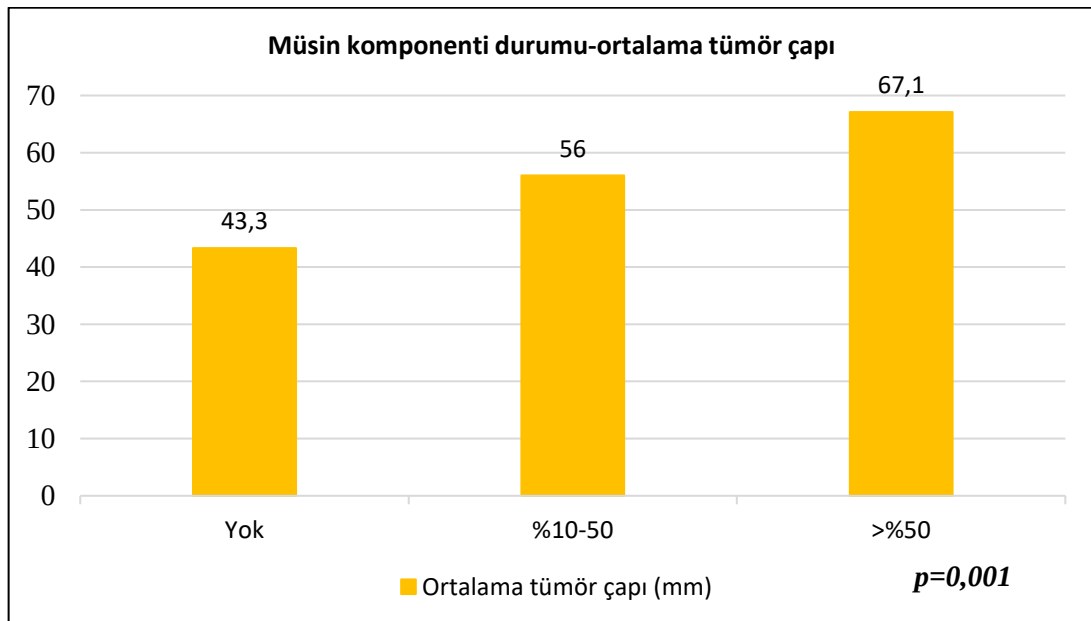
Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyonun anlamlı ilişki gösterdiği bir diğer parametre histolojik diferansiyasyon derecesi idi ($\chi^2=6,981$, $p<0,05$). Düşük diferansiyasyon dereceli (grade 1) tümörlerin %80'inde (8 olgu) Crohn benzeri reaksiyon görülmesine karşın yüksek diferansiyasyon dereceli (grade 2) tümörlerin sadece %34,7' sinde (17 olgu) Crohn benzeri reaksiyon görüldü (Grafik 45).

Grafik 45: Histolojik diferansiyasyon derecesi-Crohn benzeri reaksiyon durumu.



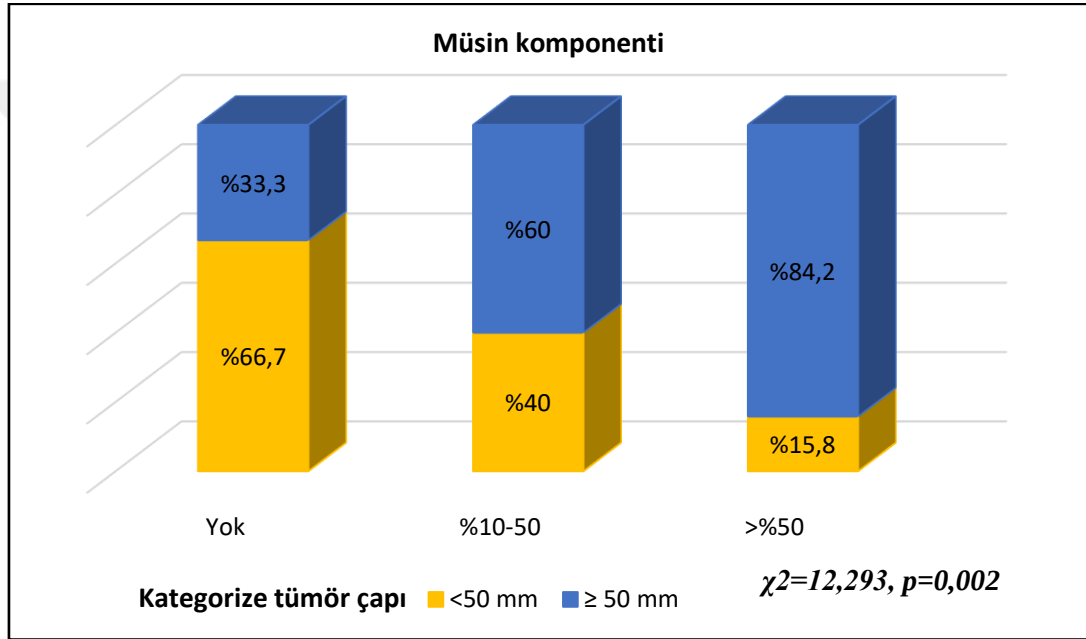
Kategorize edilmiş ekstrasellüler mûsin depozisyonu ve ortalama tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p=0,001$). Ekstrasellüler mûsin depozisyonu oranı arttıkça ortalama tümör çapının da arttığı izlendi. Ekstrasellüler mûsin depozisyonu %50'den fazla olan tümörlerin ortalama çapı $67,1(\pm 25,6)$ mm iken %10-50 arasında mûsin içeren ve mûsinöz komponent içermeyen tümörlerin ortalama çapları sırasıyla $56(\pm 22,1)$ ve $43,3(\pm 15,9)$ mm idi (Grafik 46).

Grafik 46: Ekstrasellüler mûsin komponent-ortalama tümör çapı.



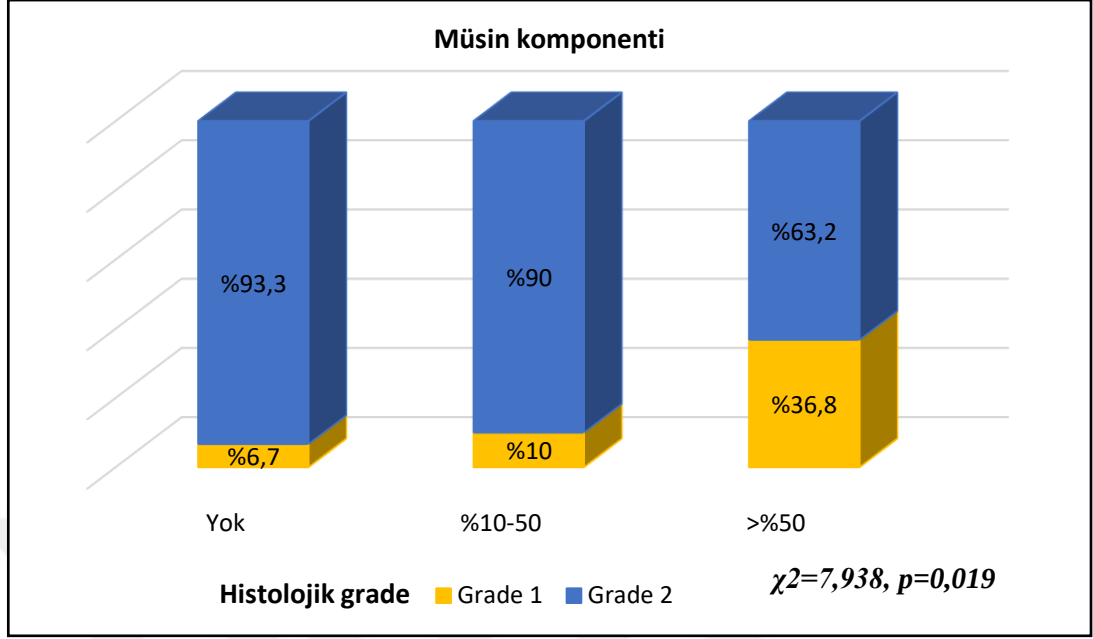
Elli mm altı, 50 mm ve üzeri olarak kategorize edilmiş tümör çapı, kategorize ekstrasellüler müsin depozisyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi ($\chi^2=12,293$, $p<0,05$). Ekstrasellüler müsin depolanması %50'den fazla olan %84,2 oranında (16 olgu) olguda tümör çapının 50 mm ve üzeri olduğu saptandı. Müsin depozisyonu %10-50 arasında izlenen ve müsin depolanması görülmeyen olgularda ise bu oranlar sırasıyla %60 (6 olgu) ve %33,3 (10 olgu) olarak tespit edildi (Grafik 47).

Grafik 47: Müsin komponenti durumu-kategorize tümör çapı.



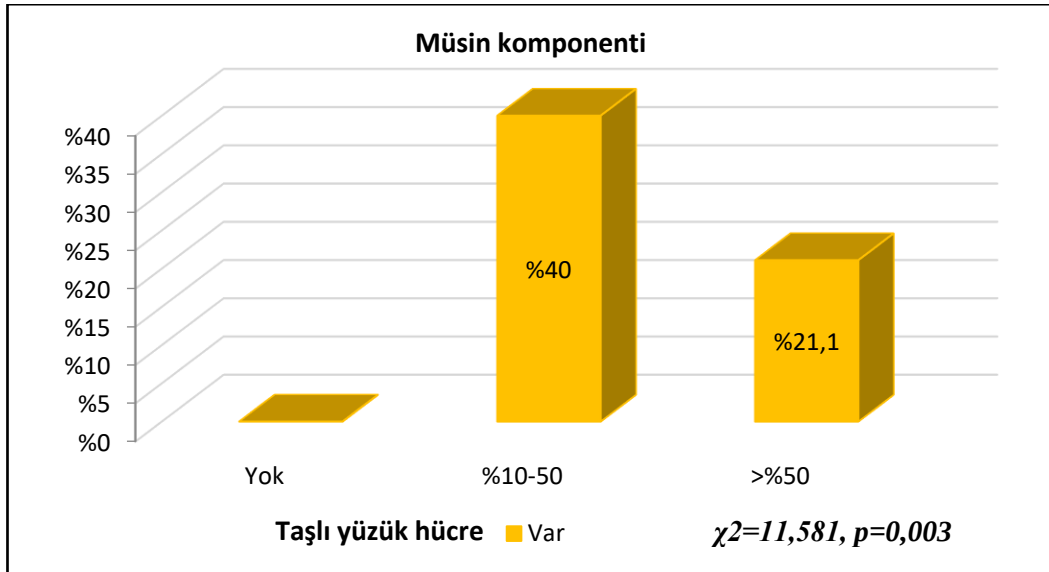
Ekstrasellüler müsin depozisyonu kategorize edildiğinde histolojik diferansiyasyon derecesi ile istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($\chi^2=7,938$, $p<0,05$). Müsin depozisyonu izlenmeyen ve %10-50 arasında müsin depozisyonu izlenen olguların sırasıyla %93,3 (28 olgu) ve %90'ında (9 olgu) tümör, yüksek diferansiyasyon dereceli (grade 2) iken ekstrasellüler müsin depolanması %50'den fazla olan olgularda bu oranın %63,2 (12 olgu) olduğu saptandı (Grafik 48).

Grafik 48: Müsin komponenti durumu-histolojik diferansiyasyon derecesi.



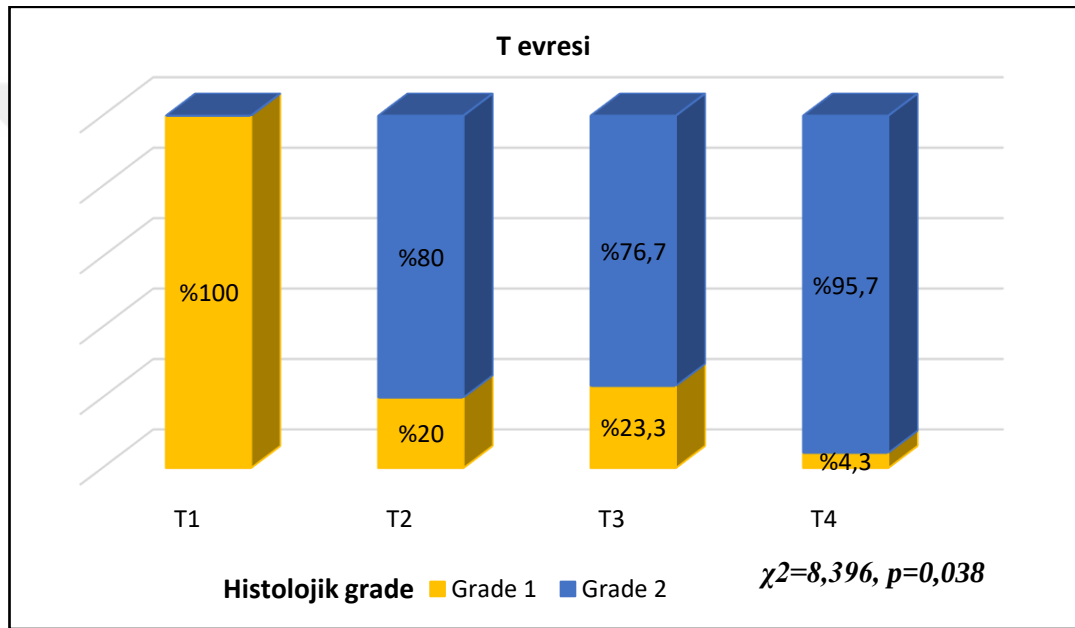
Kategorize ekstrasellüler müsin depolanması, taşlı yüzük hücre durumu için istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi ($\chi^2=11,581, p<0,05$). Ekstrasellüler müsin depozisyonu %10-50 arasında olan olguların %40'ında (4 olgu) taşlı yüzük hücresi izlenirken %50'den fazla müsin depolanması olan olguların %21,1'inde (4 olgu) tümör, taşlı yüzük hücre komponentine sahip idi. Müsin depozisyonu saptanmayan olguların ise hiçbirinde taşlı yüzük hücresi görülmedi (Grafik 49).

Grafik 49: Müsin komponenti-taşlı yüzük hücre komponenti durumu.



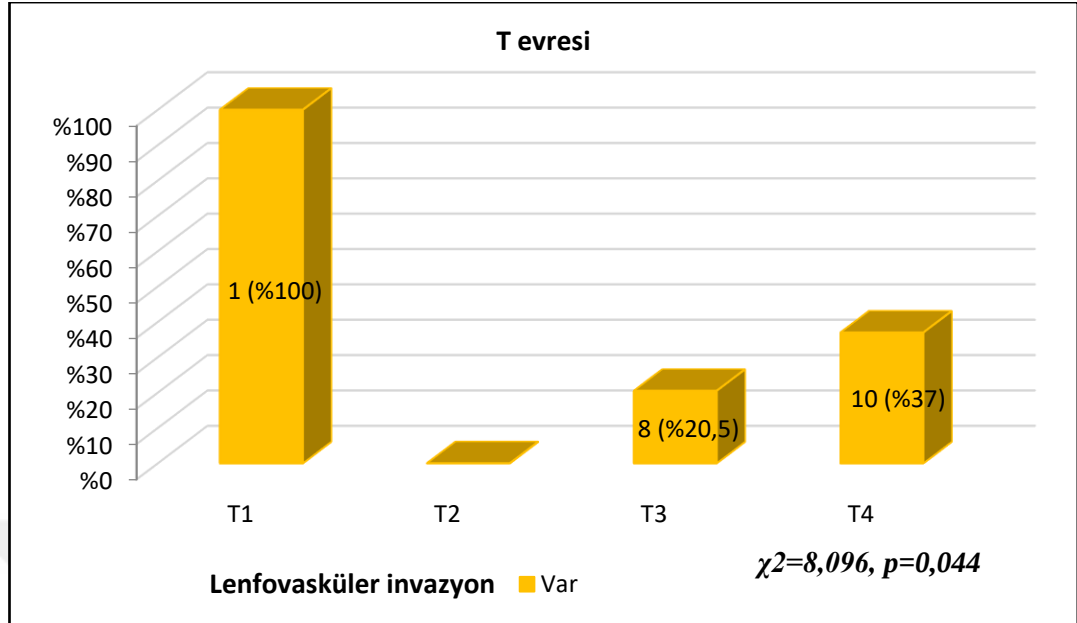
Kolon duvarı tümör invazyon derinliği ile histolojik diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($\chi^2=8,396$, $p<0,05$). T1 seviyesinde tümör sadece 1 olguda izlenmiş olup bu olguda tümörün düşük dereceli (grade 1) olduğu görüldü. T2 ve T3 seviyesindeki olguların sırasıyla %80 (4 olgu) ve %76,7'sinde (23 olgu) yüksek diferansiyasyon dereceli tümör saptanırken en fazla oranda yüksek dereceli tümör T4 evresinde olan olgularda %95,7 oranında (22 olgu) dikkati çekti (Grafik 50).

Grafik 50: Tümör T evresi-histolojik diferansiyasyon derecesi.



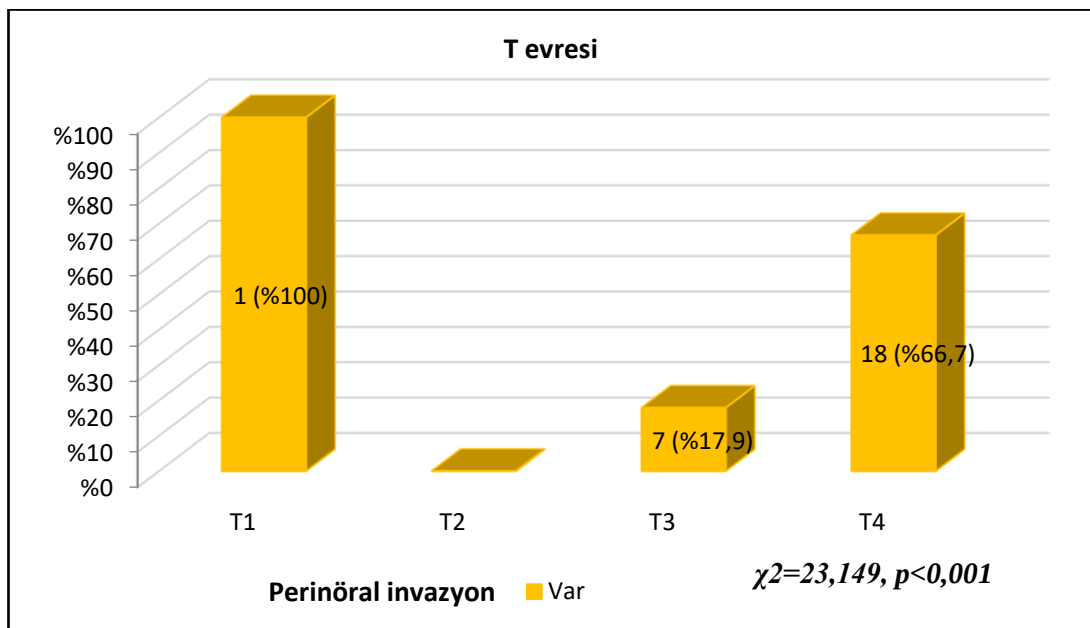
Kolon duvarı tümör invazyon derinliği ile LVİ durumu istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip idi ($\chi^2=8,096$, $p<0,05$). Tümör invazyon derinliği T2 olan olguların hiçbirinde LVİ bulunmazken T3 seviyesindeki tümörlerin %20,5'inde (8 olgu) LVİ tespit edildi. En yüksek LVİ, T4 seviyesindeki tümörlerde %37 (10 olgu) oranı ile saptandı (Grafik 51).

Grafik 51: Tümör T evresi-LVİ durumu.



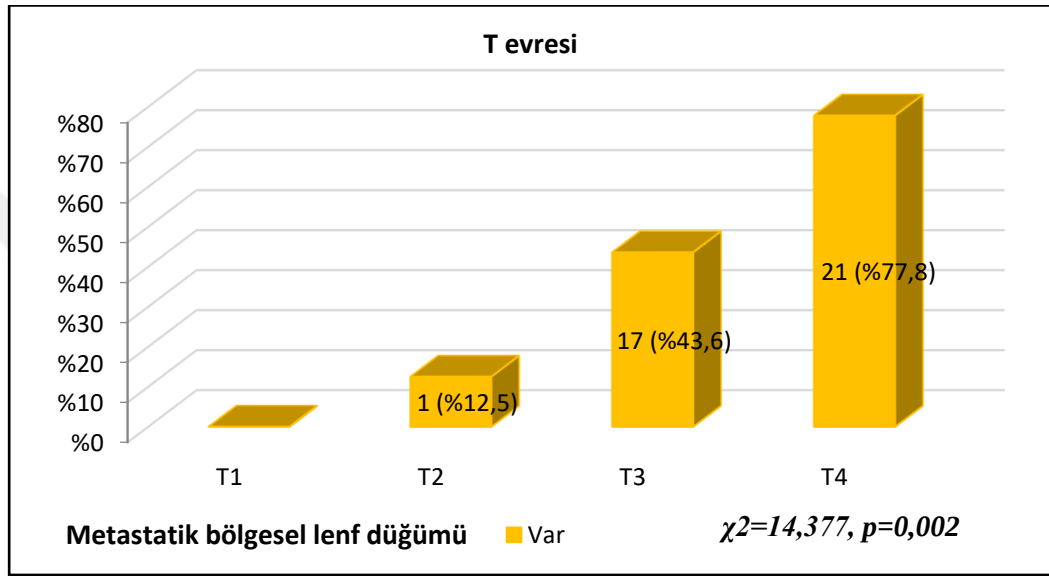
Kolon duvarı tümör invazyon derinliği, PNİ durumu için de istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahipti ($\chi^2=23,149, p<0,001$). T2 seviyesindeki tümörlerin hiçbirinde PNİ gözlenmezken tümör invazyon derinliği T3 olan olguların %17,9’unda (7 olgu) PNİ saptandı. En yüksek PNİ oranı %66,7 (18 olgu) ile T4 evresindeki tümörlerde görüldü (Grafik 52).

Grafik 52: Tümör T evresi-PNİ durumu.



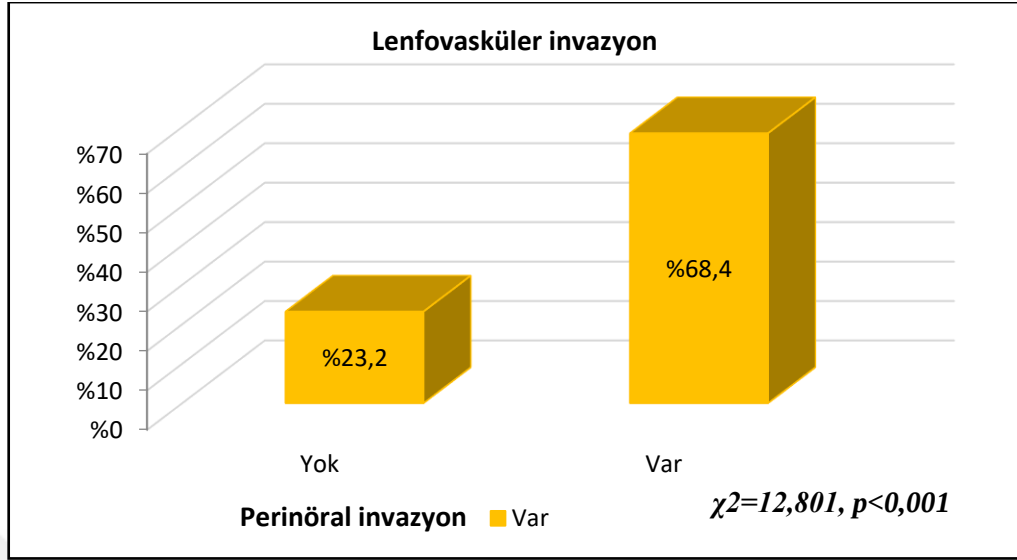
Kolon duvarı tümör invazyon derinliği, bölgesel lenf düğümü durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi ($\chi^2=14,377$, $p<0,05$). T2 ve T3 seviyesindeki tümörlerin sırasıyla %12,5 (1 olgu) ve %43,6'sında (17 olgu) bölgesel lenf düğümü metastazı saptandı. T4 evrede olan olgularda metastatik bölgesel lenf düğümü %77,8 oranında (21 olgu) görüldü (Grafik 53).

Grafik 53: Tümör T evresi-metastatik bölgesel lenf düğümü durumu.



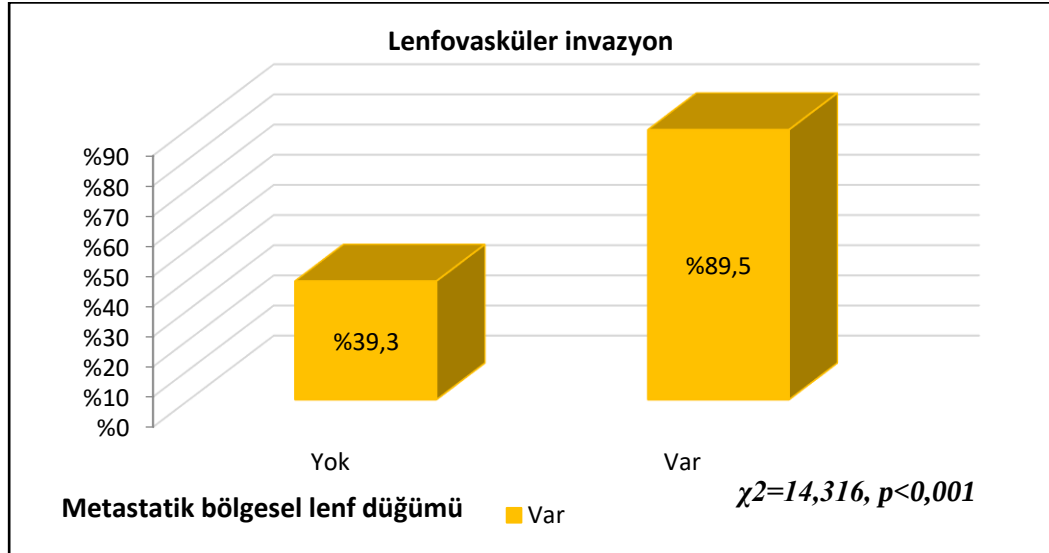
LVİ durumu ile PNİ durumu arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=12,801$, $p<0,001$). LVİ izlenen olguların %68,4'ünde (13 olgu), LVİ saptanmayan olguların ise %23,2'sinde (13 olgu) PNİ mevcut idi (Grafik 54).

Grafik 54: LVİ-PNİ durumu.



LVİ durumu, bölgesel lenf düğümü ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip idi ($\chi^2=14,316, p<0,001$). LVİ saptanan olguların %89,5'inde (17 olgu) metastatik bölgesel lenf düğümü saptanırken LVİ izlenmeyen olguların %39,3'ünde (22 olgu) bölgesel lenf düğümü metastazı tespit edildi (Grafik 55).

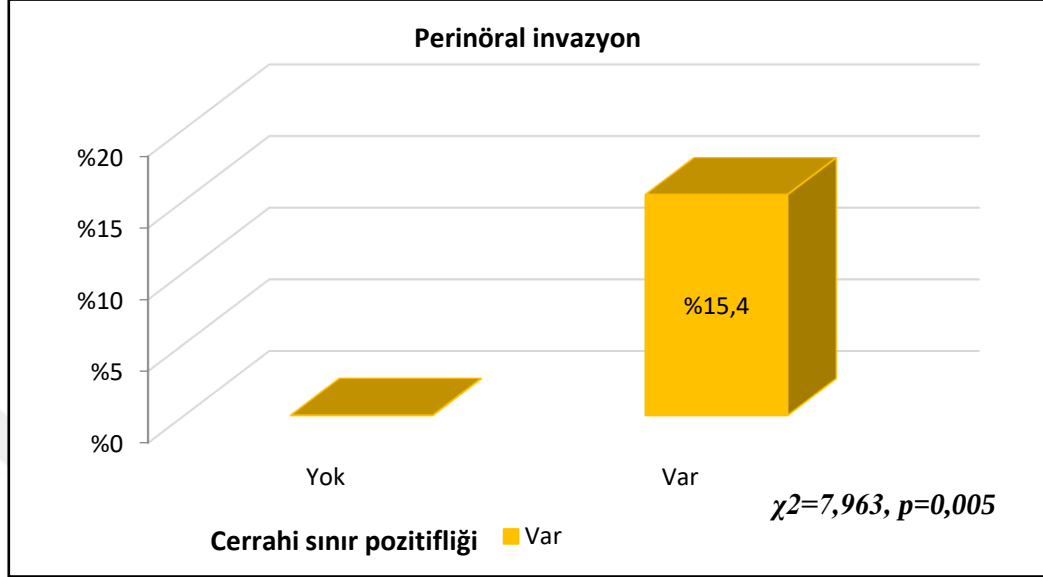
Grafik 55: LVİ-metastatik bölgesel lenf düğümü durumu.



PNİ durumu ile CS durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($\chi^2=7,963, p<0,05$). PNİ saptanan olguların %15,4'ünde (4 olgu) cerrahi sınır pozitif

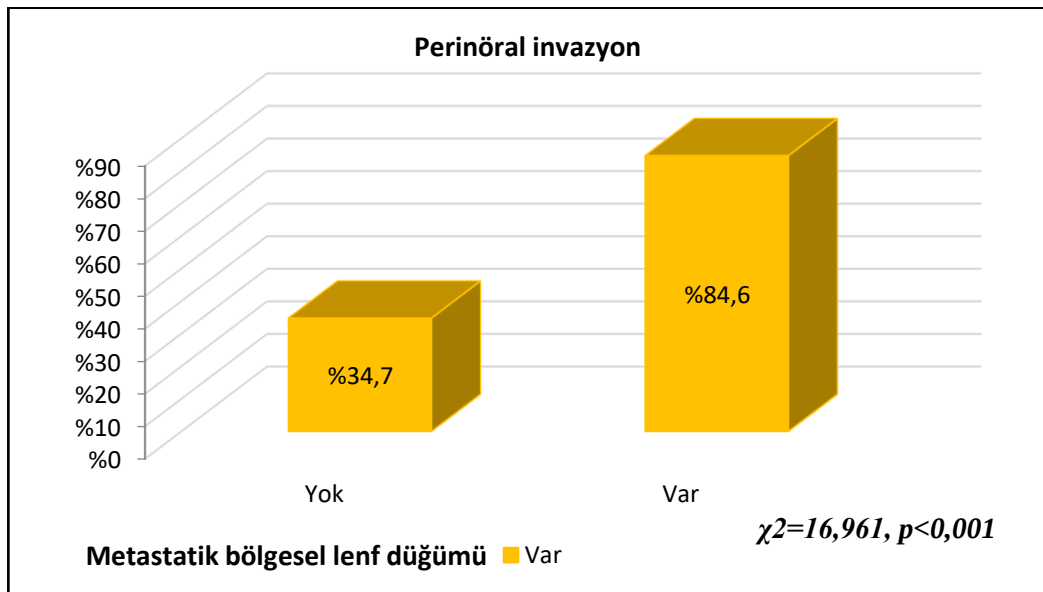
iken PNİ izlenmeyen olguların tamamında (49 olgu) cerrahi sınır negatif idi (Grafik 56).

Grafik 56: PNİ-CS durumu.



PNİ durumu ile bölgesel lenf düğümü durumu arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=16,961, p<0,001$). PNİ bulunan olguların %84,6'sında (22 olgu) metastatik bölgesel lenf düğümü tespit edilirken PNİ izlenmeyen olgularda ise bu oran %34,7 (17 olgu) idi (Grafik 57).

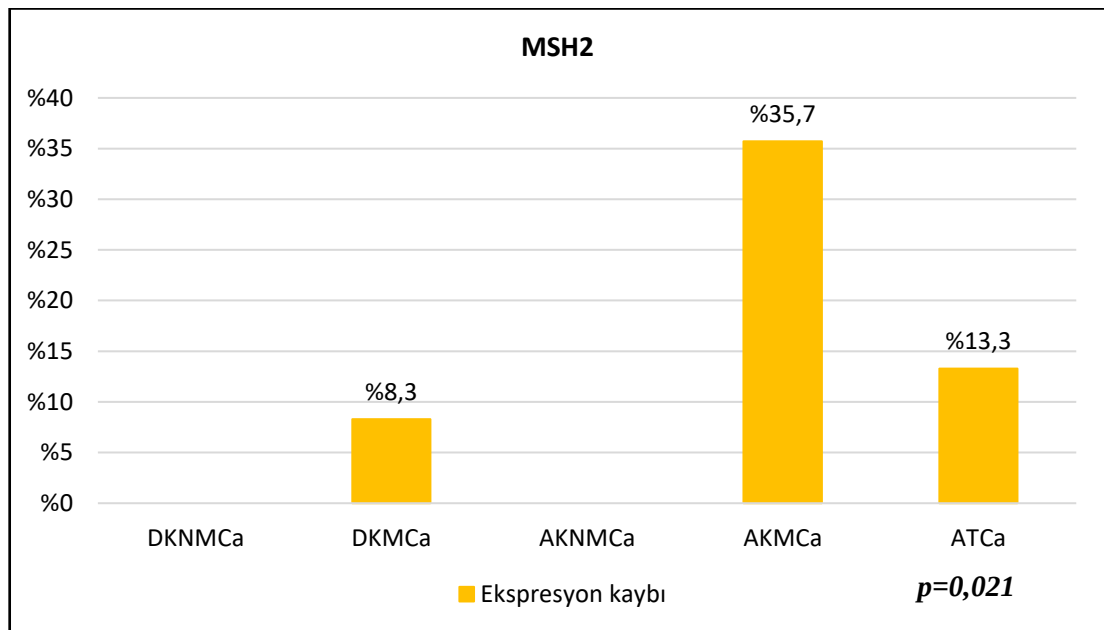
Grafik 57: PNİ-metastatik bölgesel lenf düğümü durumu.



DNA tamir genlerinin İHK analiz sonuçları genel karsinoma grubunda şöyle idi; MSH2 ekspresyon kaybı 8 olguda (%11,8), MSH6 ekspresyon kaybı 7 olguda (%9,6), MLH1 ekspresyon kaybı 27 olguda (%40,9) ve PMS2 ekspresyon kaybı 21 olguda (%33,9) saptandı. Teknik sorun nedeniyle değerlendirme dışı kalan olguların sayısı ise MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 için sırasıyla 7, 2, 9 ve 13 idi. MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı (-/-) olguların 6' sında (%8,8) saptandı. Altmış olguda (%88,3) ekspresyon korunmuş (+/+) idi. İki olguda (%2,9) ise uyumsuz ekspresyon kaybı olarak tanımladığımız (-/+) şeklinde MSH2 ekspresyon kaybı varken MSH6 ekspresyonu korunmuş fenotip görüldü. Genel karsinoma grubunda MSH2/MSH6 için (+/-) fenotipte uyumsuz ekspresyon saptanmadı. MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı ise 18 olguda (%31) izlendi. Otuz beş olguda (%60,4) MLH1/PMS2 ekspresyonu korunmuş idi. Dört olguda (%6,9) (-/+), 1 olguda (%1,7) (+/-) fenotiplerinde uyumsuz ekspresyon kayıpları görüldü (Tablo 16). Uyumsuz ekspresyon kayıpları gösteren olgular analizlere alınmadı.

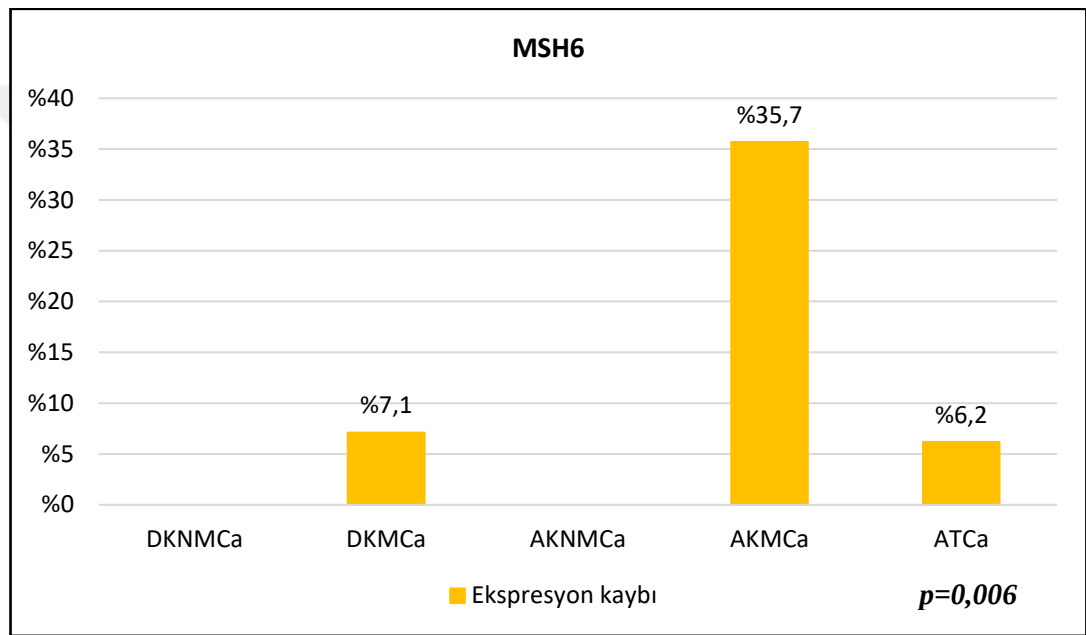
MSH2 ekspresyon durumu için karsinoma gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü ($\chi^2=11,507$, $p<0,05$) (Grafik 58). En yüksek MSH2 ekspresyon kaybı AKMCa grubunda %35,7 ile görülürken ATCa ve DKMCa gruplarında sırasıyla %13,3 ve %8,3 oranlarında MSH2 ekspresyon kaybı saptandı. DKNMCa ve AKNMCa gruplarında tüm olgularda MSH2 ekspresyonu korunmuş idi.

Grafik 58: Karsinoma grupları MSH2 ekspresyon kaybı.



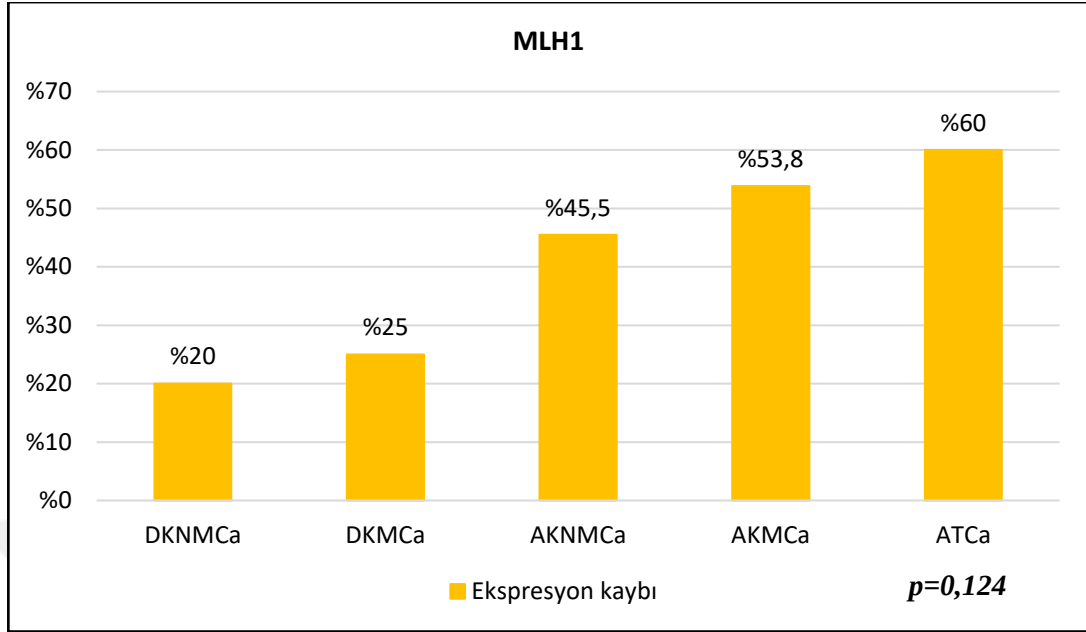
MSH6 ekspresyon durumu da karsinoma grupları arasında anlamlı istatistiksel fark gösterdi ($\chi^2=14,4$, $p<0,05$) (Grafik 59). En yüksek ekspresyon kaybı oranı %35,7 ile AKMCa grubunda görüldü. DKMCa ve ATCa gruplarındaki kayıp oranları sırasıyla %7,1 ve %6,2 idi. DKNMCa ve AKNMCa gruplarında MSH6 ekspresyon kaybı saptanmadı.

Grafik 59: Karsinoma grupları MSH6 ekspresyon kaybı.



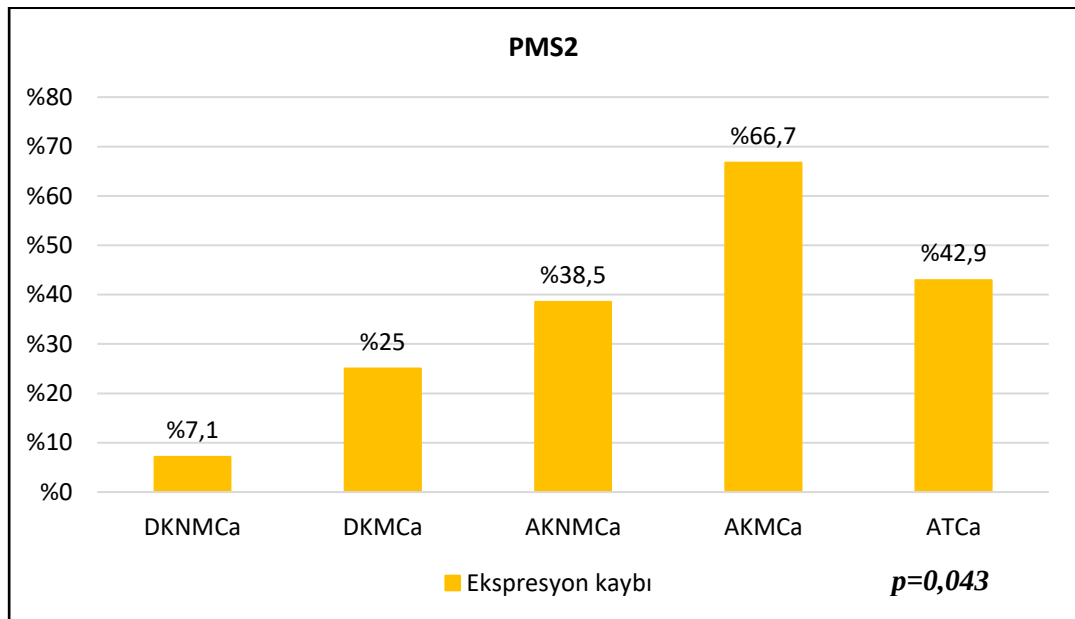
MLH1 ekspresyon durumunun analizinde karsinoma grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($\chi^2=7,225$, $p>0,05$) (Grafik 60). ATCa, AKMCa ve AKNMCa gruplarında olguların sırasıyla %60, %53,8 ve %45,5'inde MLH1 ekspresyon kaybı görülürken DKMCa ve DKNMCa gruplarında kayıp oranları sırasıyla %25 ve %20 idi.

Grafik 60: Karsinoma grupları MLH1 ekspresyon kaybı.



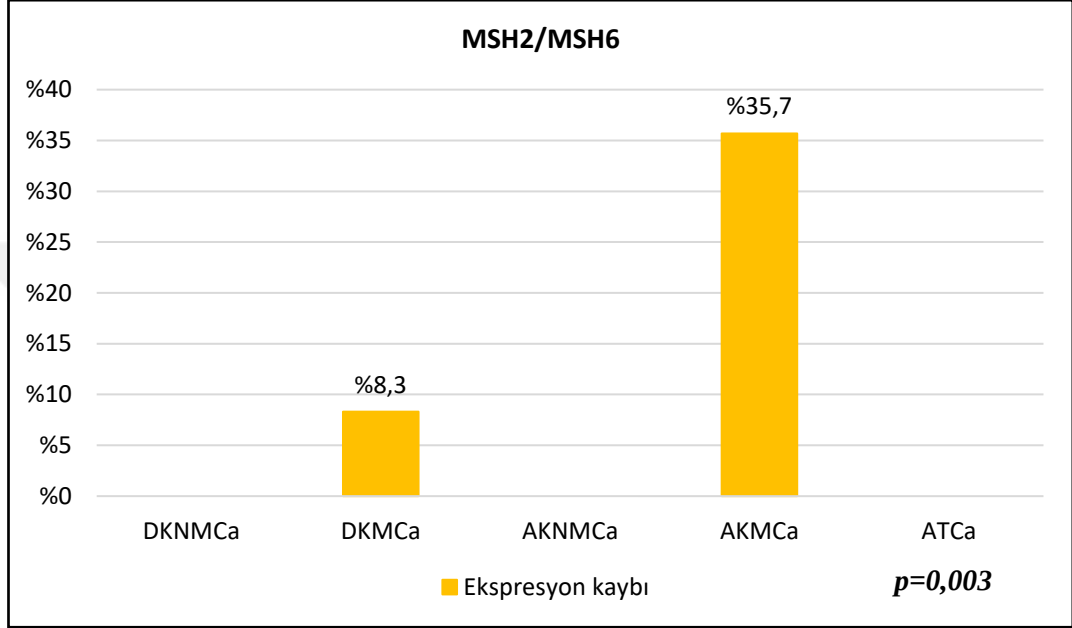
PMS2 ekspresyon durumu ise karsinoma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdi ($\chi^2=9,836$, $p<0,05$) (Grafik 61). En yüksek PMS2 ekspresyon kaybı AKMCa grubunda %66,7 oranında saptandı. ATCa, AKNMCa, DKMCa ve DKNMCa gruplarında sırasıyla %42,9, %38,5, %25 ve %7,1 oranlarında PMS2 ekspresyon kaybı izlendi.

Grafik 61: Karsinoma grupları PMS2 ekspresyon kaybı.



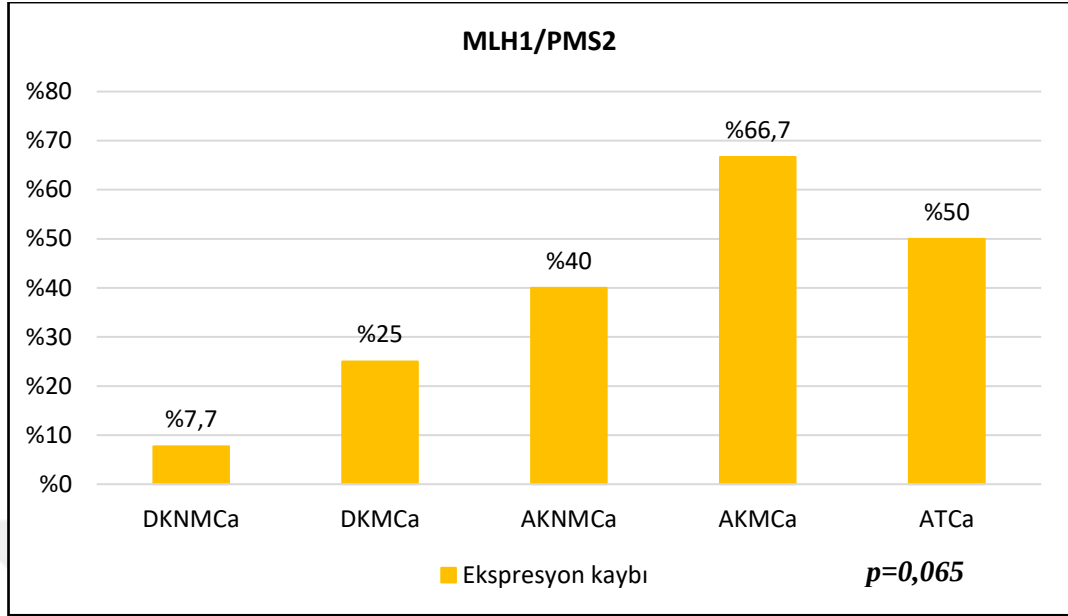
MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı en yüksek AKMCa grubunda %35,7 ile saptanırken DKMCa grubunda olguların %8,3'ünde ekspresyon kaybı görüldü. Diğer gruplarda tüm olguların MSH2/MSH6 ekspresyonunun korunmuş olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=16,015$, $p<0,05$) (Grafik 62).

Grafik 62: Karsinoma grupları MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı.



MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı da en yüksek AKMCa grubunda, olguların %66,7'sinde izlenirken ATCa, AKNMCa, DKMCa ve DKNMCa gruplarında sırasıyla %50, %40, %25 ve %7,7 oranlarında MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı görüldü. MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmadı ($\chi^2=8,83$, $p>0,05$) (Grafik 63, Tablo 17).

Grafik 63: Karsinoma grupları MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı.

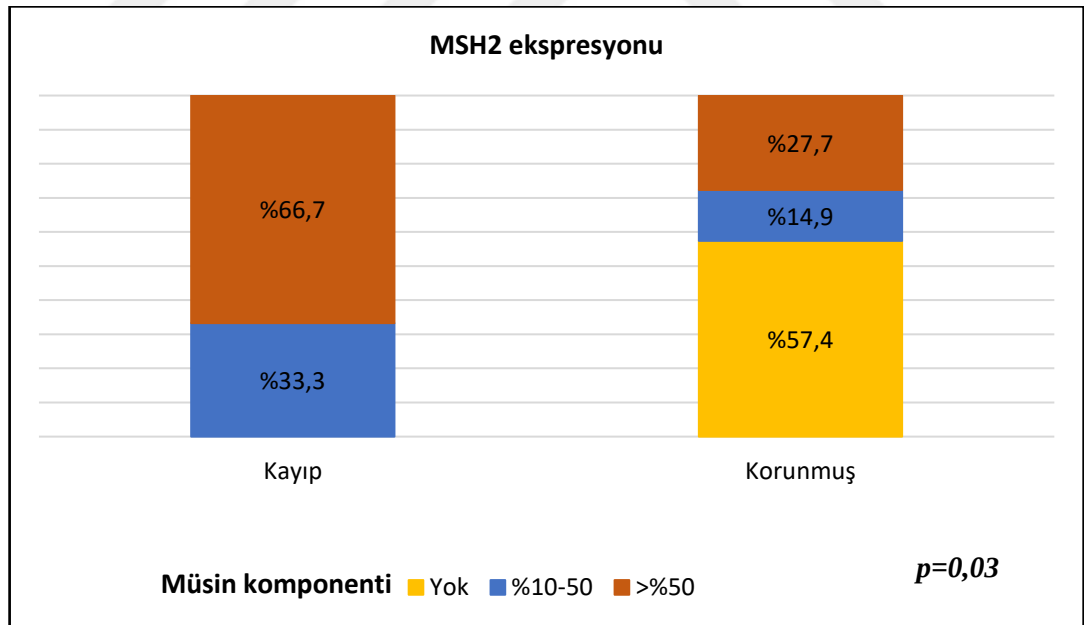


Karsinoma olgularında DNA tamir genleri immünekspresyon sonuçları ile konvansiyonel klinikopatolojik parametreler (*ATCa grubunda histolojik grade, müsin komponenti durumu, taşlı yüzük hücre komponenti durumu ve Crohn benzeri reaksiyon durumu hariç*) analiz edildiğinde aşağıdaki bulgulara ulaşıldı;

MSH2 ekspresyon durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=0,2$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı erkek ve kadınlarda aynı oranda iken (%50) ekspresyonu korunmuş olguların %58,3' ü erkek idi. MSH2 ekspresyon durumu, ortalama yaş ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyon korunmuş olguların ortalama yaşları sırasıyla 63,2(± 8) ve 65,6(± 12) saptandı. MSH2 ekspresyon durumu ile kategorize edilmiş yaş arasında da anlamlı korelasyon görülmedi ($\chi^2=3,279$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların %50'sinin yaşı 50-59 arasında iken %50'si 60 ve üzeri yaşıydı. MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların tamamı ve ekspresyonu korunmuş olguların ise %93,4'ü 50 ve üzerindeki yaşlardaydı ($\chi^2=0,567$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyonu tümör lokasyonu ile de anlamlı korelasyon göstermedi ($\chi^2=1,702$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların %62,5'inde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %38,3'ünde tümörler sağ kolon yerleşimli idi. Ortalama tümör çapı, MSH2 ekspresyon durumuna göre anlamlı korelasyona sahip değildi ($p=0,057$). MSH2 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların

ortalama çapları sırasıyla 59($\pm$ 28,3) mm ve 46,7($\pm$ 20,4) mm idi. Tümör çapı, <50 mm ve $\geq$ 50 mm olarak kategorize edildiğinde MSH2 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=3,507$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların %75'inde tümör çapı $\geq$ 50 mm iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %40 olarak saptandı. MSH2 ekspresyon durumu ve histolojik diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=1,283$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların %66,7'si, ekspresyonu korunmuş olguların ise %85,1'i yüksek dereceli tümöre sahipti. MSH2 ekspresyon durumu, kategorize edilmiş müsin deposiyonu ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip idi ($\chi^2=7,036$, $p<0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan tümörlerin %66,7'sinde %50'den fazla, %33,3'ünde %10-50 arası ekstrasellüler müsin deposiyonu izlenirken ekspresyonu korunmuş tümörlerde bu oranlar sırasıyla %27,7 ve %14,9 idi. MSH2 ekspresyonu korunmuş olguların %57,4'ünde ekstrasellüler müsin deposiyonu saptanmadı (Grafik 64).

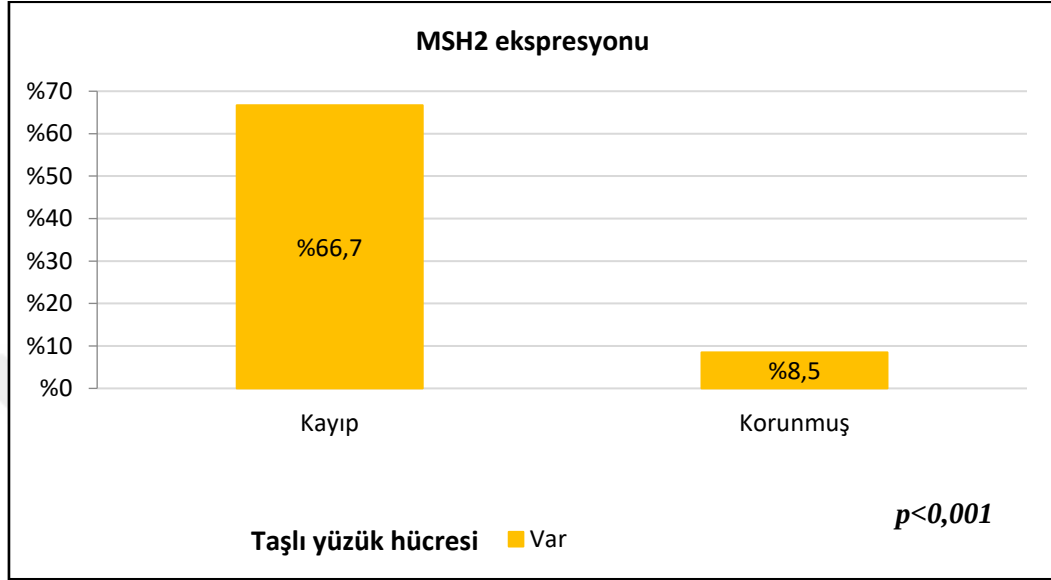
Grafik 64: MSH2 ekspresyonu-ekstrasellüler müsin deposiyonu.



MSH2 ekspresyon durumu ve taşlı yüzük hücre komponenti durumu analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=14,041$, $p<0,001$). Ekspresyon kaybı gösteren olguların %66,7'sinde taşlı yüzük hücre komponenti izlenirken

ekspresyonu korunmuş olgularda taşlı yüzük hücre komponenti saptanma oranı %8,5 idi (Grafik 65).

Grafik 65: MSH2 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti.



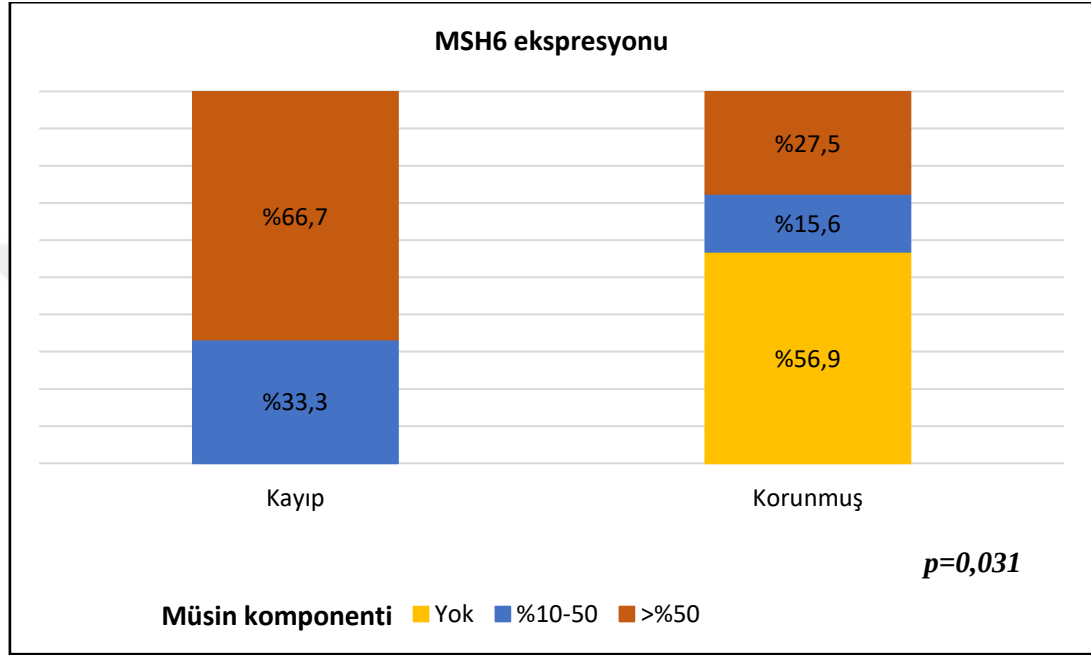
MSH2 ekspresyon durumunun Crohn benzeri reaksiyon ile istatistiksel anlamlı ilişkisi görülmedi ($\chi^2=1,764$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların %66,7'sinde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %38,3'ünde Crohn benzeri reaksiyon mevcut idi. Kolon duvarı tümör invazyon derinliğinin (T), MSH2 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişkisi görülmedi ($\chi^2=1,442$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı gösteren olguların %62,5 ve %37,5'inde sırasıyla T3 ve T4 seviyesinde tümörler izlenirken, ekspresyonu korunmuş olgularda bu oranlar sırasıyla %46,7 ve %40 idi. LVİ durumu ve MSH2 ekspresyon durumu arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=1,074$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların %12,5'inde, ekspresyon korunmuş olguların ise %30'unda LVİ saptandı. PNİ durumu ile MSH2 ekspresyon durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($\chi^2=0,002$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olgularda sırasıyla %37,5 ve %38,3 oranlarında PNİ mevcut idi. CS durumu da MSH2 ekspresyonuyla korele değildi ($\chi^2=0,567$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyon kaybı olan olguların tamamında cerrahi sınır negatif iken ekspresyonu korunmuş olguların sadece %6,7'sinde CS pozitif idi. Bölgesel lenf düğümleri

durumu da anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,031$, $p>0,05$). MSH2 ekspresyonu kaybolmuş ve korunmuş olguların sırasıyla %50 ve %53,3'ünde metastatik bölgesel lenf düğümleri saptandı (Tablo 18).

MSH6 ekspresyon durumu ile cinsiyet arasında korelasyon görülmedi ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %57,1 ve %59,1'i erkek idi. MSH6 ekspresyonunun ortalama yaş ile anlamlı ilişkisi görülmedi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların ortalama yaşları sırasıyla $64,4(\pm 8,3)$ ve $65,2(\pm 11,7)$ idi. Hasta yaşı, <50 , $50-59$ ve ≥ 60 olacak şekilde kategorize edildiğinde de MSH6 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki ortaya çıkmadı ($\chi^2=0,475$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan olguların %28,6'sı $50-59$ yaş aralığında iken %71,4 oranında olgu ≥ 60 yaşta idi. Elli yaş altında hasta yoktu. MSH6 ekspresyonu korunmuş olgularda ise hastaların %6,1'i <50 yaş iken %24,2'si $50-59$ yaş aralığında ve %69,7'si ≥ 60 yaş idi. Hasta yaşı, <50 ve ≥ 50 olacak şekilde kategorize edildiğinde de anlamlı korelasyon görülmedi ($\chi^2=0,449$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan olguların tamamı, ekspresyonu korunmuş olguların ise %93,9'u ≥ 50 yaşta idi. MSH6 ekspresyonunun tümör lokasyonu ile de korelasyonu görülmedi ($\chi^2=3,25$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı gösterenlerin %71,4'ü, ekspresyonu korunmuş olguların ise %36,4'ü sağ kolon yerleşimli idi. Ortalama tümör çapına göre MSH6 ekspresyon durumu istatistiksel anlamlı fark gösterdi ($p<0,05$). Ekspresyon kaybı gösteren tümörlerin ortalama çapı $64,4(\pm 30,1)$ mm iken ekspresyonu korunmuş tümörlerin $47(\pm 20,8)$ mm idi. Tümör boyutu <50 mm ve ≥ 50 mm olacak şekilde kategorize edildiğinde MSH6 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=2,149$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %71,4 ve %42,4'ünde tümör çapının ≥ 50 mm olduğu saptandı. Histolojik diferansiyasyon derecesi ve MSH6 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=1,552$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan olguların %66,7'sinde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %86,3'ünde tümör yüksek dereceli olarak izlendi. Kategorize edilmiş ekstrasellüler mürin depozisyonu, MSH6 ekspresyon durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi ($\chi^2=6,979$, $p<0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olanların %66,7' si %50'den fazla ekstrasellüler mürin depozisyonu gösterirken %33,3 oranındaki olgu %10-50 arası ekstrasellüler mürin

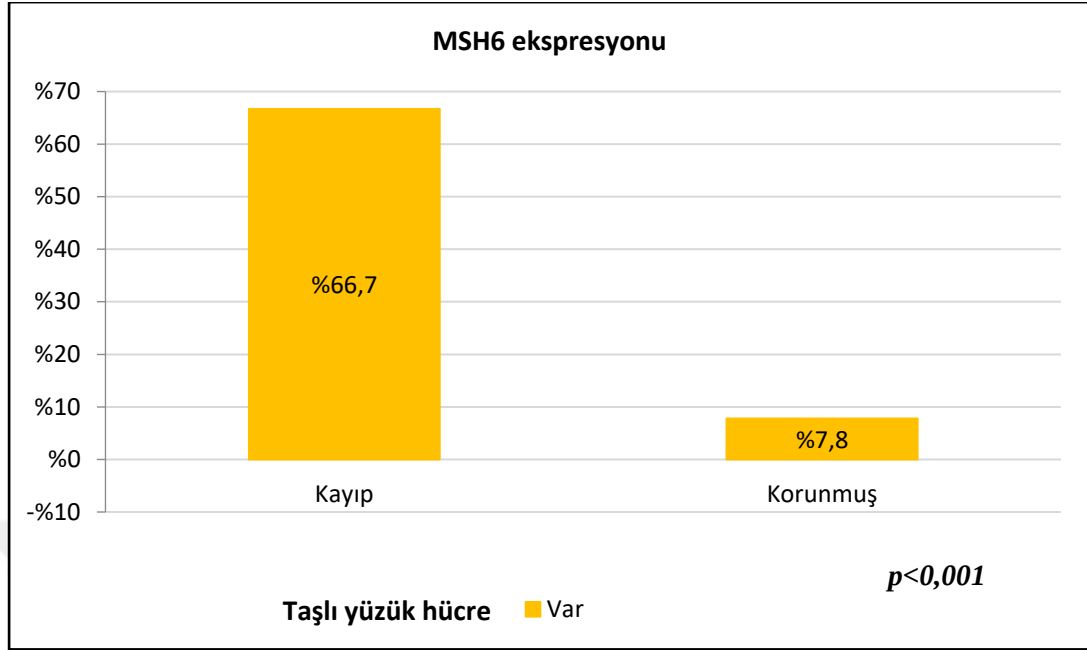
depozisyonuna sahipti. Ekspresyonu korunmuş olguların ise %27,5'inde %50'den fazla ekstrasellüler mûsin depolanması izlenirken %15,6 oranında olguda %10-50 arası ekstrasellüler mûsin depozisyonu görüldü ve %56,9'unda ekstrasellüler mûsin depozisyonu bulunmamaktaydı (Grafik 66).

Grafik 66: MSH6 ekspresyonu-ekstrasellüler mûsin depozisyonu.



MSH6 ekspresyon durumu, taşlı yüzük hücre komponenti durumu ile de istatistiksel anlamlı ilişkiye sahipti ($\chi^2=15,396$, $p<0,001$). MSH6 ekspresyon kaybı gösterenlerin %66,7'sinde taşlı yüzük hücresi izlenirken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %7,8 olarak saptandı (Grafik 67).

Grafik 67: MSH6 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti.

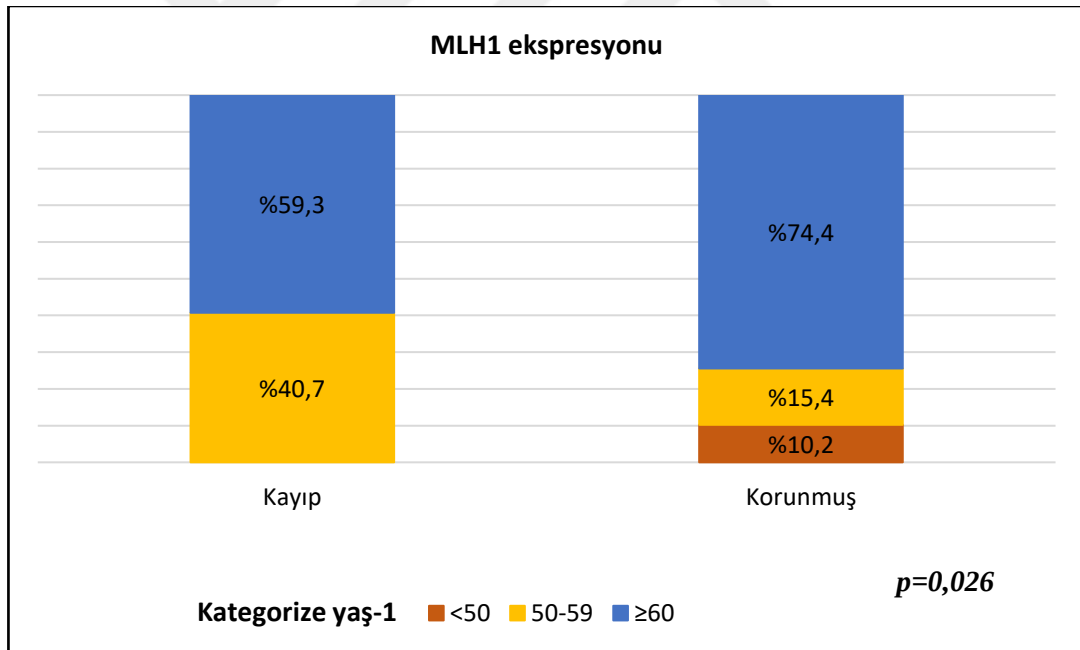


MSH6 ekspresyonu ve Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki ortaya çıkmadı ($\chi^2=1,929$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %66,7 ve %37,3'ünde Crohn benzeri reaksiyon saptandı. Kolon duvarı tümör invazyon derinliği de MSH6 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip değildi ($\chi^2=1,76$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan olguların %71,4'ünde tümör T3 seviyesinde iken %28,6 oranındaki olguda T4 seviyesindeydi. Ekspresyonu korunmuş olguların ise %1,5'i T1, %12,1'i T2, %48,5'i T3 ve %37,9'u T4 seviyesinde idi. MSH6 ekspresyonunun LVI ile de istatistiksel anlamlı ilişkisi görülmedi ($\chi^2=0,554$, $p>0,05$). MSH6 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %14,3 ve %27,3'ünde LVI saptandı. MSH6 ekspresyonu, PNI ile anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,168$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %28,6'sında, ekspresyonu korunmuş olguların %36,4'ünde PNI saptandı. CS durumu da MSH6 ekspresyonu ile korele değildi ($\chi^2=0,449$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların tamamında CS negatif iken ekspresyon korunmuş olguların %6,1'inde CS pozitif idi. MSH6 ekspresyonu bölgesel lenf düğümü metastaz durumu ile de anlamlı ilişkiye sahip değildi ($\chi^2=0,347$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş

olguların sırasıyla %42,9 ve %54,5’inde bölgesel lenf düğümü metastazı mevcut idi (Tablo 19).

MLH1 ekspresyon durumu cinsiyet ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=1,467$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %51,9’ u, ekspresyonu korunmuş olanların ise %66,7’si erkek olgular idi. MLH1 ekspresyonu ortalama yaş ile de anlamlı korelasyona sahip değildi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların ve ekspresyonu korunmuşların ortalama yaşları sırasıyla $63,7(\pm 9,5)$ ve $65,2(\pm 12,7)$ idi. Hasta yaşı, <50, 50-59 arası ve ≥ 60 olacak şekilde kategorize edildiğinde, MLH1 ekspresyonunda istatistiksel anlamlı ilişki ortaya çıktı ($\chi^2=7,285$, $p<0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %40,7’si 50-59 yaş aralığında iken %59,3’ ü ≥ 60 yaşta idi. Elli yaş altı olgu saptanmadı. MLH1 ekspresyonu korunmuş olguların %10,2’si <50 yaş, %15,4’ü 50-59 yaş aralığında ve %74,4’ü ≥ 60 yaşta idi (Grafik 68).

Grafik 68: MLH1 ekspresyonu-kategorize yaş-1.



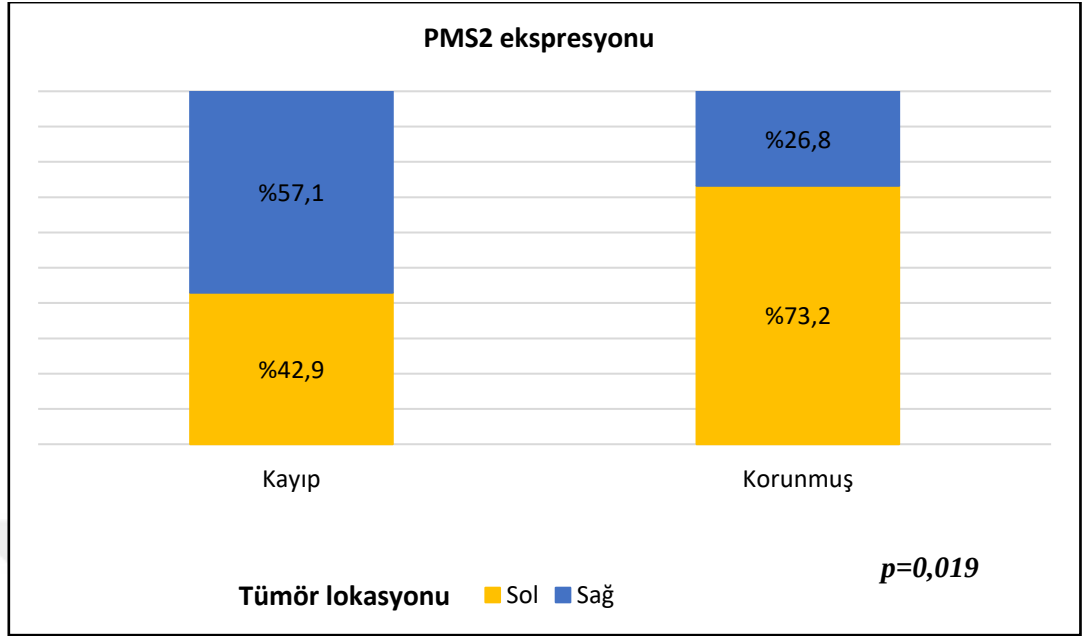
Hasta yaşı, <50 ve ≥ 50 olacak şekilde kategorize edildiğinde ise MLH1 ekspresyon durumunda istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=2,948$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların tamamı ≥ 50 yaşta iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %89,8 idi. Tümör lokasyonu ve MLH1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=2,048$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu

korunmuş olguların sırasıyla %48,1 ve %30,8’inde tümör sağ kolon lokasyonlu idi. MLH1 ekspresyon durumu, ortalama tümör çapı ile de istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip değildi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olgularda ortalama tümör çapı sırasıyla $44,7(\pm 18,2)$ mm ve $48,1(\pm 19,4)$ mm idi. Tümör çapı <50 mm ve ≥ 50 mm olacak şekilde kategorize edildiğinde MLH1 ekspresyonunda istatistiksel anlamlı ilişki ortaya çıkmadı ($\chi^2=1,306$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan olguların %37’sinde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %51,3’ünde tümör ≥ 50 mm boyuta sahip idi. Histolojik diferansiyasyon derecesi MLH1 ekspresyonu ile korele değildi ($\chi^2=3,075$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %72,2’sinde tümör yüksek dereceli iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %90,9 idi. Kategorize edilmiş ekstrasellüler müsin depolanması ve MLH1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=0,508$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %38,9’ unda %50’den fazla müsin depozisyonu görülürken %16,7’sinde %10-50 arası ekstrasellüler müsin depozisyonu izlendi. Ekspresyon kaybı olanların %44,4’ünde ise tümörde ekstrasellüler müsin depozisyonu saptanmadı. MLH1 ekspresyonu korunmuş olguların ise %30,3’ünde %50’den fazla, %15,2’sinde %10-50 arası ekstrasellüler müsin depozisyonu varken %54,5 oranındaki olguda ekstrasellüler müsin depozisyonuna görülmedi. MLH1 ekspresyonu ve taşlı yüzük hücre komponenti arasında da istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=1,696$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %22,2’ sinde taşlı yüzük hücre komponenti izlenirken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %9,1 idi. Crohn benzeri reaksiyon ve MLH1 ekspresyonu arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=1,933$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %50 ve %30,3’ünde Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon izlendi. Tümör invazyon derinliği ve MLH1 ekspresyonu korele değildi ($\chi^2=5,017$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %3,7’si T1, %3,7’si T2, %59,3’ü T3 ve %33,3’ü T4 seviyesinde idi. Ekspresyonu korunmuş olgularda ise bu oranlar T2’den itibaren sırasıyla %15,4, %41 ve %43,6 idi. MLH1 ekspresyonu LVİ ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,299$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %22,2 ve %28,2’sinde LVİ saptandı. MLH1 ekspresyonu ile PNİ arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=0,865$, $p>0,05$). MLH1 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olgularda sırasıyla

%29,6 ve %41 oranlarında PNI izlendi. MLH1 ekspresyonu ve CS durumu arasında da istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=0,446$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %3,7' sinde CS pozitif iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %7,7 idi. Bölgesel lenf düğümlerinin durumu da MLH1 ekspresyonu ile korele değildi ($\chi^2=0,754$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %48,1'inde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %59'unda metastatik bölgesel lenf düğümleri saptandı (Tablo 20).

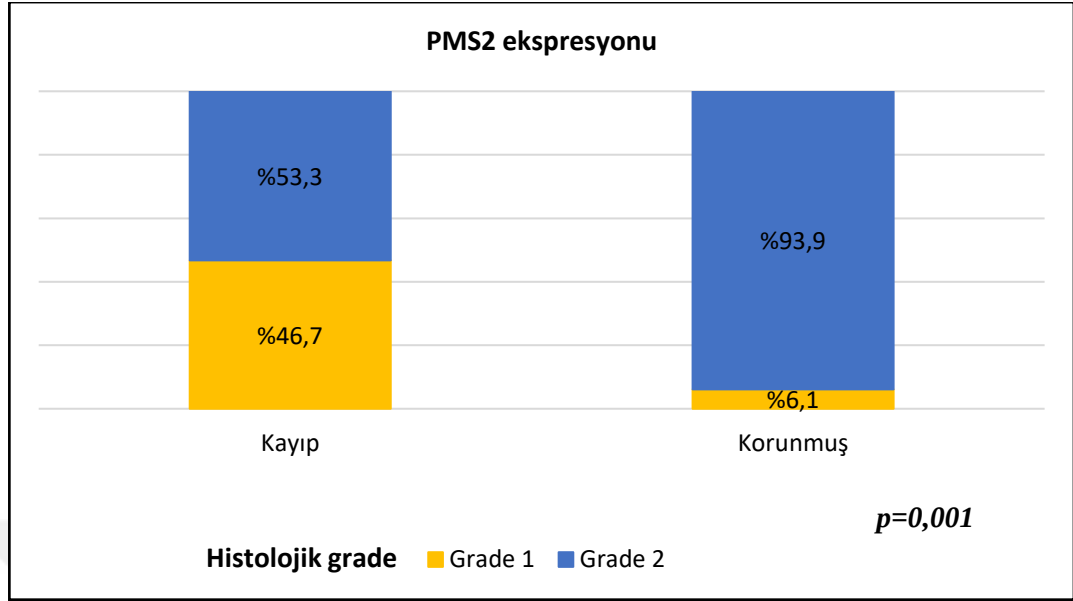
PMS2 ekspresyonu ile cinsiyet arasında korelasyon görülmedi ($\chi^2=2,387$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %42,9'u, ekspresyonu korunmuş olguların ise %63,4'ü erkek olguları. PMS2 ekspresyonu ortalama yaş ile de anlamlı ilişkiye sahip değildi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların ortalama yaşı $65,1(\pm 9,7)$ iken ekspresyonu korunmuş olgularınki $63,8(\pm 12,1)$ idi. Hasta yaşı, <50 , $50-59$ arası ve ≥ 60 olacak şekilde kategorize edildiğinde PMS2 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=2,751$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %33,3'ü $50-59$ yaş aralığında iken %66,7'si ≥ 60 yaşta idi. Elli yaş altı olgu yoktu. Ekspresyonu korunmuş olguların ise %9,7' si <50 yaş, %22'si $50-59$ yaş aralığında ve %68,3 oranında olgu ≥ 60 yaşta idi. Hasta yaşı <50 ve ≥ 50 olacak şekilde kategorize edildiğinde de PMS2 ekspresyonu ile anlamlı ilişki ortaya çıkmadı ($\chi^2=2,19$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların tamamı ≥ 50 yaşta iken ekspresyon korunmuş olgularda bu oran %90,3 idi. PMS2 ekspresyon durumu, tümör lokasyonu ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip idi ($\chi^2=5,469$, $p<0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %57,1'i ekspresyonu korunmuş olanların ise %26,8'i sağ kolon yerleşimli idi (Grafik 69).

Grafik 69: PMS2 ekspresyonu-tümör lokasyonu.



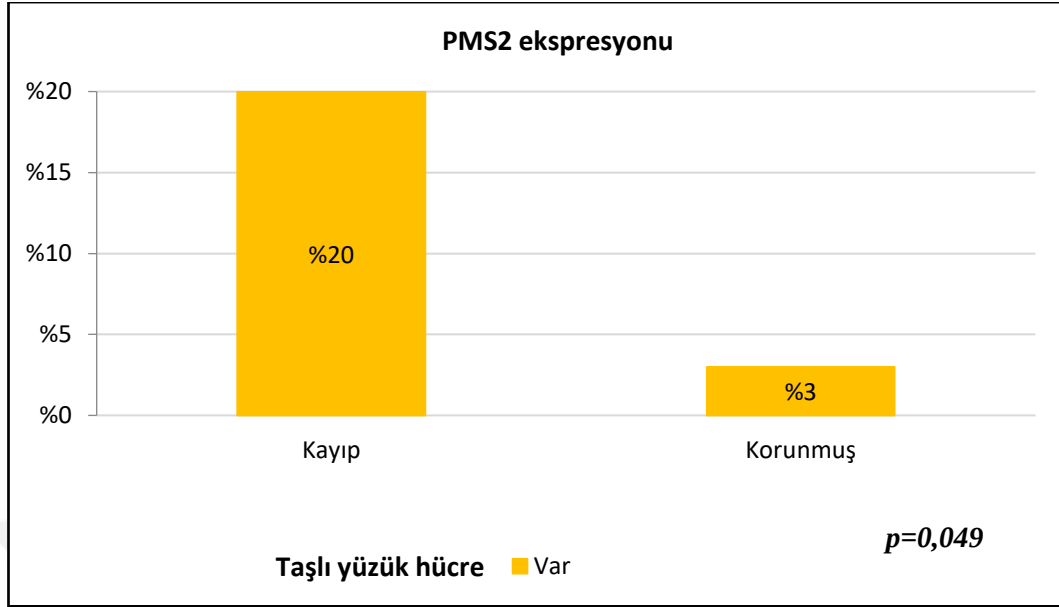
PMS2 ekspresyonu ortalama tümör çapı ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olgularda ortalama tümör çapları sırasıyla $46,7(\pm 21,7)$ ve $46,5(\pm 18,1)$ mm idi. Tümör çapı <50 mm ve ≥ 50 mm olarak kategorize edildiğinde PMS2 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki ortaya çıkmadı ($\chi^2=0,384$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %38,1 ve %46,3'ünde tümör çapı ≥ 50 mm idi. Histolojik diferansiyasyon derecesi ve PMS2 ekspresyonu arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=11,161$, $p=0,001$). Ekspresyon kaybı olanların %53,3'ünde diferansiyasyon derecesi yüksek iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %93,9 idi (Grafik 70).

Grafik 70: PMS2 ekspresyonu-histolojik diferansiyasyon derecesi.



Kategorize edilmiş ekstrasellüler mûsin depozisyonu, PMS2 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=2,341$, $p>0,05$). PMS2 ekspresyon kaybı olanların %40'ında >50 , %20'sinde ise %10-50 arası ekstrasellüler mûsin depozisyonu izlenirken %40'ında mûsin depozisyonu saptanmadı. Ekspresyonu korunmuş olgularda bu oranlar sırasıyla %24,2, %12,1 ve %63,7 olarak saptandı. PMS2 ekspresyonu taşlı yüzük hücre komponenti ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip idi ($\chi^2=3,888$, $p<0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %20'sinde taşlı yüzük hücreleri izlenirken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %3 idi (Grafik 71).

Grafik 71: PMS2 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti.

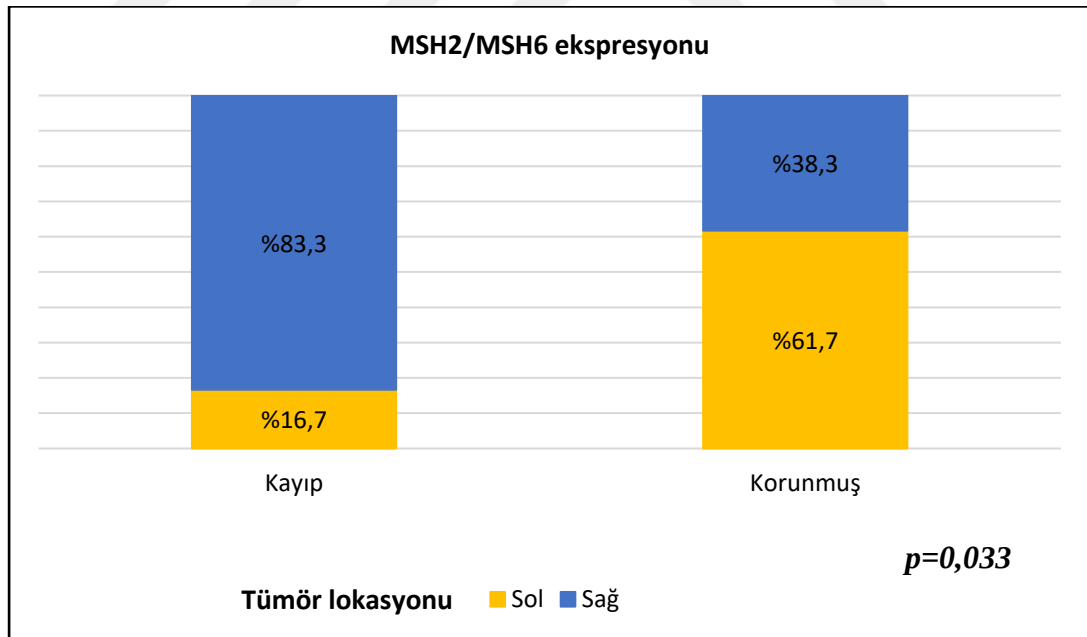


PMS2 ekspresyonu ile Crohn benzeri reaksiyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=1,725$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %53,3'ünde Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon izlenirken ekspresyonu korunmuş olanlarda bu oran %33,3 idi. Tümör invazyon derinliği de PMS2 ekspresyonu ile korele değildi ($\chi^2=3,807$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan olguların T1'den T4'e sırasıyla oranları %4,8, %9,5, %57,1 ve %28,6 idi. Ekspresyonu korunmuş olanlarda T1 seviyesinde olgu yoktu. Olguların %14,6'sı T2, %41,5'i T3 ve %43,9'u T4 seviyesinde izlendi. PMS2 ekspresyonu ile LVİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($\chi^2=0,459$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %19 ve %26,8'inde LVİ saptandı. PMS2 ekspresyonu PNİ ile de istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,193$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %33,3'ünde, ekspresyon korunmuş olguların ise %39'unda PNİ izlendi. PMS2 ekspresyonu CS durumuyla da korele değildi ($\chi^2=0,15$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %4,8'inde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %7,3'ünde CS pozitif idi. PMS2 ekspresyonu bölgesel lenf düğümü metastazı ile de korele değildi ($\chi^2=2,92$, $p>0,05$). PMS2 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %38,1 ve %61'inde bölgesel lenf düğümü metastazı saptandı (Tablo 21).

MSH2/MSH6 ekspresyonu cinsiyet ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,155$, $p>0,05$). Ekspresyon kayıplı ve ekspresyonu korunmuş olguların

sırasıyla %50 ve %58,3'ü erkek olguları. MSH2/MSH6 ekspresyonu ve ortalama yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyon korunmuş olguların ortalama yaşları sırasıyla $61,8(\pm 8,4)$ ve $65,6(\pm 12)$ idi. Hasta yaşı, <50 , $50-59$ arası ve ≥ 60 üzeri olacak şekilde kategorize edildiğinde MSH2/MSH6 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=0,746$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan olguların %33,3'ü $50-59$ yaş arasında iken %66,7'si ≥ 60 yaşta idi. MSH2/MSH6 ekspresyonu korunmuş olguların %6,7'si <50 yaşta iken %21,6'sı $50-59$ yaş arasında, %71,7'si ise ≥ 60 yaşta idi. Hasta yaşı <50 ve ≥ 50 olacak şekilde kategorize edildiğinde de MSH2/MSH6 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($\chi^2=0,426$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların tamamı ≥ 50 yaşta iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %93,3 idi. MSH2/MSH6 ekspresyonu tümör lokasyonu ile anlamlı korelasyon gösterdi ($\chi^2=4,522$, $p<0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %83,3'ü, ekspresyonu korunmuş olguların ise %38,3'ü sağ kolon yerleşimli idi (Grafik 72).

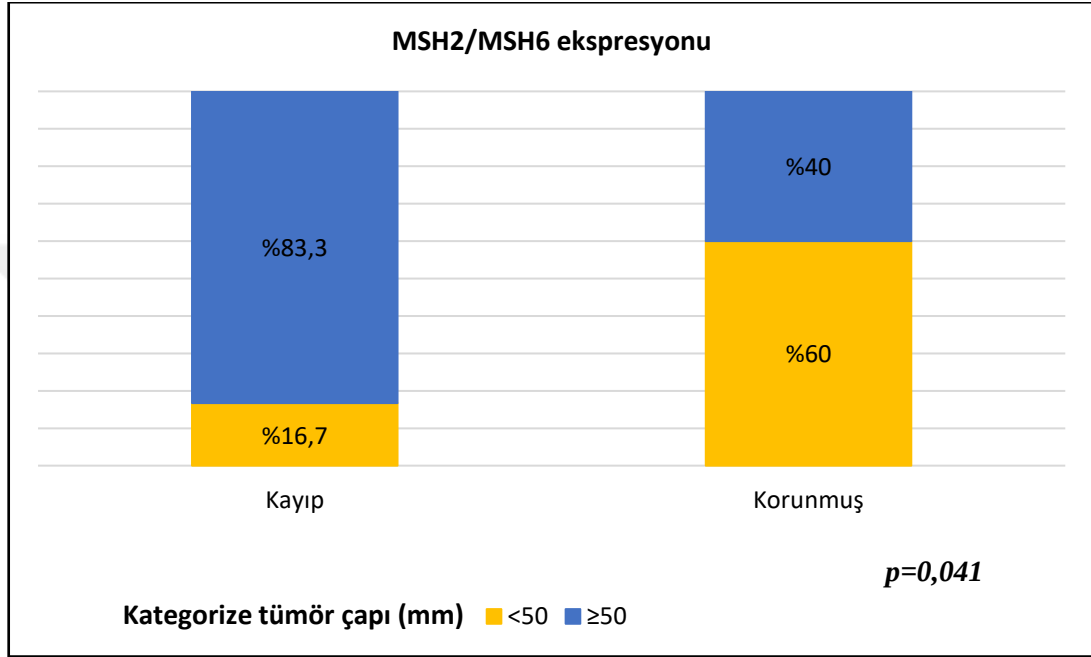
Grafik 72: MSH2/MSH6 ekspresyonu-tümör lokasyonu.



MSH2/MSH6 ekspresyonu ortalama tümör çapı ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip değildi ($p>0,05$). Ekspresyon kayıplı ve ekspresyonu korunmuş olgularda ortalama tümör çapı sırasıyla $58,3(\pm 17,2)$ mm ve $46,7(\pm 20,4)$ mm idi.

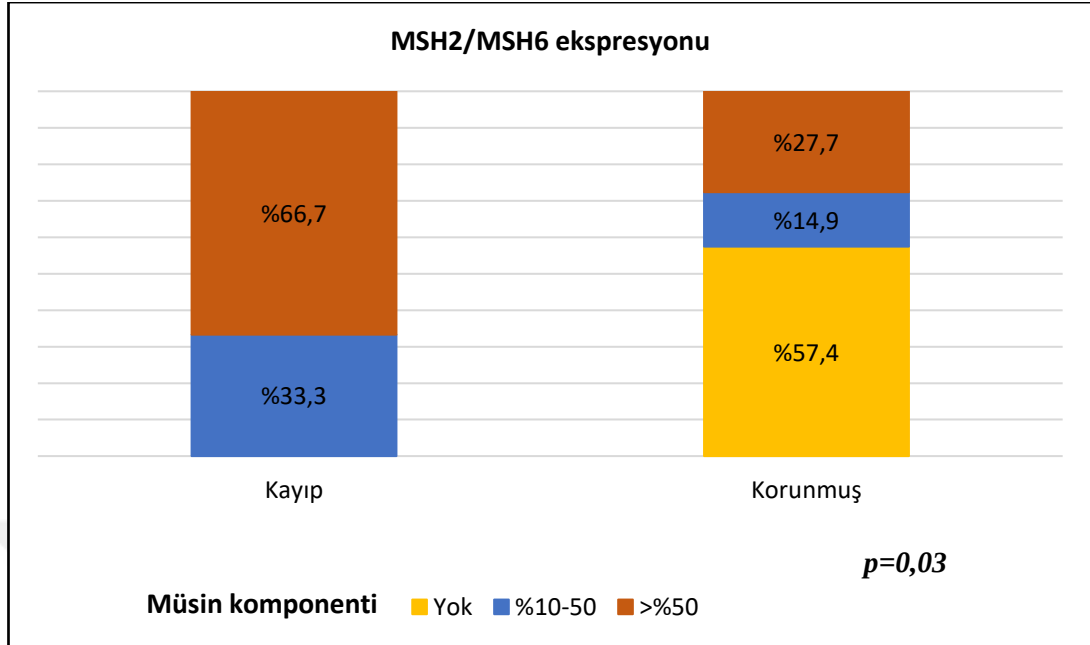
Tümör çapı <50 mm ve ≥50 mm olacak şekilde kategorize edildiğinde MSH2/MSH6 ekspresyonu istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi ($\chi^2=4,458$, $p<0,05$). MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı olanların %83,3'ünde tümör ≥50 mm çapa sahip iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %40 idi (Grafik 73).

Grafik 73: MSH2/MSH6 ekspresyonu-kategorize tümör çapı.



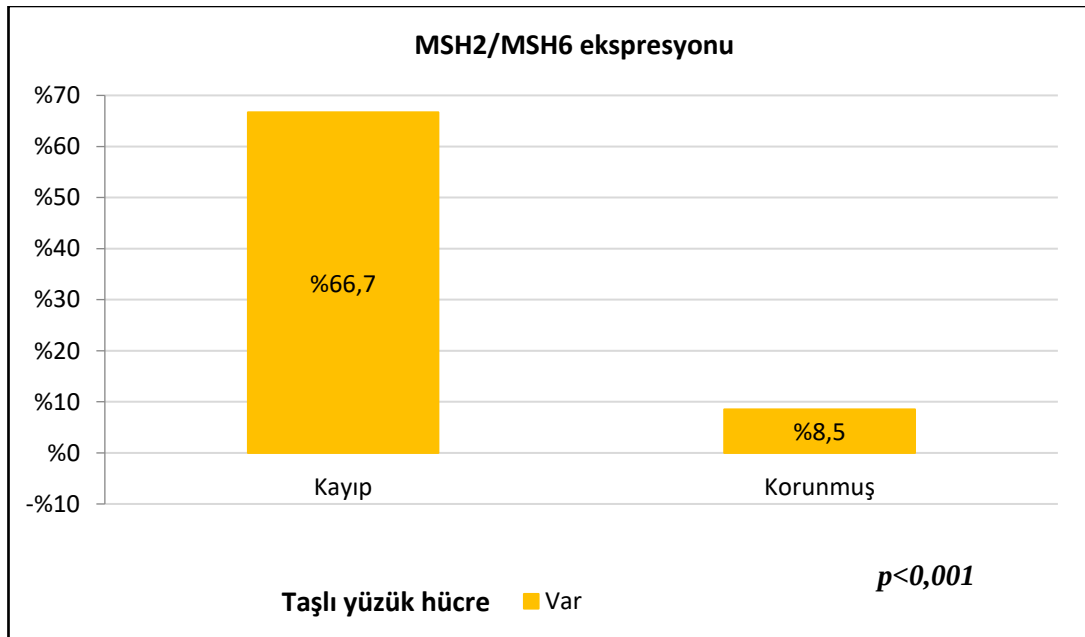
Histolojik diferansiyasyon derecesi ile MSH2/MSH6 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=1,283$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %66,7 ve %85,1'i yüksek dereceli histolojik diferansiyasyon derecesine sahipti. Kategorize edilmiş ekstrasellüler mürin depozisyonu ile MSH2/MSH6 ekspresyonu arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($\chi^2=7,036$, $p<0,05$). Ekspresyon kayıplı olguların %66,7'sinde %50'den fazla ekstrasellüler mürin depozisyonu izlenirken %33,3'ünde %10-50 arası mürin depolanması görüldü. Ekspresyonu korunmuş olguların ise %27,7'sinde %50'den fazla, %14,9'unda %10-50 arası ekstrasellüler mürin depolanması saptandı. Ekspresyonu korunmuş olguların %57,4'ünde ise ekstrasellüler mürin depozisyonu mevcut değildi (Grafik 74).

Grafik 74: MSH2/MSH6 ekspresyonu-ekstrasellüler münin depozisyonu.



MSH2/MSH6 ekspresyonu ile taşlı yüzük hücre komponenti arasında da istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($\chi^2=14,041$, $p<0,001$). Ekspresyon kayıplı olguların %66,7'sinde taşlı yüzük hücre komponenti izlenirken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %8,5 olarak saptandı (Grafik 75).

Grafik 75: MSH2/MSH6 ekspresyonu-taşlı yüzük hücre komponenti.

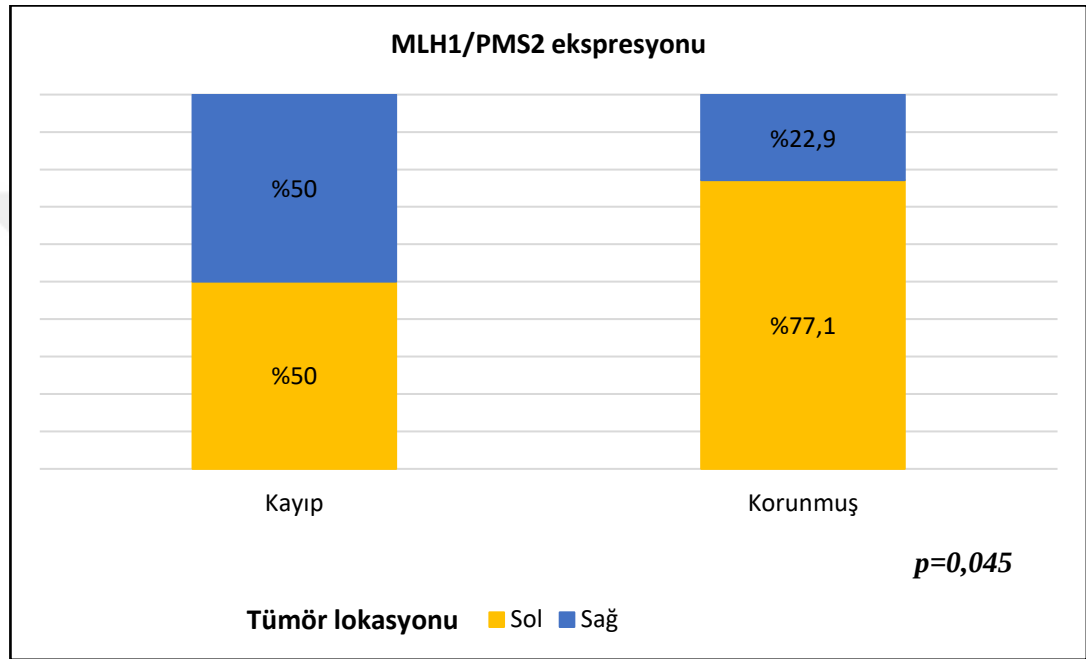


MSH2/MSH6 ekspresyonu Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon ile korelasyon göstermedi ($\chi^2=1,764$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %66,7 ve %38,3'ünde Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon izlendi. Tümör invazyon derinliği, MSH2/MSH6 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=1,312$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %66,7' sinde tümör T3 seviyesinde iken %33,3' ünde T4 seviyesinde idi. Ekspresyon kaybı olan olgularda T1 ve T2 seviyesinde tümör görülmedi. Ekspresyonu korunmuş olanlarda T1'den T4'e olguların oranları sırasıyla %1,6, %11,7, %46,7 ve %40 idi. MSH2/MSH6 ekspresyonu LVİ ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,473$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %16,7 ve %30'unda LVİ saptandı. MSH2/MSH6 ekspresyonu, PNİ durumu açısından da istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip değildi ($\chi^2=0,058$, $p>0,05$). MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı olanların %33,3'ünde, ekspresyonu korunmuş olanların ise %38,3'ünde PNİ izlendi. CS pozitifliği de MSH2/MSH6 ekspresyonu ile korele değildi ($\chi^2=0,426$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların tamamı CS negatif iken ekspresyonu korunmuş olanların %6,7'sinde CS pozitif idi. MSH2/MSH6 ekspresyonu bölgesel lenf düğümü durumu ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip değildi ($\chi^2=0,024$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %50 ve %53,3'ünde metastatik bölgesel lenf düğümleri tespit edildi (Tablo 22).

MLH1/PMS2 ekspresyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=2,215$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %44,4' ü erkek iken ekspresyonu korunmuşların %65,7'si erkek olgulardı. MLH1/PMS2 ekspresyonu ile ortalama yaş istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($p>0,05$). MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların ortalama yaşları sırasıyla 66,1($\pm 9,8$) ve 63,9($\pm 12,6$) idi. Hasta yaşı <50, 50-59 arası ve ≥ 60 olacak şekilde kategorize edildiğinde MLH1/PMS2 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=3,472$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %33,3'ü 50-59 yaş arasında iken %66,7'si ≥ 60 yaşta idi. Elli yaş altından olgu yoktu. Ekspresyonu korunmuş olguların ise %11,4'ü <50 yaş iken %17,2'si 50-59 yaş arasında, %71,4'ü ise ≥ 60 yaşta idi. Hasta yaşı, <50 ve ≥ 50 olacak şekilde kategorize edildiğinde de MLH1/PMS2 ekspresyon durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=2,225$,

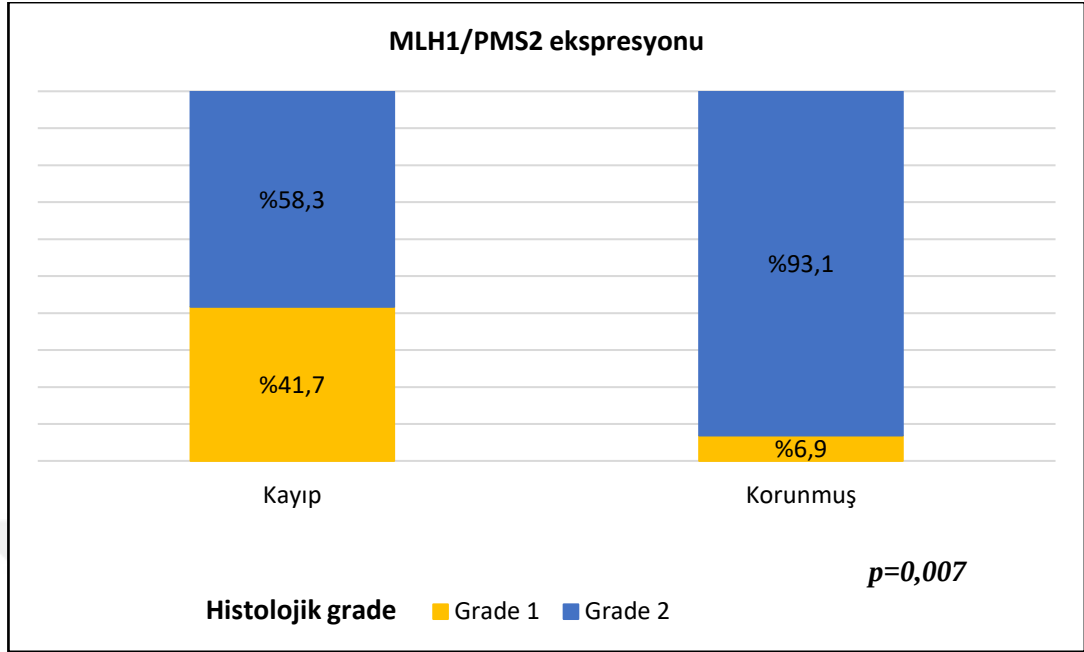
$p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan olguların tamamı, ekspresyonu korunmuş olguların ise %88,6'sı ≥ 50 yaşta idi. MLH1/PMS2 ekspresyonu tümör lokasyonu ile de istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi ($\chi^2=4,02$, $p<0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %50'si sağ kolon lokasyonlu iken ekspresyonu korunmuş olguların %77,1'i sol kolon lokasyonlu idi (Grafik 76).

Grafik 76: MLH1/PMS2 ekspresyonu-tümör lokasyonu.



MLH1/PMS2 ekspresyonu ile ortalama tümör çapı istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların ortalama tümör çapları sırasıyla $44,4(\pm 20,3)$ mm ve $45,9(\pm 18,2)$ mm idi. Tümör boyutu <50 mm ve ≥ 50 mm olacak şekilde kategorize edildiğinde MLH1/PMS2 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($\chi^2=0,75$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların ve ekspresyonu korunmuşların sırasıyla %33,3 ve %45,7'sinde tümör çapının ≥ 50 mm olduğu görüldü. Histolojik diferansiyasyon derecesi ile MLH1/PMS2 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=7,248$, $p<0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %58,3'ü yüksek histolojik diferansiyasyon dereceli iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %93,1 idi (Grafik 77).

Grafik 77: MLH1/PMS2 ekspresyonu-histolojik diferansiyasyon derecesi.



Kategorize edilmiş ekstrasellüler mûsin depozisyonu ile MLH1/PMS2 ekspresyonu istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=1,439$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %41,7'si %50'den fazla, %16,6'sı %10-50 arasında ekstrasellüler mûsin depozisyonu gösterirken mûsin depozisyonu göstermeyen olguların oranı %41,7 idi. Ekspresyonu korunmuş olgularda ise bu oranlar sırasıyla %27,6, %10,3 ve %62,1 idi. MLH1/PMS2 ekspresyon durumunun, taşlı yüzük hücre komponenti ile istatistiksel anlamlı ilişkisi görülmedi ($\chi^2=2,187$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %16,7 ve %3,4'ünde taşlı yüzük hücresi görüldü. MLH1/PMS2 ekspresyonu Crohn benzeri reaksiyon varlığı ile korele değildi ($\chi^2=1,896$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %50'sinde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %27,6'sında Crohn benzeri reaksiyon izlendi. Tümör invazyon derinliği ile MLH1/PMS2 ekspresyonu istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=4,52$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %5,6'sı T1, %5,6'sı T2, %55,5'i T3 ve %33,3'ü T4 seviyesinde idi. Ekspresyonu korunmuş olgularda ise T1 seviyesinde tümör bulunmazken olguların %17,1'i T2, %37,1'i T3, %45,8'i T4 seviyesinde idi. MLH1/PMS2 ekspresyonu LVİ ile de istatistiksel anlamlı ilişki göstermedi ($\chi^2=0,247$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olan ve ekspresyonu korunmuş olguların sırasıyla %22,2 ve %28,6'sında LVİ izlendi. MLH1/PMS2 ekspresyonu

PNİ ile korele değildi ($\chi^2=0,225$, $p>0,05$). Ekspresyon kayıplı olguların %33,3'ünde, ekspresyonu korunmuş olguların ise %40'ında PNİ görüldü. CS pozitifliği de MLH1/PMS2 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip değildi ($\chi^2=0,155$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %5,6'sında CS pozitif iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %8,6 idi. Bölgesel lenf düğümlerinin durumu da MLH1/PMS2 ekspresyonu ile korele değildi ($\chi^2=1,585$, $p>0,05$). Ekspresyon kaybı olanların %38,9'unda, ekspresyonu korunmuş olguların ise %57,1'inde metastatik bölgesel lenf düğümleri mevcut idi (Tablo 23).

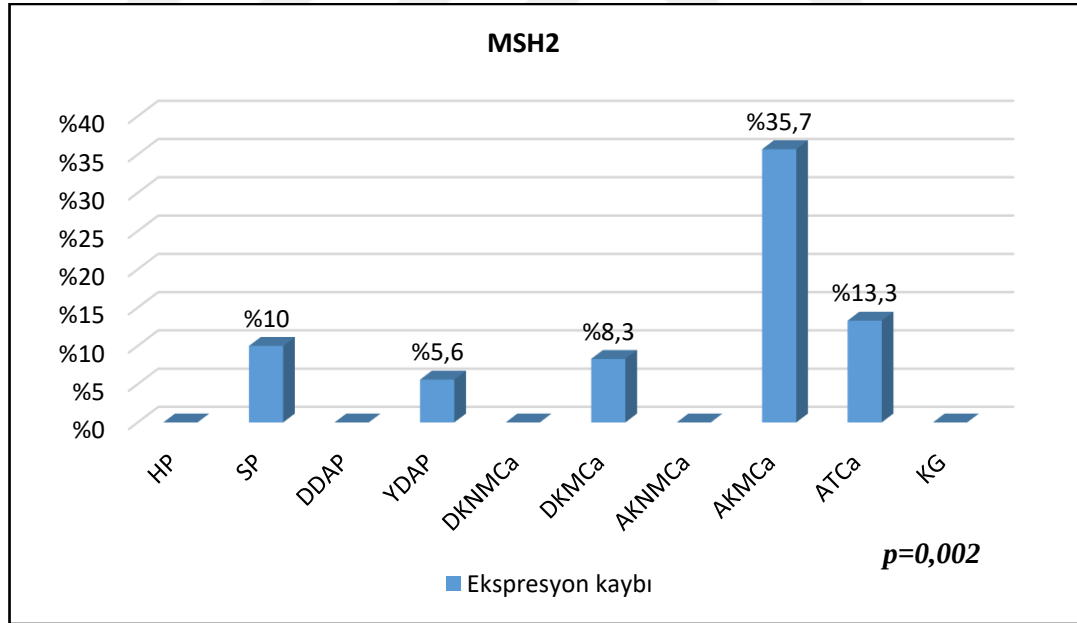


4.2. Tüm Grupların İmmünohistokimyasal Özellikleri

DNA tamir genlerinin İHK analiz sonuçları, KG dâhil, tüm çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. MSH2/MSH6 veya MLH1/PMS2 dimer ekspresyonlarında, (-/+) ve (+/-) immünofenotipte olan uyumsuz ekspresyonlar analizlere alınmadı. Polip olgularında teknik sorunlar nedeniyle MSH2, MLH1 ve PMS2 için sırasıyla 3, 1 ve 1 olgu değerlendirme dışı kalırken kontrol grubunda da yine teknik nedenli olarak MLH1 ve PMS2 için sırasıyla 1 ve 4 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.

MSH2 ekspresyon kaybı gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa sahip idi ($\chi^2=25,538$, $p<0,05$). AKMCA grubu %35,7 ile en yüksek MSH2 ekspresyon kaybı gösteren gruptu. ATCa, SP, DKMCA ve YDAP gruplarında ise ekspresyon kayıpları sırasıyla %13,3, %10, %8,3 ve %5,6 oranlarında izlendi. DKNMCA, AKNMCA, HP, DDAP ve KG gruplarında MSH2 ekspresyon kaybı saptanmadı (Grafik 78).

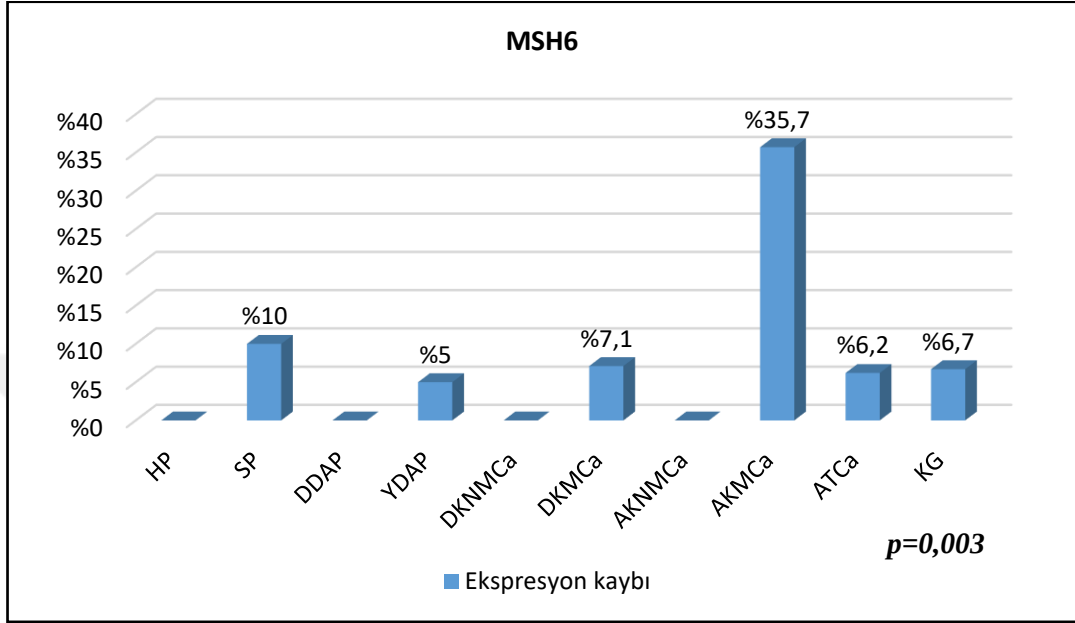
Grafik 78: Çalışma grupları MSH2 ekspresyon kaybı.



MSH6 ekspresyon kaybı gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($\chi^2=24,777$, $p<0,05$). En yüksek MSH6 ekspresyon kaybı %35,7 ile AKMCA grubunda görüldü. SP, DKMCA, ATCa ve YDAP gruplarında ekspresyon kayıp oranları sırasıyla %10, %7,1, %6,2 ve %5 idi. KG'de de %6,7 oranında

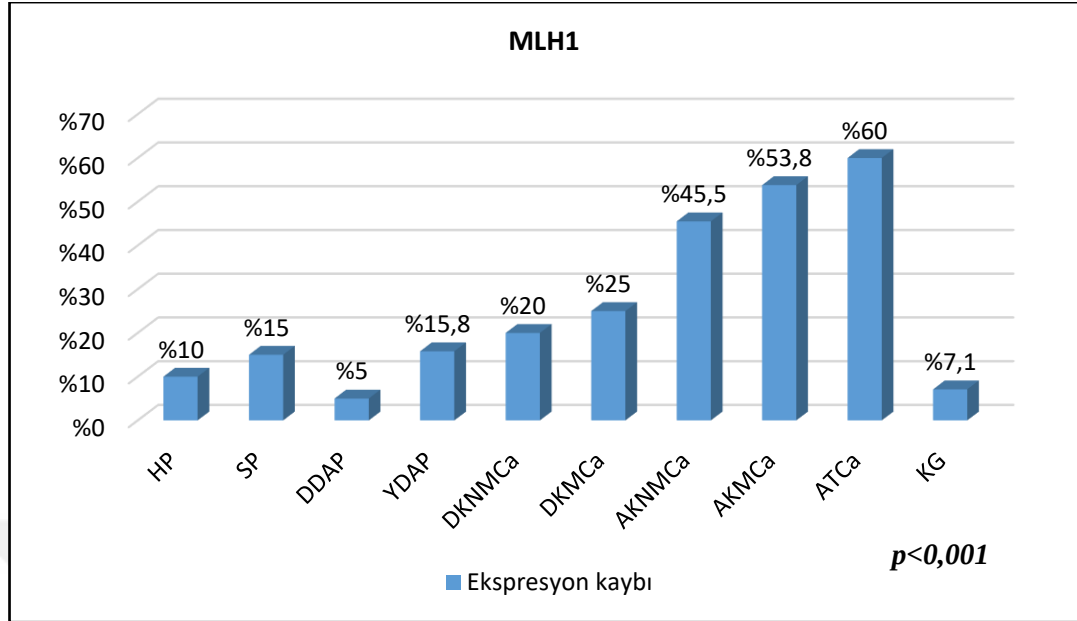
ekspresyon kaybı izlendi. DKNMCa, AKNMCa, DDAP ve HP gruplarında MSH6 ekspresyon kaybı görülmedi (Grafik 79).

Grafik 79: Çalışma grupları MSH6 ekspresyon kaybı.



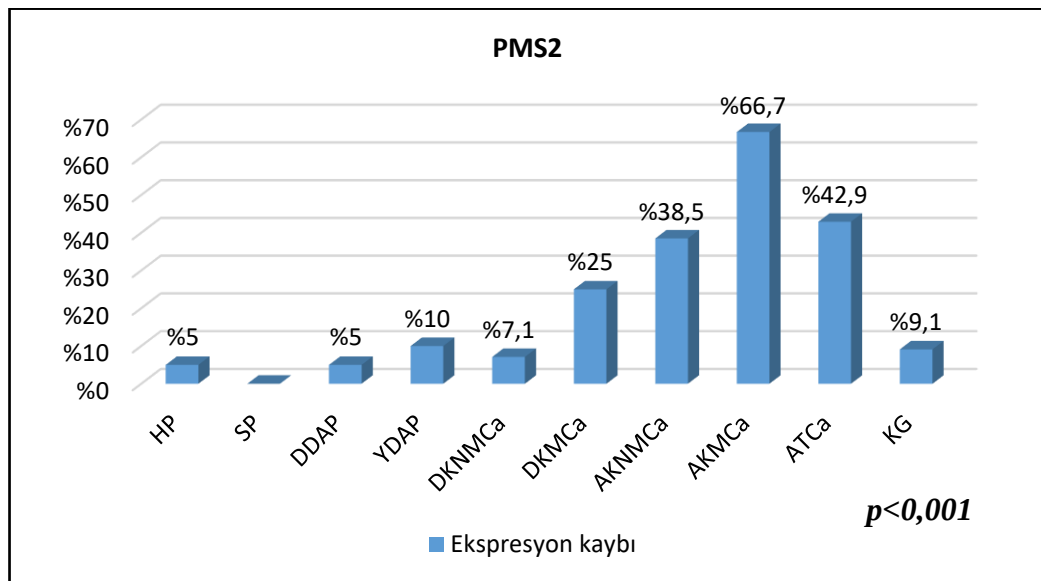
MLH1 ekspresyon kaybı da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip idi ($\chi^2=30,394$, $p<0,001$). En yüksek MLH1 ekspresyon kaybı %60 ile ATCa grubunda saptandı. AKMCa, AKNMCa, DKMCa, DKNMCa, YDAP, SP, HP ve DDAP gruplarında sırasıyla %53,8, %45,5, %25, %20 , %15,8, %15, %10 ve %5 oranlarında ekspresyon kayıpları görüldü. KG’de de %7,1 oranında ekspresyon kaybı saptandı (Grafik 80).

Grafik 80: Çalışma grupları MLH1 ekspresyon kaybı.



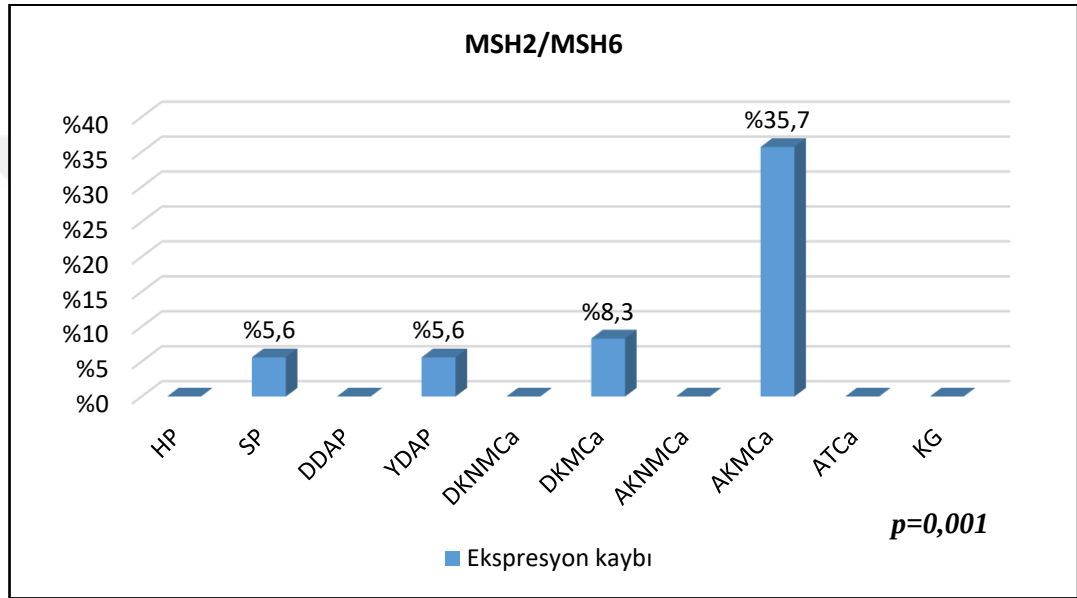
PMS2 ekspresyon kaybında da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya çıktı ($\chi^2=37,092$, $p < 0,001$). AKMca grubunda %66,7 oranı ile en yüksek ekspresyon kaybı görüldü. ATCa, AKNMca, DKMca, YDAP, DKNMca, HP ve DDAP gruplarında sırasıyla %42,9, %38,5, %25, %10, %7,1, %5 ve %5 oranlarında ekspresyon kayıpları izlendi. KG'de de %9,1 oranında ekspresyon kaybı saptandı. SP grubunda ise ekspresyon kaybı görülmedi (Grafik 81).

Grafik 81: Çalışma grupları PMS2 ekspresyon kaybı.



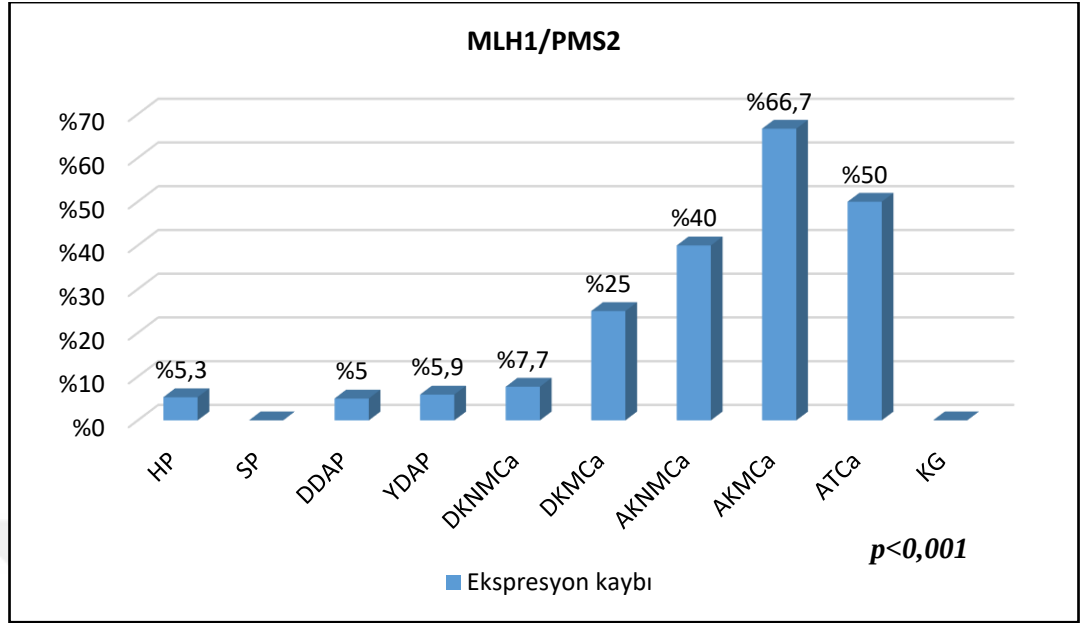
MSH2/MSH6 ekspresyonu da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($\chi^2=32,018$, $p=0,001$). En yüksek MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı %35,7 ile AKMCa grubunda saptandı. DKMCa grubunda ise ekspresyon kaybı %8,3 idi. Diğer karsinoma gruplarında ekspresyon kaybı saptanmadı. YDAP ve SP gruplarının her ikisinde de %5,6 oranında ekspresyon kaybı izlenirken diğer polip grupları ve KG'de ise ekspresyon kaybı görülmedi (Grafik 82).

Grafik 82: Çalışma grupları MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı.



MLH1/PMS2 ekspresyonu da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa sahip idi ($\chi^2=38,389$, $p<0,001$). En yüksek MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı %66,7 oran ile AKMCa grubunda görüldü. ATCa, AKNMCa, DKMCa, DKNMCa, YDAP, HP ve DDAP gruplarında sırasıyla %50, %40, %25, %7,7, %5,9, %5,3 ve %5 oranlarında ekspresyon kayıpları saptanırken SP ve KG' de ekspresyon kaybı görülmedi (Grafik 83, Tablo 24).

Grafik 83: Çalışma grupları MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı.



Tablo 9: Genel karsinoma grubu. Karsinoma gruplarına ve klinikopatolojik özelliklere göre olguların dağılımı.

Değişken	Kategori	n (%)
Karsinoma grupları	DKNMCA	15 (20)
	DKMCA	14 (18,7)
	AKNMCA	15 (20)
	AKMCA	15 (20)
	ATCA	16 (21,3)
Cinsiyet	Kadın	30 (40)
	Erkek	45 (60)
Ortalama yaş (min-maks)	65,1±11,3 (36-94)	75 (100)
Kategorize yaş-1	<50	4 (5,3)
	50-59	18 (24)
	≥60	53 (70,7)
Kategorize yaş-2	<50	4 (5,3)
	≥50	71 (94,7)
Ortalama tümör çapı [mm (min-maks)]	49,1±22,6 (20-130)	75 (100)
Kategorize tümör çapı (mm)	<50	40 (53,3)
	≥50	35 (46,7)
Histolojik grade	1	10 (16,9)
	2	49 (83,1)
Müsin komponenti	Yok	30 (50,9)
	%10-50	10 (16,9)
	>%50	19 (32,2)
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok	51 (86,4)
	Var	8 (13,6)
Crohn benzeri reaksiyon	Yok	34 (57,6)
	Var	25 (42,4)
T evresi	T1	1 (1,3)
	T2	8 (10,7)
	T3	39 (52)
	T4	27 (36)
LVİ	Yok	56 (74,7)
	Var	19 (25,3)
PNİ	Yok	49 (65,3)
	Var	26 (34,7)
CS pozitifliği	Yok	71 (94,7)
	Var	4 (5,3)
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok	36 (48)
	Var	39 (52)

min-maks: minimum-maksimum, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 10: DKNMCa grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı.

Değişken	Kategori	DKNMCa
		n (%)
Cinsiyet	Kadın Erkek	4 (26,7) 11 (73,3)
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	3 (20) 4 (26,7) 8 (53,3)
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	3 (20) 12 (80)
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	9 (60) 6 (40)
Histolojik grade	1 2	0 15 (100)
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	15 (100) 0 0
Taşılı yüzük hücre komponenti	Yok Var	15 (100) 0
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	12 (80) 3 (20)
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 2 (13,3) 7 (46,7) 6 (40)
LVİ	Yok Var	12 (80) 3 (20)
PNİ	Yok Var	11 (73,3) 4 (26,7)
CS pozitifliği	Yok Var	14 (93,3) 1 (6,7)
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	7 (46,7) 8 (53,3)
MSH2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	0 14 (100)
MSH6 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	0 15 (100)
MLH1 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	3 (20) 12 (80)
PMS2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	1 (7,1) 13 (92,9)
MSH2/MSH6 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	0 14 (100)
MLH1/PMS2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	1 (7,7) 12 (92,3)

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 11: DKMCa grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı.

Değişken	Kategori	DKMCa
		n (%)
Cinsiyet	Kadın Erkek	6 (42,9) 8 (57,1)
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	1 (7,1) 5 (35,7) 8 (57,2)
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	1 (7,1) 13 (92,9)
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	2 (14,3) 12 (85,7)
Histolojik grade	1 2	2 (14,3) 12 (85,7)
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	0 3 (21,4) 11 (78,6)
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	12 (85,7) 2 (14,3)
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	9 (64,3) 5 (35,7)
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 1 (7,1) 6 (42,9) 7 (50)
LVİ	Yok Var	9 (64,3) 5 (35,7)
PNİ	Yok Var	10 (71,4) 4 (28,6)
CS pozitifliği	Yok Var	12 (85,7) 2 (14,3)
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	5 (35,7) 9 (64,3)
MSH2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	1 (8,3) 11 (91,7)
MSH6 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	1 (7,1) 13 (92,9)
MLH1 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	3 (25) 9 (75)
PMS2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	3 (25) 9 (75)
MSH2/MSH6 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	1 (8,3) 11 (91,7)
MLH1/PMS2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	3 (25) 9 (75)

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 12: AKNMCa grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı.

Değişken	Kategori	AKNMCa
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	6 (40)
	Erkek	9 (60)
Kategorize yaş-1	<50	0
	50-59	2 (13,3)
	≥60	13 (86,7)
Kategorize yaş-2	<50	0
	≥50	15 (100)
Kategorize tümör çapı (mm)	<50	11 (73,3)
	≥50	4 (26,7)
Histolojik grade	1	2 (13,3)
	2	13 (86,7)
Müsin komponenti	Yok	15 (100)
	%10-50	0
	>%50	0
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok	15 (100)
	Var	0
Crohn benzeri reaksiyon	Yok	6 (40)
	Var	9 (60)
T evresi	T1	1 (6,7)
	T2	2 (13,3)
	T3	8 (53,3)
	T4	4 (26,7)
LVİ	Yok	9 (60)
	Var	6 (40)
PNİ	Yok	8 (53,3)
	Var	7 (46,7)
CS pozitifliği	Yok	15 (100)
	Var	0
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok	9 (60)
	Var	6 (40)
MSH2 ekspresyonu	Kayıp	0
	Korunmuş	13 (100)
MSH6 ekspresyonu	Kayıp	0
	Korunmuş	14 (100)
MLH1 ekspresyonu	Kayıp	5 (45,5)
	Korunmuş	6 (54,5)
PMS2 ekspresyonu	Kayıp	5 (38,5)
	Korunmuş	8 (61,5)
MSH2/MSH6 ekspresyonu	Kayıp	0
	Korunmuş	13 (100)
MLH1/PMS2 ekspresyonu	Kayıp	4 (40)
	Korunmuş	6 (60)

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 13: AKMCA grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı.

Değişken	Kategori	AKMCA
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	6 (40)
	Erkek	9 (60)
Kategorize yaş-1	<50	0
	50-59	2 (13,3)
	≥60	13 (86,7)
Kategorize yaş-2	<50	0
	≥50	15 (100)
Kategorize tümör çapı (mm)	<50	5 (33,3)
	≥50	10 (66,7)
Histolojik grade	1	6 (40)
	2	9 (60)
Müsin komponenti	Yok	0
	%10-50	7 (46,7)
	>%50	8 (53,3)
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok	9 (60)
	Var	6 (40)
Crohn benzeri reaksiyon	Yok	7 (46,7)
	Var	8 (53,3)
T evresi	T1	0
	T2	0
	T3	9 (60)
	T4	6 (40)
LVİ	Yok	13 (86,7)
	Var	2 (13,3)
PNİ	Yok	10 (66,7)
	Var	5 (33,3)
CS pozitifliği	Yok	15 (100)
	Var	0
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok	6 (40)
	Var	9 (60)
MSH2 ekspresyonu	Kayıp	5 (35,7)
	Korunmuş	9 (64,3)
MSH6 ekspresyonu	Kayıp	5 (35,7)
	Korunmuş	9 (64,3)
MLH1 ekspresyonu	Kayıp	7 (53,8)
	Korunmuş	6 (46,2)
PMS2 ekspresyonu	Kayıp	6 (66,7)
	Korunmuş	3 (33,3)
MSH2/MSH6 ekspresyonu	Kayıp	5 (35,7)
	Korunmuş	9 (64,3)
MLH1/PMS2 ekspresyonu	Kayıp	4 (66,7)
	Korunmuş	2 (33,3)

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 14: ATCa grubu klinikopatolojik özelliklere ve DNA tamir genleri immünekspresyon durumuna göre olguların dağılımı.

Değişken	Kategori	ATCa
		n (%)
Cinsiyet	Kadın Erkek	8 (50) 8 (50)
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 5 (31,2) 11 (68,8)
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 16 (100)
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	13 (81,3) 3 (18,7)
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 3 (18,7) 9 (56,3) 4 (25)
LVİ	Yok Var	13 (81,3) 3 (18,7)
PNİ	Yok Var	10 (62,5) 6 (37,5)
CS pozitifliği	Yok Var	15 (93,8) 1 (6,2)
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	9 (56,3) 7 (43,7)
MSH2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	2 (13,3) 13 (86,7)
MSH6 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	1 (6,2) 15 (93,8)
MLH1 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	9 (60) 6 (40)
PMS2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	6 (42,9) 8 (57,1)
MSH2/MSH6 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	0 13 (100)
MLH1/PMS2 ekspresyonu	Kayıp Korunmuş	6 (50) 6 (50)

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 15: Karsinoma gruplarına göre klinikopatolojik verilerin analizi.

Değişken	Kategori	Gruplar					χ^2	p
		DKNMCa	DKMCa	AKNMCa	AKMCa	ATCa		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	4 (26,7) 11 (73,3)	6 (42,9) 8 (57,1)	6 (40) 9 (60)	6 (40) 9 (60)	8 (50) 8 (50)	1,825	0,768
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	3 (20) 4 (26,7) 8 (53,3)	1 (7,1) 5 (35,7) 8 (57,2)	0 2 (13,3) 13 (86,7)	0 2 (13,3) 13 (86,7)	0 5 (31,2) 11 (68,8)	13,302	0,102
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	3 (20) 12 (80)	1 (7,1) 13 (92,9)	0 15 (100)	0 15 (100)	0 16 (100)	9,073	0,059
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	9 (60) 6 (40)	2 (14,3) 12 (85,7)	11 (73,3) 4 (26,7)	5 (33,3) 10 (66,7)	13 (81,3) 3 (18,7)	18,676	0,001
Histolojik grade	1 2	0 15 (100)	2 (14,3) 12 (85,7)	2 (13,3) 13 (86,7)	6 (40) 9 (60)	DD	8,933	0,03
Müsin komponenti	Yok %10-50 ≥%50	DD	0 3 (21,4) 11 (78,6)	DD	0 7 (46,7) 8 (53,3)	DD	2,042	0,153
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	15 (100) 0	12 (85,7) 2 (14,3)	15 (100) 0	9 (60) 6 (40)	DD	13,659	0,003
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	12 (80) 3 (20)	9 (64,3) 5 (35,7)	6 (40) 9 (60)	7 (46,7) 8 (53,3)	DD	5,976	0,113
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 2 (13,3) 7 (46,7) 6 (40)	0 1 (7,1) 6 (42,9) 7 (50)	1 (6,7) 2 (13,3) 8 (53,3) 4 (26,7)	0 0 9 (60) 6 (40)	0 3 (18,7) 9 (56,3) 4 (25)	9,292	0,678
LVİ	Yok Var	12 (80) 3 (20)	9 (64,3) 5 (35,7)	9 (60) 6 (40)	13 (86,7) 2 (13,3)	13 (81,3) 3 (18,7)	4,238	0,375
PNİ	Yok Var	11 (73,3) 4 (26,7)	10 (71,4) 4 (28,6)	8 (53,3) 7 (46,7)	10 (66,7) 5 (33,3)	10 (62,5) 6 (37,5)	1,676	0,795
CS pozitifliği	Yok Var	14 (93,3) 1 (6,7)	12 (85,7) 2 (14,3)	15 (100) 0	15 (100) 0	15 (93,8) 1 (6,2)	3,992	0,407
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	7 (46,7) 8 (53,3)	5 (35,7) 9 (64,3)	9 (60) 6 (40)	6 (40) 9 (60)	9 (56,3) 7 (43,7)	2,544	0,637

DD: Değerlendirme dışı, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 16: Karsinoma olguları DNA tamir genleri immünekspresyon durumu.

DNA tamir genleri ekspresyonu	Kategori	n (%)
MSH2	Kayıp Korunmuş	8 (11,8) 60 (88,2)
MSH6	Kayıp Korunmuş	7 (9,6) 66 (90,4)
MLH1	Kayıp Korunmuş	27 (40,9) 39 (59,1)
PMS2	Kayıp Korunmuş	21 (33,9) 41 (66,1)
MSH2/MSH6 ekspresyon fenotipi	-/- +/ -/+* +/-*	6 (8,8) 60 (88,3) 2 (2,9) 0
MLH1/PMS2 ekspresyon fenotipi	-/- +/ -/+* +/-*	18 (31) 35 (60,4) 4 (6,9) 1 (1,7)

+/-: korunmuş/korunmuş, -/-: kayıp/kayıp, -/+ : kayıp/korunmuş, +/-: korunmuş/kayıp, *: Analizlere dâhil edilmedi

Tablo 17: Karsinoma grupları DNA tamir genleri immünekspresyon durumu analizi.

DNA tamir genleri ekspresyon kaybı	Gruplar					χ^2	p
	DKNMCa	DKMCa	AKNMCa	AKMCa	ATCa		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
MSH2	0	1 (8,3)	0	5 (35,7)	2 (13,3)	11,507	0,021
MSH6	0	1 (7,1)	0	5 (35,7)	1 (6,2)	14,4	0,006
MLH1	3 (20)	3 (25)	5 (45,5)	7 (53,8)	9 (60)	7,225	0,124
PMS2	1 (7,1)	3 (25)	5 (38,5)	6 (66,7)	6 (42,9)	9,836	0,043
MSH2/MSH6	0	1 (8,3)	0	5 (35,7)	0	16,015	0,003
MLH1/PMS2	1 (7,7)	3 (25)	4 (40)	4 (66,7)	6 (50)	8,83	0,065

Tablo 18: MSH2 ekspresyon durumu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.

Değişken	Kategori	MSH2 Ekspresyonu		χ^2	p
		Kayıp	Korunmuş		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	4 (50) 4 (50)	25 (41,7) 35 (58,3)	0,2	0,654
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 4 (50) 4 (50)	4 (6,6) 13 (21,7) 43 (71,7)	3,279	0,194
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 8 (100)	4 (6,6) 56 (93,4)	0,567	0,452
Tümör lokasyonu	Sol Sağ	3 (37,5) 5 (62,5)	37 (61,7) 23 (38,3)	1,702	0,192
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	2 (25) 6 (75)	36 (60) 24 (40)	3,507	0,061
Histolojik grade	1 2	2 (33,3) 4 (66,7)	7 (14,9) 40 (85,1)	1,283	0,257
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	0 2 (33,3) 4 (66,7)	27 (57,4) 7 (14,9) 13 (27,7)	7,036	0,03
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	2 (33,3) 4 (66,7)	43 (91,5) 4 (8,5)	14,041	<0,001
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	2 (33,3) 4 (66,7)	29 (61,7) 18 (38,3)	1,764	0,184
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 0 5 (62,5) 3 (37,5)	1 (1,6) 7 (11,7) 28 (46,7) 24 (40)	1,442	0,696
LVI	Yok Var	7 (87,5) 1 (12,5)	42 (70) 18 (30)	1,074	0,3
PNİ	Yok Var	5 (62,5) 3 (37,5)	37 (61,7) 23 (38,3)	0,002	0,964
CS pozitifliği	Yok Var	8 (100) 0	56 (93,3) 4 (6,7)	0,567	0,452
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	4 (50) 4 (50)	28 (46,7) 32 (53,3)	0,031	0,859

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 19: MSH6 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.

Değişken	Kategori	MSH6 Ekspresyonu		χ^2	p
		Kayıp	Korunmuş		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	3 (42,9) 4 (57,1)	27 (40,9) 39 (59,1)	0,01	0,921
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 2 (28,6) 5 (71,4)	4 (6,1) 16 (24,2) 46 (69,7)	0,475	0,789
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 7 (100)	4 (6,1) 62 (93,9)	0,449	0,503
Tümör lokasyonu	Sol Sağ	2 (28,6) 5 (71,4)	42 (63,6) 24 (36,4)	3,25	0,071
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	2 (28,6) 5 (71,4)	38 (57,6) 28 (42,4)	2,149	0,143
Histolojik grade	1 2	2 (33,3) 4 (66,7)	7 (13,7) 44 (86,3)	1,552	0,213
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	0 2 (33,3) 4 (66,7)	29 (56,9) 8 (15,6) 14 (27,5)	6,979	0,031
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	2 (33,3) 4 (66,7)	47 (92,2) 4 (7,8)	15,396	<0,001
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	2 (33,3) 4 (66,7)	32 (62,7) 19 (37,3)	1,929	0,165
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 0 5 (71,4) 2 (28,6)	1 (1,5) 8 (12,1) 32 (48,5) 25 (37,9)	1,76	0,624
LVI	Yok Var	6 (85,7) 1 (14,3)	48 (72,7) 18 (27,3)	0,554	0,457
PNİ	Yok Var	5 (71,4) 2 (28,6)	42 (63,6) 24 (36,4)	0,168	0,683
CS pozitifliği	Yok Var	7 (100) 0	62 (93,9) 4 (6,1)	0,449	0,503
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	4 (57,1) 3 (42,9)	30 (45,5) 36 (54,5)	0,347	0,556

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 20: MLH1 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.

Değişken	Kategori	MLH1 Ekspresyonu		χ^2	p
		Kayıp	Korunmuş		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	13 (48,1) 14 (51,9)	13 (33,3) 26 (66,7)	1,467	0,226
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 11 (40,7) 16 (59,3)	4 (10,2) 6 (15,4) 29 (74,4)	7,285	0,026
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 27 (100)	4 (10,2) 35 (89,8)	2,948	0,086
Tümör lokasyonu	Sol Sağ	14 (51,9) 13 (48,1)	27 (69,2) 12 (30,8)	2,048	0,152
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	17 (63) 10 (37)	19 (48,7) 20 (51,3)	1,306	0,253
Histolojik grade	1 2	5 (27,8) 13 (72,2)	3 (9,1) 30 (90,9)	3,075	0,079
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	8 (44,4) 3 (16,7) 7 (38,9)	18 (54,5) 5 (15,2) 10 (30,3)	0,508	0,776
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	14 (77,8) 4 (22,2)	30 (90,9) 3 (9,1)	1,696	0,193
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	9 (50) 9 (50)	23 (69,7) 10 (30,3)	1,933	0,164
T evresi	T1 T2 T3 T4	1 (3,7) 1 (3,7) 16 (59,3) 9 (33,3)	0 6 (15,4) 16 (41) 17 (43,6)	5,017	0,171
LVI	Yok Var	21 (77,8) 6 (22,2)	28 (71,8) 11 (28,2)	0,299	0,585
PNİ	Yok Var	19 (70,4) 8 (29,6)	23 (59) 16 (41)	0,865	0,344
CS pozitifliği	Yok Var	26 (96,3) 1 (3,7)	36 (92,3) 3 (7,7)	0,446	0,504
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	14 (51,9) 13 (48,1)	16 (41) 23 (59)	0,754	0,385

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 21: PMS2 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.

Değişken	Kategori	PMS2 Ekspresyonu		χ^2	p
		Kayıp	Korunmuş		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	12 (57,1) 9 (42,9)	15 (36,6) 26 (63,4)	2,387	0,122
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 7 (33,3) 14 (66,7)	4 (9,7) 9 (22) 28 (68,3)	2,751	0,253
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 21 (100)	4 (9,8) 37 (90,3)	2,19	0,139
Tümör lokasyonu	Sol Sağ	9 (42,9) 12 (57,1)	30 (73,2) 11 (26,8)	5,469	0,019
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	13 (61,9) 8 (38,1)	22 (53,7) 19 (46,3)	0,384	0,535
Histolojik grade	1 2	7 (46,7) 8 (53,3)	2 (6,1) 31 (93,9)	11,161	0,001
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	6 (40) 3 (20) 6 (40)	21 (63,7) 4 (12,1) 8 (24,2)	2,341	0,31
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	12 (80) 3 (20)	32 (97) 1 (3)	3,888	0,049
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	7 (46,7) 8 (53,3)	22 (66,7) 11 (33,3)	1,725	0,189
T evresi	T1 T2 T3 T4	1 (4,8) 2 (9,5) 12 (57,1) 6 (28,6)	0 6 (14,6) 17 (41,5) 18 (43,9)	3,807	0,283
LVİ	Yok Var	17 (81) 4 (19)	30 (73,2) 11 (26,8)	0,459	0,498
PNİ	Yok Var	14 (66,7) 7 (33,3)	25 (61) 16 (39)	0,193	0,661
CS pozitifliği	Yok Var	20 (95,2) 1 (4,8)	38 (92,7) 3 (7,3)	0,15	0,698
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	13 (61,9) 8 (38,1)	16 (39) 25 (61)	2,92	0,087

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 22: MSH2/MSH6 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.

Değişken	Kategori	MSH2/MSH6 Ekspresyonu		χ^2	p
		Kayıp	Korunmuş		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	3 (50) 3 (50)	25 (41,7) 35 (58,3)	0,155	0,694
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 2 (33,3) 4 (66,7)	4 (6,7) 13 (21,6) 43 (71,7)	0,746	0,689
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 6 (100)	4 (6,7) 56 (93,3)	0,426	0,514
Tümör lokasyonu	Sol Sağ	1 (16,7) 5 (83,3)	37 (61,7) 23 (38,3)	4,522	0,033
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	1 (16,7) 5 (83,3)	36 (60) 24 (40)	4,458	0,041
Histolojik grade	1 2	2 (33,3) 4 (66,7)	7 (14,9) 40 (85,1)	1,283	0,257
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	0 2 (33,3) 4 (66,7)	27 (57,4) 7 (14,9) 13 (27,7)	7,036	0,03
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	2 (33,3) 4 (66,7)	43 (91,5) 4 (8,5)	14,041	<0,001
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	2 (33,3) 4 (66,7)	29 (61,7) 18 (38,3)	1,764	0,184
T evresi	T1 T2 T3 T4	0 0 4 (66,7) 2 (33,3)	1 (1,6) 7 (11,7) 28 (46,7) 24 (40)	1,312	0,726
LVI	Yok Var	5 (83,3) 1 (16,7)	42 (70) 18 (30)	0,473	0,492
PNİ	Yok Var	4 (66,7) 2 (33,3)	37 (61,7) 23 (38,3)	0,058	0,81
CS pozitifliği	Yok Var	6 (100) 0	56 (93,3) 4 (6,7)	0,426	0,514
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	3 (50) 3 (50)	28 (46,7) 32 (53,3)	0,024	0,876

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 23: MLH1/PMS2 ekspresyonu-konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerin analizi.

Değişken	Kategori	MLH1/PMS2 Ekspresyonu		χ^2	p
		Kayıp	Korunmuş		
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	10 (55,6) 8 (44,4)	12 (34,3) 23 (65,7)	2,215	0,137
Kategorize yaş-1	<50 50-59 ≥60	0 6 (33,3) 12 (66,7)	4 (11,4) 6 (17,2) 25 (71,4)	3,472	0,176
Kategorize yaş-2	<50 ≥50	0 18 (100)	4 (11,4) 31 (88,6)	2,225	0,136
Tümör lokasyonu	Sol Sağ	9 (50) 9 (50)	27 (77,1) 8 (22,9)	4,02	0,045
Kategorize tümör çapı (mm)	<50 ≥50	12 (66,7) 6 (33,3)	19 (54,3) 16 (45,7)	0,75	0,386
Histolojik grade	1 2	5 (41,7) 7 (58,3)	2 (6,9) 27 (93,1)	7,248	0,007
Müsin komponenti	Yok %10-50 >%50	5 (41,7) 2 (16,6) 5 (41,7)	18 (62,1) 3 (10,3) 8 (27,6)	1,439	0,487
Taşlı yüzük hücre komponenti	Yok Var	10 (83,3) 2 (16,7)	28 (96,6) 1 (3,4)	2,187	0,139
Crohn benzeri reaksiyon	Yok Var	6 (50) 6 (50)	21 (72,4) 8 (27,6)	1,896	0,168
T evresi	T1 T2 T3 T4	1 (5,6) 1 (5,6) 10 (55,5) 6 (33,3)	0 6 (17,1) 13 (37,1) 16 (45,8)	4,52	0,21
LVI	Yok Var	14 (77,8) 4 (22,2)	25 (71,4) 10 (28,6)	0,247	0,62
PNİ	Yok Var	12 (66,7) 6 (33,3)	21 (60) 14 (40)	0,225	0,635
CS pozitifliği	Yok Var	17 (94,4) 1 (5,6)	32 (91,4) 3 (8,6)	0,155	0,694
Metastatik bölgesel lenf düğümü	Yok Var	11 (61,1) 7 (38,9)	15 (42,9) 20 (57,1)	1,585	0,208

LVI: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, CS: Cerrahi sınır

Tablo 24: Çalışma grupları-immünekspresyon durumu analizi.

DNA tamir genleri ekspresyonu	Kategori	Gruplar										χ^2	p
		HP	SP	DDAP	YDAP	DKNMCa	DKMCa	AKNMCa	AKMCa	ATCa	KG		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
MSH2	Kayıp Korunmuş	0 19 (100)	2 (10) 18 (90)	0 20 (100)	1 (5,6) 17 (94,4)	0 14 (100)	1 (8,3) 11 (91,7)	0 13 (100)	5 (35,7) 9 (64,3)	2 (13,3) 13 (86,7)	0 15 (100)	25,538	0,002
MSH6	Kayıp Korunmuş	0 20 (100)	2 (10) 18 (90)	0 20 (100)	1 (5) 19 (95)	0 15 (100)	1 (7,1) 13 (92,9)	0 14 (100)	5 (35,7) 9 (64,3)	1 (6,2) 15 (93,8)	1 (6,7) 14 (93,3)	24,777	0,003
MLH1	Kayıp Korunmuş	2 (10) 18 (90)	3 (15) 17 (85)	1 (5) 19 (95)	3 (15,8) 16 (84,2)	3 (20) 12 (80)	3 (25) 9 (75)	5 (45,5) 6 (54,5)	7 (53,8) 6 (46,2)	9 (60) 6 (40)	1 (7,1) 13 (92,9)	30,394	<0,001
PMS2	Kayıp Korunmuş	1 (5) 19 (95)	0 19 (100)	1 (5) 19 (95)	2 (10) 18 (90)	1 (7,1) 13 (92,9)	3 (25) 9 (75)	5 (38,5) 8 (61,5)	6 (66,7) 3 (33,3)	6 (42,9) 8 (57,1)	1 (9,1) 10 (90,9)	37,092	<0,001
MSH2/MSH6	Kayıp Korunmuş	0 19 (100)	1 (5,6) 17 (94,4)	0 20 (100)	1 (5,6) 17 (94,4)	0 14 (100)	1 (8,3) 11 (91,7)	0 13 (100)	5 (35,7) 9 (64,3)	0 13 (100)	0 14 (100)	32,018	0,001
MLH1/PMS2	Kayıp Korunmuş	1 (5,3) 18 (94,7)	0 17 (100)	1 (5) 19 (95)	1 (5,9) 16 (94,1)	1 (7,7) 12 (92,3)	3 (25) 9 (75)	4 (40) 6 (60)	4 (66,7) 2 (33,3)	6 (50) 6 (50)	0 10 (100)	38,389	<0,001

5.TARTIŞMA

KRCa'lar dünya genelinde kanser ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almakta ve dünyada her yıl tanı alan kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (51). Globocan 2020 verilerine göre KRCa dünya genelinde %10 oranı ile üçüncü en sık görülen kanser olup %9,4'lük oran ile kanserle ilişkili ölümlerin ikinci en sık nedenidir (1). Globocan 2020 verilerine göre %9,1 ile Türkiye'de de üçüncü en sık görülen kanser, KRCa'dır. Erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden, kadınlarda da meme ve tiroid kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer alırlar (2). KRCa gelişme riski yaş ile artmaktadır. KRCa olgularının %90'dan fazlası 50 ve üstü yaşlardadır. KRCa insidansı 60-79 yaşlar arasındaki bireylerde, 40 yaşından genç bireylere göre 50 kattan daha fazladır. Bununla birlikte son zamanlarda KRCa görülme sıklığı daha genç bireylerde artma eğilimindedir (82).

KRCa ileri evrelere kadar sinsice gelişim göstererek asemptomatik kalmaya yatkın tümörlerdir. Bu sebeple cerrahi tedaviye ek olarak diğer tedavi yöntemlerine gereksinim artmaktadır (69). KRCa'da prognozu öngörmede ve tedaviyi belirlemede konvansiyonel klinikopatolojik parametreler esas alınmaktadır. Bugün artık bu parametrelerin yeterli olmadığı görülmekte, aynı histolojik tipte ve diferansiyasyon derecesindeki tümörlerin arasında bile önemli prognostik ve tedaviye yanıt açısından farklılıklar olduğu anlaşılmaktadır. Bununla beraber konvansiyonel klinikopatolojik parametreler temelinde yapılan tümör evrelemesi halen değerini korumaktadır (10, 33). Biz de çalışmamızda konvansiyonel klinikopatolojik parametrelere göre KRCa olgu serimizi analiz ederek anlamlı ilişkileri ortaya çıkarmaya çalıştık.

Literatüre göre KRCa erkeklerde daha sık rastlanan malignitelerdir (4, 51, 52). Guo ve ark. 1834 olguluk KRCa serilerinde olgularının %59,3'ünün erkek olduğunu rapor ettiler (83). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde erkek olguların oranı %60 olarak saptandı. Literatürde KRCa'nın kolorektumun tüm anatomik bölgelerinde erkek cinsiyette daha sık görüldüğü ve E/K oranının çekumdan rektuma doğru progresif olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (84). Meguid ve ark. 77978 olguluk serilerinde sol kolon yerleşimli olguların %51,9'unun, sağ kolon yerleşimlilerin de %44,2'sinin erkek olduğunu ve aradaki farkın da anlamlı çıktığını rapor ettiler (85). Bazı otörler müsinöz tümörlerin kadınlarda daha sık görüldüğünü

bildirilmesine (86) karşın cinsiyet ile anlamlı ilişkinin olmadığı yönünde bildirilen raporlar da (87, 88) mevcuttur. Williams ve ark. 1643 olguluk KRCa serilerinde konvansiyonel nonmüsinöz adenokarsinomlara kıyasla müsinöz (>%50 müsin içeren) ve müsinöz komponentli (≤%50 müsin içeren) adenokarsinomların anlamlı olacak şekilde, kadın cinsiyetle ilişkili olduğunu saptadılar (sırasıyla %49,2, %57,5 ve %55,9) (86). Safaee ve ark. ise 110 müsinöz KRCa olgusunu analiz ettiklerinde anlamlı ilişki saptanmamasına karşın olguların erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirdiler (87). Farhat ve ark. 35 müsinöz ve 35 nonmüsinöz KRCa olgusunu analiz ettikleri çalışmalarında her iki grupta da E/K oranının (1,3) aynı olduğunu bildirdiler (88). Fuente ve ark. 286 rektal kanser olgusunu neoadjuvan tedavi alma durumuna (olguların 188'i neoadjuvan tedavi almış) göre gruplara ayırarak analiz ettiklerinde neoadjuvan tedavi alan olguların %69'unun, neoadjuvan tedavi almayan olguların %58'inin erkek hasta olduğunu ve gruplar arasında cinsiyet durumunun istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediğini bildirdiler (89). Bizim çalışmamızda da sol-sağ kolon lokasyonlu ve müsinöz ve nonmüsinöz komponentli grupların tamamının erkek baskın olduğu ancak sağ kolon lokasyonunda ve müsinöz komponentli olgularda kadın olguların oranında artma olduğu dikkati çekti. Adjuvan tedavi alan grubumuzda ise E/K oranı 1 idi. Çalışmamızda ATCa grubunda kadın ve erkek hasta oranının eşit olduğu, diğer gruplarda ise erkek hasta oranının daha yüksek olduğu olduğu saptandı fakat karsinoma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

KRCa gelişimi ilerleyen yaşla birlikte artış göstermektedir. Literatürde çoğu KRCa olgusunun yaşının 50 ve üzeri olduğu bildirilmekte olup KRCa görülme sıklığının 50 yaş altı hastalarda da endişe verici şekilde arttığı bildirilmektedir (4, 51). Literatürde KRCa olgularında ortalama yaşın 55,2-64 arasında değiştiği rapor edilirken (4, 90, 91, 92) yaş aralığının 17-96 gibi geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir (90, 91). Mahmodlou ve ark. (92) 546 olguluk çalışmalarında olguların %66,3'ünün 50 ve üzeri yaşta olduğunu rapor ederken, Fietkau ve ark. (93) 644 olguluk serilerinde hastalarının %79'unun 60 ve üzeri yaşta olduğunu bildirdiler. Çalışmamızda genel karsinoma grubunda olguların yaşı 36-94 arasında değişmekte idi. Literatür ile benzer şekilde ortalama yaş 65,1 olarak saptandı. Çalışmamızdaki genel karsinoma grubu olgularının %94,7'si 50 ve üzeri yaşta iken %70,7'si 60 ve

üzeri yaşta saptandı. Sadece 4 olgu (%5,3) 50 yaşından genç idi. Mahmodlou ve ark.'nın serisine göre bizim serimizdeki 50 yaş altı olguların oranı çok daha düşük kalmaktaydı. Bu durumun nedenini, Mahmodlou ve ark.'nın serisinin İran'ın kuzeybatısından seçilmiş olması ve bu bölgede daha genç yaşlarda KRCa görülmesi epidemiyolojik verisi ile açıklayabiliriz. Fietkau ve ark.'nın serisi ile karşılaştırdığımızda ise 60 yaş altı olguların bizim serimizde biraz daha fazla olduğu görüldü.

KRCa kendi içlerinde lokasyon, histolojik tip gibi özellikler temelinde ortalama yaş açısından farklılık gösterebilirler. Leopoldo ve ark. 60 müsinöz ve 96 nonmüsinöz KRCa olgusunu analiz ettikleri çalışmalarında müsinöz KRCa olgularının ortalama yaşı (70,4) ile nonmüsinöz KRCa olgularının ortalama yaşı (68,9) arasında anlamlı fark saptanmadığını rapor ettiler (94). Qiu ve ark. ise 163232 olguluk serilerinde sağ kolon yerleşimli olguların ortalama yaşının (69,5), sol kolon yerleşimlilerinkinden (64,2) anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirdiler (95). Benzer şekilde sağ kolon yerleşimli KRCa olgularının daha ileri yaşta görüldüğünü rapor eden yayınlar mevcuttur (32, 96-98). Bizim çalışmamızda ortalama yaş karsinomun lokasyonuna göre anlamlı fark gösterirken müsinöz komponent durumuna göre ise anlamlı farklılık saptanmadı. Sağ kolon lokasyonlu olgularımızın ortalama yaşı sol kolon lokasyonlu olgularımızinkinden yaklaşık 8 yaş daha fazla idi. Müsinöz komponent varlığı ve yokluğuna göre ise ortalama yaşlar birbirine çok yakın idi (sırasıyla 66 ve 64,8). Karsinoma gruplarımız arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark görülmektedir. Sağ kolon lokasyonlu olgularımız müsin komponenti durumundan bağımsız olarak sol kolon lokasyonlulardan belirgin şekilde daha yüksek ortalama yaşa sahip idi. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre sağ kolon lokasyonlu tümörler sol kolon lokasyonlulardan neredeyse bir dekada yakın daha ileri yaşlarda tanı almaktaydı. Yaşı kategorize ederek analiz yaptığımızda da istatistiksel anlam ortaya çıkmamakla beraber 50 yaş altındaki 4 olgumuzun tamamının sol kolon lokasyonlu olduğu, 50-59 yaş arasındaki olguların %27,8'inin sağ kolon lokasyonlu olduğu, 60 yaş ve üzerindeki olgularda ise sağ, sol kolon lokasyon oranlarının birbirine çok yakın olduğu (sırasıyla %49,1 ve %50,9) görülmektedir. Bu sonuçlar da sağ kolon lokasyonlu tümörlerin daha ileri yaşlarda görüldüğü verisine destek veren dolaylı bir başka bulgumuz idi.

Literatürde müsinöz KRCa'ların genç yaş grubunda görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (27, 53). Hyngstrom ve ark. (99) 25546 müsinöz ve 216988 nonmüsinöz KRCa olguluk serilerinde her iki grupta da 50 ve üzeri yaştaki olguların oranının %90 olduğunu buna karşın bir başka çalışmada Zhang ve ark. (100) 32 müsinöz ve 261 nonmüsinöz KRCa olgusunda 60 ve üzeri yaştaki hastaların oranlarını ise sırasıyla %81 ve %83 olarak rapor ettiler. Bizim çalışmamızda 50 yaş altında sadece 4 olgu vardı ve bunların 3'ünün tümörü müsinöz komponent içermemekteydi. Diğer yaş kategorileri olan 50-59 ve 60 ve üzeri yaştaki olgularımızda müsinöz komponentli olgu oranları sırasıyla %53,8 ve %50 idi. Bizim sonuçlarımızdan müsinöz komponentin KRCa'da daha genç yaş ile anlamlı bir ilişkisi görülmedi. Ancak 50 yaşından genç olgularımızın sayısının sadece 4 olmasının bu konuda yorum yapmamızı ileri derecede kısıtlayan bir faktör olduğunu ifade etmeliyiz. Karsinoma alt gruplarımıza kategorize edilmiş yaş ile baktığımızda da her iki tarafta 60 ve üzeri yaştaki olgularda müsin komponenti içeren olgu oranları birbirine yakındı.

KRCa'larda tümör çapı evre, prognoz ve tedaviyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Guo ve ark.'nın 1834 olguluk KRCa serisinde ortalama tümör çapının 4,3 cm olduğunu rapor ettiler (83). Kolonun farklı bölümleri farklı çaplarda olduğu ve defekasyon fonksiyonunu etkileme özellikleri farklı olduğu için kolon bölümlerine bağlı olarak da KRCa'da tanı konma zamanı değişebilmekte, bu da tümör boyutunun saptandığı andaki çapı üzerine etkili olmaktadır (69, 70). Sol kolon, özellikle rektum lokasyonlu tümörler daha erken bulgu verdiklerinden saptandıkları anda çapları daha küçük boyutlu, sağ kolon yerleşimliler ise daha geç bulgu verdikleri için daha büyük boyutlu olarak tanı almaktadırlar (85, 101-103). Ayrıca KRCa'larda tümör boyutu üzerine etkili bir diğer önemli faktör de tümörün müsin komponenti içerip içermemesidir. Genelde müsinöz KRCa'ların daha büyük boyutlu olduğu bilinmektedir (23, 25, 104). Park ve ark. 96 müsinöz ve 98 nonmüsinöz KRCa olguluk serilerinde müsinöz tümörlerin ortalama çapının 7 cm, nonmüsinöz tümörlerin ise 5,1 cm olduğunu ve farkın anlamlı çıktığını bildiriler. Aynı çalışmada lokasyona göre analiz yapıldığında sağ kolon yerleşimli müsinöz tümörlerin ortalama çapı 7,6 cm sol kolon lokasyonlu müsinöz tümörlerin ise 6,4 cm olduğunu saptadılar. Farkın yine istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdiler (104). Maeda ve ark. ise

müsin komponenti oranına göre analiz ettikleri 1038 olguluk KRCa serilerinde müsin içermeyen, %1-49 arası müsin içeren ve %50 ve üzeri müsin içeren tümörlerde ortalama tümör çaplarını sırasıyla 5, 5,1 ve 7,2 cm olarak saptadılar. Müsinöz KRCa'ların ortalama tümör çapının istatistiksel anlamlı olacak şekilde nonmüsinöz ve %50'den az müsin içeren tümörlerden daha büyük olduğunu bildirdiler (105). Song ve ark. 144 müsinöz KRCa, 25 taşlı yüzük hücreli KRCa ve 1837 nonmüsinöz KRCa olgusunun ortalama tümör çapını analiz ettikleri çalışmalarında nonmüsinöz tümörlerinin ortalama çapının müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlara göre anlamlı olacak şekilde daha küçük boyutlu olduğunu bildirdiler (sırasıyla 5,5 cm, 5,5 cm ve 4,6 cm) (106). Benzer başka bir çalışmada da Park ve ark. 274 müsinöz ve 6201 nonmüsinöz KRCa olgusunun ortalama tümör çaplarının müsinöz grupta anlamlı olacak şekilde daha büyük olduğunu raporladılar (6,1 cm'e karşın 4,5 cm) (107). Bizim çalışmamızda genel karsinoma grubunun ortalama tümör çapı 49,1 mm olup çap aralığı 20-130 mm arasında değişmekte idi. Olgularının %46,7'sinde tümör boyutu 50 mm ve üzeri çaptaydı. Sağ kolon lokasyonlu tümörlerimizin ortalama çapı 52,9 mm iken sol kolon tümörlerimizin çapı 46,5 mm idi ve anlamlı fark görülmedi. Müsin komponent durumuna göre olgularımızı analiz ettiğimizde de %50 üzeri müsin içeren olgularımızın ortalama çapı, %10-50 arası müsin içeren ve müsin içermeyen olgularinkinden belirgin derecede daha büyük idi (sırasıyla 67,1 mm, 56 mm ve 43,3 mm). Ayrıca %10-50 arası müsin içeren tümörlerin ortalama çapı hiç müsin içermeyen tümörlerinkinden anlamlı olacak şekilde daha büyük idi. Çalışmamızın sonuçlarına göre tümör lokasyonu tümör boyutu üzerinde anlamlı farka neden olmazken tümörün müsin komponenti içerme durumu (%50'den az bile olsa) tümör boyutu üzerinde önemli etkiye sahip idi. Ancak bizim çalışmamızda tümör lokasyonunun tümör çapı üzerinde etkisini ortadan kaldıran faktör, gruplardan birinin neoadjuvan tedavi almış olgulardan oluşması idi. Neoadjuvan tedavi almış grubun ortalama tümör çapı 34,4 mm olup diğer gruplardan tedaviye bağlı olarak belirgin derecede daha düşük çıkmakta idi. Aynı zamanda neoadjuvan tedavi almış grubu oluşturan olguların büyük kısmı (16 olgunun 15'i) sol kolon lokasyonlu olguları. Bu durum genel karsinoma grubunda tümör lokasyonuna göre ortalama tümör çapı arasında anlamlı farkın ortaya çıkmasını engellemiş olabilir hatta neoadjuvan tedavi alan olguların büyük kısmının sol kolon tümörü olması ve

tedaviye bağı olarak tümör çaplarının küçülmesinin beklenmesi sebebiyle sol kolon tümörlerimizin ortalama tümör çapının analizimizde çıkandan daha büyük boyutlu olabileceğini bekleyebiliriz. Bu durum literatür verileri ile çelişen bir sonuç olarak yorumlanabilir. Karsinoma alt gruplarımızda ortalama tümör çapına baktığımızda istatistiksel anlamlı farka ulaştık. Müsinöz komponent içeren tümörlerin ortalama çapı müsinöz komponent içermeyen ve neoadjuvan tedavi almış gruba göre belirgin derecede daha büyük idi. Kategorize edilmiş tümör boyutuna göre analiz yaptığımızda da 50 mm altı ve 50 mm ve üzeri tümör boyutu gruplar arasında anlamlı farka sahip idi. Literatürle uyumlu olacak şekilde müsinöz komponentli tümör gruplarımızda nonmüsinöz gruplarımıza göre 50 mm ve üzeri çapa sahip olguların oranı, aynı taraf tümörler için neredeyse 2 kat fark olacak şekilde daha yüksek oranlarda idi.

KRCa'larda histolojik diferansiyasyon derecesi (grade) prognoz üzerinde etkili olan ve mutlaka raporlanması gereken konvansiyonel parametrelerden biridir. Genel olarak üçlü grade sistemi kullanılmakla birlikte son zamanlarda ikili grade sistemleri de tercih edilmeye başlanmıştır (10, 71). İkili grade sistemlerinin üçlü sistemlere göre tekrarlanabilirliğinin daha yüksek olduğu ve gözlemciler arası uyumun yine yüksek oranlarda elde edildiği bilinmektedir (71). Literatürü taradığımızda KRCa'ların %60-70'inin orta derecede (grade 2) diferansiye olduğu geri kalan olguların da yaklaşık aynı oranlarda (%15-20) grade 1 ve grade 3 diferansiyasyon gösterdiği görülmektedir (27). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde genel karsinoma grubumuzda (neoadjuvan tedavi alan grup hariç) olguların %16,9'u düşük dereceli histolojiye (grade 1) sahipti. Sağ kolon tümörlerinin sol kolon tümörlerine göre daha yüksek dereceli histolojide olmaya eğilimli olduğu görülmektedir (70). Guan ve ark. 53897 sağ kolon ve 11822 sol kolon tümörünü inceledikleri çalışmalarında sırasıyla %22,6 ve %14,2 oranlarında olguda diferansiyasyon derecesini kötü olarak değerlendirdiklerini ve sağ kolon KRCa'ların anlamlı olacak şekilde az diferansiye olmaya eğilimli olduğunu bildirdiler (108). Langner ve ark. 44 müsinöz KRCa (>%50 müsin içeren), 74 müsinöz komponentli KRCa (<%50 müsin içeren) ve 256 müsin içermeyen KRCa olgularından oluşan serilerinde histolojik diferansiyasyon derecesinin yaklaşık benzer oranlarda olduğunu (sırasıyla; %20, %23 ve %21'i yüksek dereceli tümörler)

ve istatistiksel anlamlı farkın görülmediğini rapor ettiler (81). Nitsche ve ark.'nın 3074 nonmüsinöz ve 375 müsinöz KRCa olgusundan oluşan serisinde ise histolojik diferansiyasyon derecesinin müsinöz grupta nonmüsinöz gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu raporladılar (%45'e karşın %30) (109). Bizim çalışmamızda genel karsinoma grubunda (neoadjuvan tedavi alanlar hariç) ikili grade sistemi temelinde yapılan analizde sol kolon yerleşimli tümörlerin %6,9'u grade 1 iken sağ kolon tümörlerinde bu oranın anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu (%26,7) saptandı. Sonucumuz literatür verileri ile çelişmekte idi. Müsinöz komponent durumu grade ile analiz edildiğinde de müsinöz komponent içeren tümörlerin anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda iyi diferansiye olduğunu saptadık. Karsinoma alt grupları grade temelinde değerlendirildiğinde sol kolon nonmüsinöz grubun sağ kolon müsinöz gruba kıyasla belirgin derecede daha yüksek oranda az diferansiye olduğunu saptadık (%100'e karşın %60 oranında).

Literatürde müsinöz KRCa olgularının konvansiyonel KRCa olguları ile benzer prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalar (10, 73) yanında, oranı farketmeksizin ekstrasellüler müsin içeren tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (53). Buna karşın KRCa'larda taşlı yüzük hücre varlığının, oranından bağımsız olarak daha kesin bir biçimde kötü prognostik etkisi olduğu belirtilmektedir (110). Inamura ve ark. 1336 olguluk KRCa serisinde olgularının %10,9'unda taşlı yüzük hücre komponenti bulunduğunu bildirdiler (111). Çalışmamızda genel karsinoma grubunda (neoadjuvan tedavi alanlar hariç) olguların %13,6'sı taşlı yüzük hücre komponentine sahip idi. Taşlı yüzük hücre komponenti oranımız Inamura ve ark.'ninkine yakındı. Taşlı yüzük hücre komponenti müsin depozisyonu varlığı ile ilişkili görülen bir özellik olup (53, 112, 113) müsinöz depozisyon göstermeyen konvansiyonel KRCa'larda da taşlı yüzük hücre komponenti görülebildiği belirtilmektedir (73, 110, 114, 115). Taşlı yüzük hücreli karsinomların daha sık sağ kolon yerleşimli olduğu bildirilmiştir (73). Sung ve ark. 243 olguluk müsinöz KRCa serilerinde taşlı yüzük hücre komponentini %17 oranında olguda saptadılar (113). Hussain ve ark. 200 olguluk serisinde sağ ve sol taraf tümörlerin sırasıyla %35 ve %10'unda taşlı yüzük hücre saptadığını bildirdiler (116). Bizim çalışmamızda sadece 8 olguda saptadığımız taşlı yüzük hücre komponenti, 6 olguda sağ kolon yerleşimli müsinöz komponentli tümörlerde

görüldü. Çalışmamızda taşlı yüzük hücre komponentinin ekstrasellüler müsin depozisyonu ile kuvvetli ilişkisi vardı. Tüm olgular müsin depozisyonu içeren KRCa olguları idi. Taşlı yüzük hücre komponenti içerme durumu serimizde, lokasyondan ziyade müsinöz komponent durumu ile anlamlı ilişkiliydi. Taşlı yüzük hücresi içeren olgularımız olumsuz prognozla ilişkili konvansiyonel patolojik parametrelerin (tümör çapı, grade, T evresi, CS durumu, LVI, PNI ve metastatik lenf düğümü) hiçbirisi ile korele değildi.

Tümörlerde, tümör mikroçevresi ve tümöre karşı inflamatuvar immün yanıt son zamanlarda önemi daha iyi anlaşılan ve tümör parankimi yanında tümör mikroçevresi ve tümöre karşı inflamatuvar yanıtların daha detaylı olarak incelendiği ve raporlarda da yer verildiği parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. KRCa’da Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon bir kısım KRCa olgusunda görülen, geniş subserozal fibrozis yanıtı ile birlikte ya da böyle bir fibrozis yanıtı çok belirgin olmaksızın, çok sayıda iyi gelişmiş, germinal merkezli büyük lenfoid follikül formasyonları ile karakterli bir immün yanıttır. Crohn hastalığında görülen inflamatuvar yanıtı andırdığı için bu isimle anılmaktadır (117). Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon bazı otörlerce KRCa olgularında iyi prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (23). Son zamanlarda farkındalığın artmış olduğu MSI yolağından gelişen KRCa’larda özellikle Lynch sendromu temelinde gelişenlerde dikkati çeker sıklıkta tümör çevresi alanlarda izlenmesi nedeniyle mikroskopik değerlendirmede saptanmasına önem verilen (35) ve sağ kolon yerleşimli tümörlerde daha sık görüldüğü bildirilen bir reaksiyondur (118). Buna karşın sol kolon yerleşimli tümörlerde de görüldüğü bildirilmektedir. Hussain ve ark.’nın 200 kolon kanseri olgusundan oluşan serilerinde olguların %46,5’inde Crohn benzeri reaksiyon saptandığını rapor ettiler (116). Foda ve ark. 75 müsinöz ve 75 nonmüsinöz KRCa olgusunu analiz ettikleri serilerinde Crohn benzeri reaksiyonun nonmüsinöz tümörlerde müsinöz tümörlere göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda görüldüğünü rapor ettiler (%36’a karşın %18,7) (119). Park ve ark. ise 96 müsinöz ve 98 nonmüsinöz KRCa olguluk serilerinde Crohn benzeri reaksiyonun her iki grupta da benzer oranlarda görüldüğünü saptadılar (sırasıyla %18,7 ve %19,4) (104). Hussain ve ark. 200 olguluk KRCa serilerinde sağ kolon yerleşimli tümörlerin daha yüksek oranda Crohn benzeri reaksiyon gösterdiklerini bildirdiler (sırasıyla %62’e

karşın %31) (116). Ghazi ve ark. 1613 olguluk KRCa serilerinde Crohn benzeri reaksiyonun sağ kolon yerleşimli tümörlerde sol kolon ve rektum yerleşimli tümörlerden anlamlı şekilde daha yüksek oranda görüldüğünü (sırasıyla %83,6, %73,6 ve %42,1) rapor ettiler (118). Bizim çalışmamızda da genel karsinoma grubu (neoadjuvan tedavi alanlar hariç) içinde %42,4 oranında olguda tümör çevresinde Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon görüldü. Sağ kolon yerleşimli olgularımızda sol kolon yerleşimlilere göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda Crohn benzeri reaksiyon saptandı (%56,7'ye karşın %27,6). Müsin komponent durumuna göre Crohn benzeri reaksiyon varlığı açısından anlamlı fark görmedik. Müsin içeriği %50'nin üzerinde olan olguların %47,4'ünde bu reaksiyon izlenirken %10-50 arası müsin içeren ve hiç müsin içermeyen olguların %40'ında Crohn benzeri reaksiyon saptadık. Çalışmamızda Crohn benzeri reaksiyonun histolojik diferansiyasyon derecesi ile anlamlı ilişki gösterdiğini saptadık. Düşük dereceli tümörlerde yüksek dereceli olanlara kıyasla belirgin derecede daha yüksek bir oranda Crohn benzeri reaksiyon izlendi (%80'e karşın %34,7). Bu durumla ilgili literatürü taradığımızda Kim ve ark.'nın 212 olguluk MSI-H saptanmış KRCa serisinde Väyrynen-Mäkinen kriterlerine göre Crohn benzeri reaksiyonu analiz ettikleri çalışmalarında, Crohn benzeri reaksiyon ile histolojik diferansiyasyon derecesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğunu bildirdiler. Väyrynen-Mäkinen kriterlerine göre yüksek yoğunlukta [≥ 0.38 lenfoid agregat sayısı/tümörün invaziv kenar uzunluğu (mm)] Crohn benzeri reaksiyon bulunan tümörlerin %85'inin grade 1/2, %15'inin grade 3 olduğunu, düşük yoğunlukta [< 0.38 lenfoid agregat sayısı/tümörün invaziv kenar uzunluğu (mm)] Crohn benzeri reaksiyon bulunan tümörlerin ise %72'sinin grade 1/2, %28'inin grade 3 olduğunu raporladılar (117). Çalışmamızda analiz ettiğimiz diğer konvasiyonel klinikopatolojik parametreler ile Crohn benzeri reaksiyon arasında anlamlı korelasyon saptamadık.

Tümörlerde en önemli prognostik gösterge olan tümör evresi için tümör invazyon derinliği seviyesinin (T) doğru bir şekilde belirlenmesi ve raporlanması KRCa'larda önemlidir (23). KRCa'lar genelde T3 ve daha ileri bir invazyon derinliğinde tanı alırlar. Lugli ve ark. (120) 1387 olguluk KRCa serilerinde T3 ve T4 tümör oranlarını sırasıyla %64,8 ve %16,1 olarak raporlarken Li ve ark.'nın (121) 8005 olguluk serilerinde bu oranlar %36,5 ve %39,6 idi. Bizim çalışmamızda da T3

olgularımızın oranı %52 iken T4 olgularımızın oranı %36 idi. T1 ve T2 olgularımız literatürdeki serilerle (120, 121) uyumlu olacak şekilde düşük oranlarda (sırasıyla %1,3 ve %10,7) idi. Literatürde sağ kolon ve müsinöz komponentli tümörlerinin sol yerleşimlilere ve nonmüsinöz olanlara göre daha büyük boyutlu ve ileri evrede olmaya eğilimli olduğu bildirilmektedir (23, 53, 70, 96). Qin ve ark. 627 olguluk serilerinde, T4 olguların oranının sağda %67,2 olduğunu buna karşın solda %59 olduğunu raporladılar ve farkın anlamlı olduğunu bildirdiler (122). Yamaguchi ve ark.'nın ise 181 müsinöz KRCa ve 4125 nonmüsinöz KRCA olgusunu analiz ettikleri çalışmalarında müsinöz ve nonmüsinöz tümörlerin, sırasıyla %55,2 ve %52'si T3 iken, yine sırasıyla %37 ve %20'si T4 idi. Müsinöz ve nonmüsinöz tümörler arasında T evresinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini rapor ettiler (123). Bizim çalışmamızda tümörün lokasyonuna göre tümör invazyon derinliği açısından fark ortaya çıkmadı. Sol kolon tümörlerimizin %86,4'ü T3/T4 iken sağ kolon lokasyonlu olgularımızın %90,3'ü T3/T4 seviyede idi. T evresi ile müsinöz komponent durumu arasında da anlamlı ilişki görülmedi. Müsin içermeyen tümörler ile %10-50 arası ve %50'den fazla müsin içeren tümörlerde yaklaşık oranlarda olguların T3/T4 seviyesinde olduğu görüldü. Karsinoma alt gruplarımızda da bununla bağlantılı olarak anlamlı korelasyon ortaya çıkmadığını saptadık. Bu durumun nedeni olarak T1 ve T2 olgularımızın sayısının çok az olması, serimizin ağırlıklı olarak T3 ve T4 olgulardan oluşmasını neden olarak gösterebiliriz. Çalışmamızda T evresinin anlamlı ilişkide olduğu konvansiyonel parametreler de mevcut idi. Literatürde de rapor edildiği gibi T evresi histolojik diferansiyasyon derecesi ile anlamlı korelasyona sahipti. Derwinger ve ark. 1239 olguluk KRCa serilerinde, daha yüksek diferansiyasyon derecesinin daha ileri tümör invazyon derinliği ile anlamlı ilişkide olduğunu rapor ettiler (124). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de (neoadjuvan tedavi alanlar hariç) az diferansiye olgularımızın T3 ve T4 seviyesindeki tümörlerde yığılma gösterdiğini saptadık. Her ne kadar istatistiksel anlamlı korelasyon görülse de T1 ve T2 olgularımızın sayısının çok az olması yorumumuzu kısıtlayan bir faktördü.

Çalışmamızda T evresinin anlamlı korelasyon gösterdiği diğer parametreler LVİ, PNİ ve metastatik bölgesel lenf düğümü durumları idi. Literatürü taradığımızda, Lim ve ark.'nın 2417 olguluk KRCa serilerinde T evresi ile LVİ'nin anlamlı pozitif

korelasyon gösterdiğini rapor ettiklerini saptadık (125). Bizim çalışmamızda T1 seviyesinde sadece 1 olgu mevcut idi ve bu olguda da LVİ mevcut idi. Sekiz olgunun yer aldığı T2 seviyesinde ise LVİ mevcut değildi. Buna karşın, sadece 1 olgu izlenen T1 hariç tutulduğunda, en yüksek oranda LVİ, T4 tümörlerde %37 ile saptandı. Bunu %20,5 ile T3 tümörler takip etmekteydi. Benzer şekilde PNİ durumu da ileri T evresi ile ilişkili bir parametre olup Alotaibi ve ark. 3807 olguluk KRCa serilerinde PNİ ile T evresi arasında anlamlı pozitif korelasyon rapor ettiler (126). Bizim çalışmamızda ise yine LVİ'ye benzer şekilde sadece 1 olgu ile temsil edilen ve PNİ saptanan T1 tümör olgusu düşünülmez ise en yüksek PNİ, %66,7 ile T4 tümörlerde görüldü. Bunu %17,9 oranı ile T3 tümörler takip etmekteydi. T2 tümörlerde PNİ saptanmadı.

Çoğu ileri evre KRCa'larda beklendiği gibi ileri T evresi olgularında bölgesel metastatik lenf düğümü saptanma oranı yükselmektedir. Chang ve ark. 943 olguluk T1 ve T2 seviyesindeki rektal tümör olgularında yaptıkları analizlerinde, T1 tümöre sahip olguların %11,7'sinde bölgesel lenf düğümü metastazı saptadıklarını buna karşın T2 seviyesindeki olgularında ise lenf düğümü metastaz oranlarının %23,1 olduğunu rapor ettiler (127). Ricciardi ve ark. 124180 KRCa olguluk çalışmalarında T1'den T4'e olguların sırasıyla %8, %18,5, %42 ve %50'sinde lenf düğümü metastazı tespit ettiklerini ve farkın istatistiksel anlamlı olduğunu bildirdiler (128). Çalışmamızda T evresinin artışı ile metastatik lenf düğümü saptanma oranının anlamlı şekilde arttığını izledik. T2'den T4'e doğru tümörlerde, sırasıyla %12,5, %43,6 ve %77,8 oranlarında lenf düğümü metastazı mevcut idi.

Kötü prognostik parametreler olan LVİ, PNİ, CS pozitifliği ve metastatik lenf düğümü (23, 27) oranlarımız literatürle uyumlu olarak izlendi. Guo ve ark. serilerinde %38,1 oranında LVİ, %37,8 oranında PNİ bildirdiler (83). Bizim serimizin oranları da yaklaşık benzer seviyelerde olup LVİ için %25,3 iken PNİ için %34,7 idi. Hosseini ve ark. (129) 1268 olguluk KRCa serilerinde CS pozitiflik oranını %4,8 olarak raporlarken bizim serimizde CS pozitiflik oranı %5,3 ile buna yakın bir değerde idi. Li ve ark. (121) 8005 olguluk KRCa serilerinde pozitif lenf düğümü oranlarını %48,3 olarak raporladılar. Bizim pozitif lenf düğümü oranımız da buna oldukça yakındı (%52).

KRCa'larda olumsuz prognostik konvansiyonel patolojik parametreler olan LVİ, PNİ, CS ve metastatik lenf düğümü durumları (23) arasında beklenildiği şekilde

pozitif yönde korelasyonlar görülmektedir. Lim ve ark. 2417 olguluk KRCa serilerinde LVİ ile pozitif lenf düğümü durumu ve pozitif lenf düğümü sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirdiler (125). Çalışmamızda da benzer şekilde pozitif yönde korelasyon mevcut idi. Alotaibi ve ark. 3807 olguluk KRCa serilerinde PNİ ile LVİ, CS ve lenf düğümü metastazı durumları arasında pozitif yönde korelasyon bulunduğu rapor ettiler (126). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de PNİ ile LVİ, CS pozitifliği ve lenf düğümü metastazı arasında kuvvetli pozitif korelasyonlar mevcuttu.

Çalışmamızda olumsuz prognostik konvansiyonel patolojik parametreleri (LVİ, PNİ, CS ve lenf düğümü metastazı durumu) karsinoma alt gruplarına göre analiz ettiğimizde anlamlı korelasyon saptamadık. Literatürde ise anlamlı korelasyonlar görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttu. Hussain ve ark. sağ kolon tümörlerinde LVİ oranını %40 olarak rapor ederken sol kolon tümörlerinde LVİ oranını %17 olarak bildirdiler (116). Yoon ve ark. KRCa serilerinde, LVİ saptanan olgularının müsinöz KRCa, müsinöz komponentli KRCa ve nonmüsinöz KRCa gruplarına dağılımının, sırasıyla %4, %4 ve %92 olduğunu, LVİ saptanmayanların da aynı gruplara dağılımının, yine sırasıyla %4, %7 ve %89 olduğunu raporladılar. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirdiler (130). Bizim çalışmamızda karsinoma gruplarında LVİ görülme oranı anlamlı korelasyona sahip değildi. En yüksek LVİ oranı %40 ile sağ kolon nonmüsinöz grupta izlenirken en düşük LVİ oranı ise sağ kolon müsinöz grupta %13,3 ile tespit edildi.

Hosseini ve ark. 1268 olguluk KRCa serilerinde müsinöz tümörlerde %22 nonmüsinöz tümörlerde ise %15 oranında PNİ izlediklerini ve farkın anlamlı olduğunu bildirdiler (129). Cao ve ark. ise 1412 olguluk serilerinde PNİ saptanan olguların %24,7'sinin sağ kolon, PNİ saptanmayan olguların %20,7'sinin yine sağ kolon yerleşimli tümörler olduğunu ve istatistiksel anlam görülmediğini bildirdiler (131). Bizim çalışmamızda da PNİ karsinoma grupları arasında anlamlı fark göstermemekteydi. En yüksek PNİ oranı sağ kolon nonmüsinöz grupta %46,7 iken en düşük PNİ oranı ise sol kolon nonmüsinöz grupta %26,7 oranında idi.

Hosseini ve ark. serilerinde müsinöz ve nonmüsinöz KRCa'larda CS durumu açısından anlamlı fark görülmediğini raporladılar. Müsinöz ve nonmüsinöz tümörlerde CS pozitifliği görülme oranlarını sırasıyla %3 ve %5 olarak bildirdiler

(129). Foda ve ark. da müsinöz ve nonmüsinöz KRCa'larda CS pozitiflik durumunun anlamlı farklılık göstermediğini raporladılar (%6,7'ye karşın %4) (119). Bizim çalışmamızda CS durumu gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip değildi. En yüksek CS pozitifliği sol kolon müsinöz grupta (%14,3) görülürken sağ kolon nonmüsinöz ve sağ kolon müsinöz gruplarda CS pozitifliği yoktu.

Nitsche ve ark. 1319 olguluk serilerinde sağ ve sol kolon lokasyonlu olgularda pozitif lenf düğümü oranlarını sırasıyla %48,1 ve %43,4 olarak rapor ettiler ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirdiler (132). Mik ve ark. ise çalışmalarında lokasyona göre pozitif lenf düğümü görülme oranının anlamlı fark gösterdiğini raporladılar. Sağ kolon tümörlerinde %52,8'e karşın sol kolon tümörlerinde %38,5 oranında pozitif lenf düğümü saptandığını bildirdiler (97). Langner ve ark. istatistiksel anlamlı fark saptamadıkları KRCa olgularında pozitif lenf düğümü görülme oranlarını, müsinöz karsinomalarda %39, müsinöz komponentli (<%50) karsinomalarda %47 ve müsin içermeyen karsinomalarda ise %42 oranında bildirdiler (81). Hosseini ve ark. ise pozitif lenf düğümü sayısına göre anlamlı fark saptadıkları çalışmalarında, müsinöz karsinomalarda olguların %19'unda N1, %20'sinde N2, nonmüsinöz karsinomaların ise %27'sinde N1, %11'inde N2 düzeylerinde pozitif lenf düğümü saptadıklarını raporladılar (129). Çalışmamızda karsinoma grupları pozitif lenf düğümü açısından da anlamlı fark göstermemekteydi. Buna karşın müsinöz komponentli karsinoma gruplarımız nonmüsinöz gruplarımıza göre daha yüksek oranlarda pozitif lenf düğümüne sahipti. Ayrıca hem müsinöz hem nonmüsinöz karsinoma grupları içinde sol taraf lokasyonlular daha yüksek oranda lenf düğümü metastazı göstermekteydi.

Son yıllarda KRCa prognozunu öngörmede ve hedefe yönelik tedavinin seçiminde moleküler analizlerin öneminin daha iyi anlaşılması nedeniyle moleküler belirteçlerin kullanımı ve saptanması günlük patoloji pratiğinde giderek artan şekilde yerini almıştır. Farklı moleküler yollar üzerinden gelişen KRCa'daki moleküler zemini bilmek takip, tedavi ve prognoz açısından önemlidir (33).

Kolorektal karsinogenez, normal kolon epitelinin invaziv kansere dönüşümünde onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ile karakterize bir dizi genetik ve epigenetik değişikliklerin meydana geldiği çok basamaklı bir süreçtir. Genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu

hücre metabolizma, diferansiyasyon, proliferasyon, hücre yaşamı ve apoptoz için gerekli olan sinyal iletiminde bozulmalar meydana gelmektedir (5). Kolorektal karsinogeneze farklı moleküler yollar genomik instabilitenin farklı modelleri, farklı klinik prezentasyonları ve farklı patolojik davranış özellikleriyle karakterizedir (133). Kolorektal premalign lezyonların tanınması etkili KRCA taramasında ve KRCA gelişimini önlemede önemlidir. Çoğu KRCA'nın genellikle APC geninde mutasyon sonucu CIN yolağı üzerinden önceden var olan konvansiyonel adenomlardan geliştiği uzun yıllardır bilinmektedir. Buna karşın KRCA'ların yaklaşık %15'i MSI yolağı üzerinden gelişir. KRCA'ların %12'si MSI yolağında sporadik temelli anomalilerden kaynaklanırken %3'ünü hereditör olarak kalıtılan Lynch sendromu hastaları oluşturur (6).

KRCA'larda MSI görülme sıklığı hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken evre KRCA'da MSI varlığı daha yüksek bir oranda görülmektedir. Evre 1 ve 2 tümörlerde yaklaşık %20, evre 3 tümörlerde %12 ve evre 4 tümörlerde %4-5 oranlarında MSI saptanmaktadır. MSI-H olan metastatik KRCA, kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmekte, karaciğerden ziyade daha sıklıkla lenf düğümü ve periton metastazları saptanmaktadır (61). MSS olan KRCA'lar ile aynı evrede olan MSI KRCA'lar prognoz ve tedaviye yanıtta anlamlı derecede farklılık gösterir. MSI olan tümörler, MSS olanlara göre özellikle erken evrelerde daha iyi bir prognoza sahiptir (8).

MSI durumu, KRCA tedavisini belirlemede önemlidir. MSI, erken evre KRCA'da 5-FU kemoterapiye dirençle ilişkilidir (8). MSI varlığı immünoterapi için hasta seçimi açısından da önemlidir. MSI bulunan KRCA hastalarında PD1/PDL1 inhibitörlerine terapötik yanıtın iyi olduğu bildirilmiştir (10). Bu sebeple kolorektal karsinogenezin moleküler mekanizmasının anlaşılması, MSI durumunun bilinmesi KRCA prognozunu, tedaviye yanıtını öngörmede ve tedavi seçiminde önemlidir (5).

MSI temelinde gelişen KRCA'nın prekürsör lezyonlarında MSI durumu daha az tanımlanmıştır (11). Kolorektal poliplerin MSI analizinin Lynch sendromunu belirlemede karsinomalarda belirlemeye göre sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. MSI fenotipi, erken kolorektal lezyonlarda, daha ileri neoplazmlarda görülene kıyasla MMR aktivitesinin kaybından sonra meydana gelen daha az sayıda hücre bölünmesi nedeniyle daha hafif olabilmektedir. Bununla birlikte, mikroskopik

boyuttaki aberran kript odaklarında bulunduğu ve hatta Lynch sendromlu hastaların normal kolon mukozasında da saptandığı için, MSI'nın adenom oluşumunun erken bir aşamasında meydana geldiği ya da meydana gelmeye başladığı açıktır (134). Lynch sendromlu hastalarda adenomların önemli bir oranının (%50 veya daha fazla) MSI ve İHK olarak MMR ekspresyon kaybı göstermesi nedeniyle Lynch sendromu tanısında yönlendirici olabileceği ifade edilmektedir (12). Serrated neoplazi yolağında MLH1 promoter metilasyonunun SSL-D'lerin %75'inde görülmesi, MLH1 promoter metilasyonunun, displazili serrated morfolojili lezyonların patogenezinde kritik bir basamak olduğuna işaret etmektedir (10).

Günümüzde, Lynch sendromu tanısında ve MSI temelinde gelişen sporadik KRCa'ları Lynch sendromu ilişkili KRCa'lardan ayırmada iki genel yaklaşım uygulanmaktadır. Bunlar;

- Kolorektal tümörü histopatolojik olarak MSI-H özelliklerini destekleyen özelliklere sahip olguların tümör dokularında MMR gen ekspresyon kayıplarını analiz eden İHK analizler ile daha ileri molekülerin testlerin uygulanması,
- Diğerisi ise Lynch sendromu için klinik olarak şüpheli hastalarda doğrudan germline testi yapılmasıdır (31).

KRCa hastalarında MSI varlığının moleküler olarak saptanmasında dört temel patolojik test uygulanmaktadır. Bunlar:

- MSI testi [PZR yoluyla],
- MMR proteinlerinin İHK analizi,
- MLH1 promoter metilasyon analizi ile somatik BRAF V600E mutasyon analizi,
- Yeni nesil somatik ve/veya germline sekans analizleridir (31).

KRCa'da MSI varlığını ortaya koymak ve Lynch sendromu olgularını tanımlamak için evrensel testler olarak günümüzde İHK yolla MMR gen ekspresyon analizi ve PZR ile gerçekleştirilen MSI analizi yapılmaktadır. Her iki yöntemin birbirine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. İHK analiz ucuz, hızlı ve kolay uygulanabilir olmakla beraber tümör dokularının standardizasyonunda sorunların olması, kullanılan primer antikorların klon farklılıkları ve laboratuvar koşulları gibi faktörler MMR gen ekspresyonlarının doğru bir şekilde saptanmasında

sorunlara yol açabilmektedir. Buna karşın diğer moleküler testler pahalı, zaman alan ve her merkezde yapılamayan analizler olmasına rağmen yeterli tümör dokusu sağlanması durumunda çok daha büyük bir hassasiyetle MMR genlerindeki mutasyonları ortaya koymaktadır (31). Literatürde her iki yöntemin sensitivite ve spesifitesini karşılaştıran sonuçlar mevcuttur. Lindor ve ark. 1144 olguluk KRCa serilerinde MMR gen durumunu İHK ve PZR yöntemleri ile analiz ettiklerinde MSI-H saptanan 350 olgunun (%30,6) 323'ünün MLH1 (%70,6) veya MSH2 (%29,4) ekspresyon kaybı gösterdiklerini rapor ettiler. Lindor ve ark İHK analizinde MLH1 ve MSH2'de mutasyonları saptamadaki sensitivitesinin %92,3 olduğunu bildirdiler. Aynı çalışmada MSI testi ile MSS veya MSI-L olarak saptanan 794 olgunun hiçbirinde MLH1 veya MSH2 ekspresyon kaybı görülmediği ve İHK analizinde spesifitesinin %100 olduğu bildirildi. İmmünohistokimya ile MLH1 veya MSH2 ekspresyon kaybının (her ikisi için kaybın olduğu olgu yoktu) MSI-H durumunu öngörmedeki prediktif değerinin %100 olduğu, buna karşın her iki proteinin normal ekspresyonunun MSS/MSI-L durumunu öngörmedeki prediktif değerinin ise %96,7 olduğu belirtildi (135). Yuan ve ark.'nın 296 KRCa olgusunda MSI testi ile MSI durumunu ve İHK analiz ile MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 ekspresyonlarını analiz ettikleri çalışmalarında MSI testi ile 68 olgu MSI-H olarak saptanırken bu 68 olgunun tamamında İHK analiz ile en azından bir MMR proteininin ekspresyonunda kayıp olduğunu rapor ettiler. MLH1 negatif tümörlerin tamamında PMS2 ekspresyon kaybı, MSH2 negatif tümörlerin tamamında MSH6 ekspresyon kaybı görüldüğü saptanan aynı çalışmada sadece MSH6 ve PMS2 analizinin yapıldığı İHK analiz ile dört MMR proteininin analizinin yapıldığı İHK analizinde MMR gen ekspresyon defektini saptamadaki sensitivite ve spesifitelerinin aynı olduğu (sırasıyla %100 ve %98,2) rapor edildi. İHK MSH6 ve PMS2 analizi ile MSI analizinin tanısal uyum oranının %98,6 olduğu bildirildi (136).

Literatür verilerinden de anlaşıldığı gibi İHK analizler ile MSI testleri arasında yüksek uyumun olduğu, uygun doku takibi ve diğer laboratuvar koşullarının da optimum olması durumunda İHK analiz ile MMR gen ekspresyonlarının sağlıklı olarak değerlendirilebileceği görülmektedir. Biz de çalışmamızda kolorektal karsinom olguları ve potansiyel prekürsör lezyonlar olarak kabul edilen epiteliyal polipoid lezyonlarda (hiperplastik polip, serrated polip ve adenomatöz poliplerde)

MMR gen durumunu İHK analizle değerlendirmeyi, hem İHK analizin kolay uygulanabilir olması hem de ucuz ve hızlı bir yöntem olması nedeniyle gerçekleştirdik. Analizimizde 4 MMR protein ekspresyonunu da tüm KRCa ve polip olgularında değerlendirdik.

Literatürde KRCa için bildirilen MMR ekspresyon kayıp oranları farklılıklar göstermektedir. Chen ve ark. 1238 KRCa olguluk serilerinde, olguların %2,1'inde MSH2, %2,83'ünde MSH6, %3,47'sinde MLH1, %5,09'unda PMS2 ekspresyon kaybı olduğunu, tüm KRCa olgularının %8,1'inde en az bir MMR gen ekspresyon kaybı olduğunu bildirdiler. Ekspresyon kayıplarının %20'si MSH2/MSH6 birlikte kaybı, %41'i MLH1/PMS2 birlikte kaybı şeklinde iken %3'ü MSH6 ve PMS2 ekspresyon kaybı, %1'inin ise dört MMR geninin hepsinin kaybı şeklinde olduğunu rapor ettiler. Ekspresyon kayıplı olguların sırasıyla %5, %11, %1 ve %18'inde ise izole MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 ekspresyon kaybı bildirdiler (137). Lee ve ark. 1603 olguluk KRCa serilerinde olguların %7,4'ünde MMR ekspresyon kaybı görüldüğünü bildirdiler. Ekspresyon kayıplı olguların %61'inde MLH1/PMS2 birlikte kaybı, %15,3'ünde izole PMS2 kaybı, %12,7'sinde MSH2/MSH6 birlikte kaybı, %9,3'ünde izole MSH6 kaybı, %1,7'sinde hem PMS2 hem de MSH6'da ekspresyon kaybı saptadılar (138). Yuan ve ark. ise 296 olguluk KRCa serilerinde olguların %24,3'ünde en azından bir MMR proteininde ekspresyon kaybı görüldüğünü bildirdiler. Tüm olguların ise %17,2'sinde MLH1, %17,6'sında PMS2, %5,1'inde MSH2, %7,1'inde MSH6, %5,1'inde MSH2/MSH6 ve %17,2'sinde MLH1/PMS2 birlikte kaybı olduğunu raporladılar (136). Aminu ve ark. 53 olguluk KRCa serisinde ise olguların %52,8'inde MSH2 ve MLH1'in birinde veya her ikisinde ekspresyon kaybı olduğunu saptadılar. Ekspresyon kaybı saptanan 28 olgunun %46,4'ünün hem MSH2 hem de MLH1 ekspresyon kaybı, %39,3'ünün sadece MSH2 kaybı, %14,3'ünün sadece MLH1 ekspresyon kaybı gösterdiğini bildirdiler (139). Bizim çalışmamızda genel karsinoma grubumuzda olguların %11,8'inde MSH2, %9,6'sında MSH6, %40,9'unda MLH1, %33,9'unda PMS2 ekspresyon kaybı saptandı. Olgularımızda MSH2/MSH6 ekspresyon durumu, %8,8 olguda birlikte kayıp (-/-) şeklinde iken %2,9 olguda (-/+) fenotipi şeklinde idi. MLH1/PMS2 ekspresyon durumu ise karsinoma olgularının %31'inde birlikte kayıp (-/-) şeklinde iken %6,9 olguda (-/+) ve %1,7 olguda (+/-) immüfenotiplerde idi.

Bizim sonuçlarımız değerlendirildiğinde özellikle MLH1 ve PMS2 ekspresyon kayıp oranlarımızın literatüre göre çok yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeni olarak çalışma grubumuzu oluştururken arşivimizdeki olguları rastgele çalışmaya dâhil etmeyerek, genel grubu kendi içinde birbirine yakın sayılarda sağ, sol lokasyonlu ve müsinöz, nonmüsinöz komponentli tümörler olarak gruplamamız ve ayrıca olguların %21,3'ünü meydana getiren neoadjuvan tedavi almış KRCa olgularını dâhil etmemiz bu sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Bunun dışında İHK analiz tekniğimiz, kullanılan primer antikorlar ile doku tespiti ve takibi gibi laboratuvar koşulları da bu sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Gerçekten de tümörü olmayan, başka klinik nedenlerle kolonoskopi yapılmış olguların kolon mukoza biyopsilerinden oluşan KG'de MSH6'da %6,7, MLH1'de %7,1 ve PMS2'de %9,1 oranlarında ekspresyon kaybı mevcut idi. Bu durum, söz konusu grupta klinik olarak bilinmeyen bir MMR gen defektini yansıtıyor olmaktan ziyade öncelikli olarak teknik faktörlerden kaynaklı yalancı bir negatifliği düşündürmelidir.

Çalışmamızda KRCa olguları taraf ve müsinöz komponent durumu ile neoadjuvan tedavi alan olgular şeklinde gruplandırılarak, lokasyon, müsin içeriği, tedavi durumu ve diğer klinikopatolojik verilere göre MMR ekspresyon durumu analiz edildi. Literatürde de benzer şekilde KRCa olgu serileri bulunmaktadır. Literatürde MSI saptanan KRCa olgularının daha sıklıkla sağ kolon yerleşimli olduğu görülmektedir (9, 35, 135, 140). Lanza ve ark. MSI-H saptadıkları 132 olguluk KRCa serisinde MSH2 ve MLH1 ekspresyon kaybının proksimal kolon yerleşimi ile istatistiksel anlamlı ilişkiye sahip olduğunu bildirdiler. MSH2 ve MLH1 ekspresyon kayıplı olguların sırasıyla %64,3 ve %93,4'ünün sağ kolon yerleşimli olduğunu saptadılar (141). Benzer şekilde Yoon ve ark. 2028 olguluk serilerinde sağ kolon yerleşimli tümörlerin sol kolon ve rektum yerleşimlilere göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranlarda (sırasıyla %21, %8 ve %5) MSH2 ve/veya MLH1 ekspresyon kaybı gösterdiğini raporladılar (142). Zumstein ve ark. 486 olguluk serilerinde MMR ekspresyonunda kayıp saptanan tümörlerin %83,6'sının sağ kolon, ekspresyonu korunmuş tümörlerin ise sadece %32'sinin sağ kolon yerleşimli olduğunu bildirdiler (143). Kaur ve ark. 148 olguluk herediter ve sporadik temelde gelişmiş KRCa serilerinde sağ kolon yerleşimli tümörlerin %45,2'sinde, sol kolon yerleşimli tümörlerin ise %11,8'inde MMR proteinlerde anlamlı ekspresyon kaybı

olduğunu saptadılar (144). Lin ve ark. ise 709 olguluk KRCa serilerini MSI testi ile değerlendirdikleri çalışmalarında istatistiksel anlamlı olacak şekilde MSI-H olan tümörlerin %76,7'sinin, MSI-L/MSS tümörlerin ise %34,5'inin proksimal kolon yerleşimli olduğunu rapor ettiler (145). Öhrling ve ark. 1006 olguluk serilerinde proksimal kolon yerleşimli tümörlerin %29'u, distal kolon yerleşimli tümörlerin %8,8'i, rektum yerleşimli olguların ise %5,2'sinde MMR protein ekspresyon kaybı bildirdiler (146). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre MSH2/MSH6, MLH1/PMS2 ve PMS2 ekspresyon kayıplı olgular, istatistiksel anlamlı olacak şekilde, ekspresyonu korunmuş olgulardan daha yüksek oranlarda sağ kolon yerleşimli idi. Çalışmamızda MSH2, MSH6 ve MLH1 ekspresyon kayıplı olgular ise tümör lokasyonu için anlamlı fark göstermemekle birlikte daha yüksek oranlarda sağ kolon yerleşimli olgulardı. Verilerimiz genel olarak literatürle uyumlu idi.

KRCa'larda müsinöz komponent durumunun da literatürde MSI ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (9, 35, 71, 73, 74). Leopoldo ve ark. müsinöz ve nonmüsinöz karakterde 156 KRCa olgusundan oluşan serilerinde MSH2 ve MLH1 ekspresyonunu analiz ettiklerinde müsinöz tümörlerde %36,7, nonmüsinöz tümörlerde ise %20,7 oranında MLH1 ekspresyon kaybı olduğunu, MSH2 ekspresyon kaybının ise müsinöz tümörlerde %15,3, nonmüsinöz tümörlerde ise %9,7 oranında olduğunu ve farkın anlamlı çıktığını raporladılar (94). Wright ve Stewart 430 KRCa olgusundan oluşan çalışmalarında konvansiyonel adenokarsinomların %13,2'si, müsinöz adenokarsinomların %44,8'i, taşlı yüzük hücreli karsinomların %50'si ve medüller karsinomların tamamında MSH2 veya MLH1 ekspresyon kaybı olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldüğünü rapor ettiler (147). Halvarsson ve ark. 227 olguluk KRCa serilerinde, müsinöz adenokarsinomların %47,8'i, müsinöz diferansiyasyonlu tümörlerin %44,3'ü, nonmüsinöz tümörlerin ise %4,9'unda MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptadıklarını ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdiler (148). Chaves ve ark. 76 olguluk serilerinde, MMR ekspresyon kaybı olan olguların %33'ünün, ekspresyonu korunmuş olguların ise %6'sının %50'den fazla müsin içeren tümörler olduğunu saptadılar (149). Park ve ark. 6475 olguluk KRCa serilerinde MSI durumunun müsinöz ve nonmüsinöz tümörler arasında anlamlı fark gösterdiğini, müsinöz tümörlerin %10,2'sinde, nonmüsinöz tümörlerin ise

%3,5'inde MSI-H olduğunu saptadılar (107). Langner ve ark. KRCa serilerinde, istatistiksel anlamlı fark olacak şekilde, müsinöz adenokarsinomların %14'ünde, müsinöz komponentli adenokarsinomların %13'ünde, nonmüsinöz adenokarsinomların ise %2'sinde MMR ekspresyon kaybı saptadıklarını bildiriler (81). Çalışmamızın sonuçları literatürü destekleyecek şekilde karsinoma olgularında (neoadjuvan tedavi alan olgular hariç) müsin komponenti durumuna göre MSH2, MSH6 ve MSH2/MSH6 ekspresyon kayıplarının istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğunu gösterdi. İlgili MMR gen ekspresyon kayıp oranları müsinöz komponentli olgularda (%10-50 arası ve >%50 müsin içeren), nonmüsinöz olgularinkinden daha yüksek idi. İstatistiksel anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen MLH1, PMS2 ve MLH1/PMS2 için de gruplar arasında benzer sonuçlar görüldü. Çalışmamızda karsinoma gruplarına göre MMR ekspresyon durumunu analiz ettiğimizde istatistiksel anlamlı fark görülecek şekilde sağ kolon müsinöz komponentli tümörlerde en yüksek oranda MSH2, MSH6, PMS2 ve MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı izlendiğini saptadık (sırasıyla %35,7 %35,7, %66,7 ve %35,7). Karsinoma gruplarında MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı, istatistiksel anlam görülmemekle birlikte, sağ kolon müsinöz komponentli tümörlerde yine en yüksek orandaydı (%66,7). Buna karşın MLH1 ekspresyon kayıp oranı da (%53,8), yine istatistiksel anlam görülmecek şekilde, neoadjuvan tedavi alan gruptan sonra yine en yüksek oranda sağ kolon müsinöz komponentli tümör grubunda izlendi. Sol kolon lokasyonlu tümörlerimizi kendi içlerinde analiz ettiğimizde, nonmüsinöz olanlarda belirgin derecede düşük oranlarda görülen MMR ekspresyon kayıp oranlarının, müsinöz komponentli olanlarda artış eğiliminde olduğu, ancak istatistiksel anlamlı farkın görülmediği dikkati çekmekteydi. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de KRCa'larda tümörün sağ taraf lokasyonlu olması ve müsinöz komponent içermesi MMR ekspresyon kaybının daha yüksek oranlarda görülmesi ile korele idi.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavinin MMR ekspresyonu üzerine olası etkilerini ortaya koymak için ayrıca neoadjuvan tedavi almış KRCa olgularından oluşan 16 olguluk bir grubumuz daha vardı. Literatürde de benzer şekilde neoadjuvan tedavinin MMR durumu üzerine etkilerini rapor eden araştırma makaleleri mevcut idi. Literatürde neoadjuvan tedavinin KRCa'da MSH6 ekspresyonunu azalttığı ya da tam kaybına neden olduğu yönünde sonuçlar

bildirilmiştir (150-152). Vilkin ve ark. 32 rektal adenokarsinoma olgusunda neoadjuvan tedavi öncesi endoskopik biyopsi ve tedavi sonrası operasyon materyallerinde, ayrıca neoadjuvan tedavi almamış 39 rektosigmoid kanser olgusundan oluşan kontrol grubuna ait tümör dokularında 4 MMR proteinini analiz ettiler. Olguları kalitatif ve kantitatif olarak MMR protein ekspresyonu açısından skorladıklarında, tedavi alan grubun postoperatif tümör dokularında MMR protein ekspresyonunun kantitatif skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük derecede olduğunu bildirdiler. Endoskopik biyopsi materyallerinin ise her iki grupta MMR protein ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bildirildi. Endoskopik biyopsi ve operasyon materyali arasındaki uyumsuzluğun tedavi alan grupta %18,5, kontrol grubunda ise %7,7 olduğunu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı çıktığını raporladılar. Neoadjuvan tedavi alan grupta “*endoskopik biyopsi materyalinde güçlü*” ve “*operasyon materyalinde fokal boyanma*” şeklinde otörlerce tanımlanmış uyumsuzluk PMS2 için %28,1, MSH6 için %12,5, MLH1 için %12,5 ve MSH2 için %6,3 oranlarında saptandığını, kontrol grubunda ise bu uyumsuzlukların aynı sıralama ile %12,8, %7,7, %7,7 ve 0 olduğunu bildirdiler. Çalışmanın sonuçlarına göre otörler özellikle neoadjuvan tedavi alan rektal kanser olgularında MMR protein ekspresyon değerlendirmesinin operasyon materyallerinden ziyade tedavi öncesi alınmış endoskopik biyopsi materyallerinde yapılması gerektiği sonucuna vardılar (153). Bizim çalışmamızdaki neoadjuvan tedavi almış grubun MMR ekspresyon kayıpları gözden geçirildiğinde özellikle MLH1 ve PMS2 genlerindeki ekspresyon kayıpları (sırasıyla; %60 ve %42,9), MSH2 ve MSH6’ya göre (sırasıyla; %13,3 ve %6,2) çok yüksek oranlarda dikkati çekmekteydi. MSH2/MSH6 birlikte ekspresyon kaybı saptanmazken MLH1/PMS2 birlikte ekspresyon kaybı olguların yarısında mevcuttu. Neoadjuvan tedavi almış grubumuzun sonuçları, literatürde ileri sürülen, neoadjuvan tedavinin MMR ekspresyonunda azalmaya ya da kaybolmaya yol açtığı verisi ile uyumlu görünümde idi.

MSI’nın KRCa’larda konvansiyonel klinikopatolojik parametrelerle de ilişkisi yoğun olarak araştırılmış olup bir kısmı ile anlamlı ilişkiler gösterdiği ileri sürülmektedir. Bazı raporlara göre KRCa’larda MSI’nın kadınlarda daha yüksek bir oranda görüldüğü ifade edilmektedir (135, 154, 155). Loughrey ve ark.’nın serisinde,

istatistiksel anlam gösterecek şekilde, MMR ekspresyon kaybı gösteren KRCA olgularının %59,3'ünün, ekspresyonu korunmuşların ise %43'ünün kadın olgular olduğu bildirildi (156). Cheah ve ark. ise istatistiksel anlam ortaya çıkmamakla birlikte MMR ekspresyon kaybının saptandığı tümörlerin kadınlarda daha sık görüldüğünü, ekspresyonu korunmuşlarda ise kadınların daha az bir orana sahip olduğunu bildirdiler (%57,1'e karşın %40,6) (157). Bizim çalışmamızda ise MMR ekspresyon kaybı gösteren tümörler, kadın olgu ağırlıklı değildi. Sadece PMS2 kaybı gösteren tümörlerin, anlamlı olmamakla birlikte, daha büyük oranı (%57,1) kadın olgulardan oluşmaktaydı. Diğer MMR proteinlerinin kayıplarını gösteren tümörlerde de yine erkek olguların oranı daha yüksek ya da kadın olguların oranına eşitti. MLH1/PMS2 birlikte ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde de yine istatistiksel anlam görülmezsizin kadın olguların oranı (%55,6) daha yüksek çıkmaktaydı. Buna karşın cinsiyet temel alınarak MMR ekspresyon kayıplarının oranlarına bakıldığında, tüm MMR proteinlerinde ekspresyon kaybının kadın olgularda, anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksek oranlarda saptandığı görüldü. Ekspresyon kayıp oranları kadın ve erkeklerde sırasıyla MSH2 için %13,8 ve %10,3, MSH6 için %10 ve %9,3, MLH1 için %50 ve %35, PMS2 için %44,4 ve %25,7 idi. Bu durumun açıklaması, sağ kolon lokasyonlu ve müsinöz komponentli KRCA'ların oranının kadınlarda artış göstermesine karşın KRCA'ların totalde erkeklerde daha fazla görülen tümörler olmasıdır. Çalışmamızda sağ kolon yerleşimli ve müsinöz komponentli tümörlerin oranı kadınlarda belirgin artış göstermekle birlikte tüm lokasyonlarda ve müsin durumundan bağımsız olarak erkek baskınlığı söz konusu idi. Bu durum literatürde de büyük ekseriyetle bu şekilde olup KRCA'ların erkeklerde çok daha fazla görülmesi, buna karşın bazı özelliklerin (sağ kolon lokasyonu, müsinöz komponent içerme gibi) kadınlarda sadece oranının artmasıyla açıklanabilir. Serimizdeki MMR ekspresyon kaybının kadın ve erkekler arasındaki farklılığını bu şekilde açıklayabiliriz.

KRCA'ların ilerleyen yaşla daha sık görüldüğü klasik bir bilgi olup çok daha erken yaşlarda ortaya çıkan olgularda herediter durumların önemli payının olduğu kabul edilmektedir (4, 51). Lynch sendromlu olgularda görülen KRCA'lar bununla uyumlu olacak şekilde daha genç yaşlarda (<50 yaş) görülmekle beraber sporadik temelli MSI zemininde gelişenler bundan daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve

olguların tanı aldıkları yaş dilimi olası bir MSI zemini için büyük olasılıkla şüpheyandırmayabilir (34, 140, 154, 158, 159). Ayrıca MLH1 ekspresyon kaybı temelli sporadik KRCa olgularında MLH1 ekspresyon kaybının yaşla arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (34, 154). Ward ve ark. 786 olguluk KRCa serilerinde MSI tümöre sahip olguların ortalama yaşının istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha ileri olduğunu (71,6'ya karşın 68,3) bildirdiler (160). Yoon ve ark. MSS KRCa olgularının, MSI-H olgulardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha ileri yaşta tanı aldıklarını raporladılar (60,2'ye karşın 56,7) ve 50 ve üzeri yaştaki olgularında, 50 yaş altına göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük oranlarda MSI-H saptadıklarını bildirdiler (sırasıyla; %9 ve %16). Aynı çalışmada MSH2 ve MLH1 ekspresyonu korunmuş olguların ortalama yaşının ekspresyon kayıplılardan anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğunu bildirdiler. Elli ve üzeri yaş olgularda da 50 yaş altına göre anlamlı şekilde daha düşük oranlarda MMR ekspresyon kaybı olduğunu saptadılar (sırasıyla %8 ve %14) (142). Benzer bir başka çalışmada, Lamberti ve ark. MSI-H ve MSI-L/MSS olan KRCa olgularında ortalama yaş açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptamadıklarını rapor ettiler (161). Vergouwe ve ark.'nın çalışmasında da MMR ekspresyon kaybının, 50 yaş altı ile 50 yaş ve üzerinde anlamlı bir fark göstermediğini bildirdiler (162). Chai ve ark.'nın çalışmasında MSH2 ekspresyon kayıplı olgularda 60 yaş ve üstü hasta oranı, ekspresyonu korunmuşlardan anlamlı şekilde daha düşük iken (%33'e karşın %67), MLH1 ekspresyonu gösteren olgularda bu durumun, yine anlamlı olacak şekilde, tam tersi söz konusu idi (%88'e karşın %12) (163). Liu ve ark. ise MMR ekspresyonu korunmuş olgularda, 60 ve üzeri yaştaki hastaların oranının, ekspresyonunu kaybetmiş olgularinkinden anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğunu rapor ettiler (%52,1'e karşın %32,5) (164). Çalışmamızda genel karsinoma grubunda, 4 MMR proteininin her birinin ekspresyon durumu ile dimer kompleksi ekspresyon durumları ortalama yaş açısından anlamlı farklılık göstermedi. Ekspresyon kayıplı ve ekspresyonu korunmuş olguların ortalama yaşları birbirlerine oldukça yakındı. Kategorize yaşa göre yapılan analizde de 50 yaş altındaki mevcut olan 4 olgumuzun tamamının 4 MMR protein ekspresyonu da korunmuş idi. Elli ve üzeri yaştaki olgularımızın özellikle MLH1 ve PMS2'de ekspresyon kaybı yüksek oranlarda izlenmekle beraber 50 yaş altında sadece 4 olgu olması nedeniyle yorum yapmak

mümkün olamamaktadır. Buna karşın analizimize 50-59 yaş arası ile 60 ve üzeri yaş kategorilerini de eklediğimizde 50-59 yaş arası olguların 4 MMR protein ekspresyonu ve dimer kompleksi ekspresyonu kayıpları 60 yaş ve üzeri olgularinkinden daha fazla oranlarda görülmesine rağmen MLH1 ekspresyon durumu hariç istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmadı. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de 50-59 arası yaştaki olgularımızda MMR proteinlerinde anlamlı olmamakla birlikte (MLH1 hariç) artmış bir ekspresyon kayıp oranından söz edebiliriz.

Tümör ebatı ile MMR ekspresyon durumu arasında net bir korelasyon bildirilmemekle beraber MSI'nın sağ kolon tümörleri ve müsinöz komponentli tümörlerde daha sık saptanması nedeniyle, MSI'nın daha büyük boyutlu tümörlerde daha yüksek bir sıklıkla görülebileceği düşünülebilir. Literatürü taradığımızda De Jesus-Monge ve ark.'nın 164 olguluk KRCa serisinde MMR ekspresyon kaybı olan tümörlerin çapının daha büyük olduğu (6 cm'ye karşın 4,4 cm) sonucuna ulaşılmış olup farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (165). Kim ve ark. 2649 olguluk serilerinde, tümör çapını kategorize ederek yaptıkları analiz sonucunda, istatistiksel anlam görülecek şekilde MSI-H tümörlerin %72,8'inin, MSI-L/MSS tümörlerin ise %40,9'unun 5 cm ve üzeri boyutta olduğunu rapor ettiler. Aynı çalışmada MSH2, MSH6 ve MLH1 ekspresyon kayıpları gösteren tümörlerin de anlamlı olacak şekilde daha büyük oranda 5 cm ve üzeri çapta oldukları saptandı. En büyük fark MLH1 için dikkati çekti. MLH1 ekspresyon kayıplıların %69,7'si 5 cm ve üzeri boyutta iken ekspresyonu korunmuşlarda bu oran %41,6 idi. MSH2 için bu oranlar sırasıyla %61,5'e karşın %42,3 iken MSH6 için ise %52,2'ye karşın %42,1 idi (166). Benzer başka bir çalışmada Liang ve ark. da 244 olguluk serilerinde MMR ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde anlamlı şekilde daha yüksek bir oranda tümörlerin 5 cm'nin üzerinde çapa sahip olduklarını (%55,7'ye karşın %28,4) saptadılar (167). Zhang ve ark. 113 olguluk KRCa serisinde de diğerlerine benzer şekilde MMR ekspresyon kayıplı olguların anlamlı olacak şekilde daha yüksek bir oranda 5 cm'nin üzerinde tümör çapına sahip olduklarını raporladılar (%62,1'e karşın %35,7) (168). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise 4 MMR geninden sadece MSH6 ekspresyon kaybının anlamlı olacak şekilde artmış tümör boyutu (64,4 mm'ye karşın 47 mm) ile ilişkili olduğu görülürken MSH2 ekspresyon kaybının da artmış tümör boyutu ile ilişkili olduğu (59 mm'ye karşın 46,7 mm) ancak istatistiksel anlamın ortaya

çıkmadığı saptandı. MLH1 ve PMS2 ekspresyon durumlarında ise tümör boyutları birbirine yakın değerlerde idi. MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ekspresyon durumlarında da anlamlı fark görülmemekle beraber MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı gösteren tümörlerin daha büyük boyutlu olduğu görüldü (58,3 mm'ye karşın 46,7 mm). MLH1/PMS2 ekspresyonu korunmuş tümörlerin ise hafif daha büyük boyutlu olduğu izlendi (45,9 mm'ye karşın 44,4 mm). Tümör çapını kategorize ederek değerlendirdiğimizde MSH2/MSH6 ekspresyon kaybının, anlamlı olacak şekilde, 50 mm ve üzeri çap ile ilişkili olduğunu saptadık (%83,3'e karşın %40). MSH2 ve MSH6 ekspresyon kayıpları daha yüksek oranda 50 mm ve üzeri tümör çapı ile ilişkili olmakla birlikte istatistiksel anlam görülmedi. MLH1, PMS2 ve MLH1/PMS2 için ise tersi durum söz konusu idi. Bu 2 MMR proteininin ekspresyonunun korunmuş olduğu olgularda daha yüksek oranda tümörler 50 mm ve üzeri çaptaydı ancak istatistiksel anlam görülmedi.

MSI KRCa'ların ağırlıklı olarak yüksek histolojik derece ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (9, 35, 169, 170). Ward ve ark. KRCa serilerinde, MSI'nın anlamlı şekilde daha büyük oranda diferansiyasyon kaybı ile ilişki olduğunu raporladılar (%47'ye karşın %9,8) (160). Park ve ark. da benzer şekilde MMR ekspresyon kaybı gösteren KRCa'ların anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda kötü diferansiyasyon gösterdiğini bildirdiler (%23'e karşın %10) (171). Öhring ve ark. 1006 olguluk KRCa serilerinde tümörlerin diferansiyasyon derecesi azaldıkça MMR ekspresyon kaybı gösteren olgu oranının anlamlı olacak şekilde arttığını raporladılar (grade 1, 2 ve 3 için MMR ekspresyon kaybı sırasıyla %11,8, %13,9 ve %23,7) (146). Çalışmamızın sonuçları ise literatürden farklılık göstermekte idi. Her 4 MMR protein ekspresyon kaybı iyi diferansiye tümörlerde daha yüksek oranlarda ortaya çıkmaktaydı. Ekspresyonu korunmuş tümörlerin büyük ekseriyeti az diferansiye grupta yer alırken ekspresyon kayıplarında az diferansiye olanların oranı daha yüksek olmakla birlikte iyi diferansiye tümörlerin oranında belirgin artış söz konusuydu. Bu durum çalışmaya dâhil edilen olguların diferansiyasyon özellikleri ile açıklanabileceği gibi histolojik diferansiyasyon derecesinin değerlendirilmesindeki subjektivite ile de ilgili olabilir.

KRCa'larda MSI'nın tümörde taşlı yüzük hücre morfolojisi ile kuvvetli ilişkisi olduğu bildirilmektedir (35, 158, 169, 170). Inamura ve ark. 1336 olguluk

KRCa serilerinde, taşlı yüzük hücre komponentini derecelendirerek yaptıkları analizde, taşlı yüzük hücresi içermeyenlerde %13, %1-50 arası içerenlerde %39 ve %50'den fazla içerenlerde %29 oranında MSI-H saptandığını ve farkın anlamlı olduğunu raporladılar (111). Kaur ve ark. KRCa serilerinde taşlı yüzük hücreli karsinom olgularının %66,7'sinde, konvansiyonel adenokarsinom olgularının ise %15'inde MMR ekspresyon kaybı saptadılar ve farkın anlamlı çıktığını rapor ettiler (144). Çalışmamızda da MLH1 ve MLH1/PMS2 hariç diğer MMR protein ekspresyon kayıpları taşlı yüzük hücre komponenti ile kuvvetli ilişki göstermekteydi. Anlamlı ilişkinin saptanmadığı MMR proteinlerinde de, ekspresyon kaybı durumlarında daha yüksek oranlarda olguların taşlı yüzük hücre komponenti içerdiği görülmekte idi.

KRCa'larda Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyonun MSI durumunun bir özelliği olduğuna sık vurgu yapılmaktadır (9, 35, 169, 170). Wright ve Stewart 430 olguluk serilerinde MMR ekspresyon kaybı olan olguların %57,3'ünde, ekspresyonu korunmuş tümörlerin ise %32'sinde Crohn benzeri reaksiyonun saptandığını ve farkın anlamlı olduğunu bildirdiler (147). Halvarsson ve ark. da 226 olguluk serilerinde Crohn benzeri reaksiyon saptanan olguların %28,7'sinde, bu reaksiyonun izlenmediği olguların da %12'sinde istatistiksel anlamlı olacak şekilde MMR ekspresyon kaybı saptandığını raporladılar (148). Kakar ve ark. da MMR ekspresyon kaybında Crohn benzeri reaksiyonun %66,7'ye karşın %30,7 oranında anlamlı farka sahip olacak şekilde daha yüksek oranda görüldüğünü bildirdiler (172). Bizim çalışmamızda da anlamlı ilişki görülmemekle birlikte MMR ekspresyon kayıplı olgularımızda Crohn benzeri reaksiyonun daha yüksek oranlarda görüldüğünü saptadık.

MSI, erken evre (özellikle evre 2) KRCa'larda daha sık bildirilmekle (8, 9, 61) birlikte T invazyon derinliği açısından ilişkinin daha zayıf olduğunu hatta aksi yönde korelasyonun görüldüğünü ortaya koyan raporlar da mevcuttur. Hatch ve ark. 262 olguluk serilerinde MMR ekspresyon kayıplı ve ekspresyonu korunmuş olguların T1, T2, T3 ve T4 evrelerine dağılım oranlarının, anlamlı fark göstermeyecek şekilde, sırasıyla %3,6'ya karşın %5,6, %32,1'e karşın %18,8, %53,6'ya karşın %64,1 ve %10,7'ye karşın %11,5 olduğunu raporladılar (173). Buckowitz ve ark. da 120 olguluk KRCa serilerinde MSI-H ve MSS olguların

T1'den T4'e dağılım oranlarının istatistiksel anlamlı fark olmaksızın, %2,1'e karşın %9,6, %4,3'e karşın %15,1, %74,5'e karşın %56,2, %19,1'e karşın %19,2 olduğunu bildirdiler (174). Kim ve ark. ise 2649 olguluk serilerinde, MSI-H durumunun daha ileri T evresi ile ilişkili olduğunu, MSI-H tümörlerin %83,4'ünün, MSI-L/MSS tümörlerin ise %74,9'unun T3/T4 evrede saptandığını ve farkın anlamlı çıktığını bildirdiler (166). Kang ve ark. 603 olguluk KRCa serilerinde istatistiksel anlamlı olacak şekilde, MSI-H tümörlerin daha erken tümör evresine karşın daha ileri T evresi ile ilişkili olduğunu rapor ettiler. MSI-H tümörlerin %89,3'ünü, MSI-L/MSS tümörlerin ise %74'ünü T3/T4 evrede saptadılar (175). Çalışmamızda MMR ekspresyon kaybı gösteren olguların hemen tamamı istatistiksel anlam görülmemekle birlikte T3/T4 evrelerde kümüle olmaktaydı. İstatistiksel anlamlı olmamasına rağmen sonuçlarımız, Kim ve ark. ile Kang ve ark.'nın çalışmalarının sonuçlarına benzer idi. Çalışmamızda ayrıca T1 ve T2'deki olguların da hemen tamamı MMR protein ekspresyonu korunmuş olgulardı, fakat serimizde T1 ve T2 kategorilerindeki olgu sayıları oldukça sınırlı idi.

KRCa'larda MSI daha az oranda bölgesel lenf düğümü metastazı saptanması ile ilişkilendirilmektedir (140, 154, 159). Kim ve ark. 2649 olguluk serilerinde, MSI-H durumunda lenf düğümü metastazı saptanma oranının anlamlı şekilde düşük olduğunu (%29,8'e karşın %48,8) buna karşın MMR ekspresyon analizinde MLH1 hariç diğer analiz edilen MMR proteinlerinin ekspresyon kayıplarında lenf düğümü metastazı saptanma oranı azalmakla birlikte, farkın MLH1 hariç, anlamlı olmadığını bildirdiler. MLH1 ekspresyon kaybı gösteren tümörlerin %33,3'ünde lenf düğümü metastazı mevcut iken ekspresyonu korunmuş olgularda bu oran %48,3 idi (166). Guo ve ark. 1834 olguluk serilerinde metastatik lenf düğümü saptanmayan olguların %8,4'üne karşılık metastatik lenf düğümlü olguların %3,5'inde MMR ekspresyon kaybı saptandığını ve farkın anlamlı olduğunu bildirdiler (83). Yoon ve ark. da 2028 olguluk KRCa serilerinde lenf düğümü metastazı saptanmayan olguların %13'ünde, saptanan olguların ise %7'sinde MMR ekspresyon kaybı görüldüğünü ve farkın anlamlı olduğunu bildirdiler (142). Bizim çalışmamızda da, tüm MMR proteinleri için ekspresyon kaybı durumunda, metastatik lenf düğümlü olguların oranı azalmaktaydı, ancak fark anlamlı değildi. Verilerimiz literatür ile uyumlu görünümdeydi.

LVİ ve PNI için KRCA'larda MSI durumunun ne yönde etkili olduğu konusunda yeterince veri bulunmamakla birlikte bazı serilerde LVİ ve PNI'nin analiz edildiği görülmüştür. Guo ve ark. serilerinde LVİ izlenmeyen tümörlerin %6,3'üne karşılık LVİ saptanan tümörlerin %4,3'ünde, anlamlı olmamakla birlikte, MMR ekspresyon kaybı olduğunu raporladılar (83). Liang ve ark. da serilerinde MMR ekspresyon kaybının, yine anlam görülmemekle birlikte, daha az oranda LVİ saptanması (%31,1'e karşın %40,4) ile ilişkili olduğunu raporladılar (167). Ishaque ve ark. da anlamlı korelasyon saptamamakla birlikte MMR ekspresyon kaybı olan tümörlerin %19,1'inde, ekspresyonu korunmuş tümörlerin ise %23,5'inde LVİ görüldüğünü raporladılar (176). Bizim çalışmamızda da MMR ekspresyon kaybı durumunda daha az oranlarda LVİ saptanmıştı ve fark anlamlı değildi.

Guo ve ark PNI ile MMR ekspresyon durumu arasında ise anlamlı korelasyon saptadılar. PNI saptanmayan tümörlerin %6,8'ine karşın PNI gösteren tümörlerin %3,5'inde MMR protein ekspresyon kaybı olduğunu bildirdiler (83). Wright ve Stewart ise MMR ekspresyon kaybı olan tümörlerin, anlamlı fark gösterecek şekilde, %10,1'ine karşın ekspresyonu korunmuş tümörlerin %31,4'ünde PNI saptadıklarını bildirdiler (147). Bizim çalışmamızda da MMR ekspresyon kaybı gösteren olguların, anlamlı fark görülmeksizin, daha düşük oranlarda PNI gösterdiği dikkati çekmekteydi.

Literatürde KRCA'larda MSI ile cerrahi sınır durumu arasında olası ilişkileri analiz eden bir makaleye rastlamadık. Çalışmamızın sonuçlarına göre MMR ekspresyon kaybı ile CS durumu arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı gösteren olgularımızda ya CS pozitifliği izlenmedi ya da ekspresyonu korunmuş olgular, anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksek oranlarda CS pozitifliği göstermekteydi.

MSI-H olan KRCA'ların yukarıda belirtilen klinikopatolojik parametrelerden bazıları ile daha yüksek oranlarda anlamlı korelasyonlara sahip olduğu ve bu klinikopatolojik özelliklerin analizi temelinde olguların MSI analizleri için daha doğru bir şekilde yönlendirilebileceği bildirilmiştir. MSI-H olan KRCA'ların daha sıklıkla sağ kolon yerleşimli ve müsinöz komponentli, taşlı yüzük hücre komponentli, medüller histolojili, yüksek histolojik diferansiyasyonlu, tümörü infiltrate eden lenfositler içeren ve Crohn benzeri fibroinflamatuvar reaksiyon gösteren

tümörler oldukları ileri sürülmüştür (9, 35). Bu histopatolojik özelliklerin MSI ve/veya MMR protein ekspresyon kaybı ile karşılaştırmalı yapılan analizlerinde Lynch sendromu tayini için moleküler testlere olgu seçiminde faydalı olacağı ve bu sayede daha hızlı ve çok daha az maliyetli olarak herediter MSI-H durumlarının saptanabileceği ileri sürülmüştür. Bazı makalelerde aile öyküsüne göre histolojik özelliklerin daha yüksek bir doğrulukla olguları moleküler testlere yönlendirdiği bildirilmiştir. Jenkins ve ark. tümörü infiltrate eden lenfositler, müsinöz histoloji, kötü diferansiyasyon, Crohn benzeri reaksiyon, proksimal kolon lokasyonu ve yaşı 50'den küçük olmasının MSI-H'nin güçlü, bağımsız prediktörleri olduğunu bildirdiler (177). Truta ve ark. da benzer şekilde, medüller gelişim paterni, müsinöz histoloji, taşlı yüzük hücre komponenti, Crohn benzeri reaksiyon ve tümörü infiltrate eden lenfositlerden oluşan MSI-H ile ilişkili olarak tanımladıkları histolojik özelliklerden bir ya da birkaçının izlendiği olgularının daha genç hastalar olduklarını (<50 yaş), daha yüksek oranda aile hikâyesine sahip olduklarını ve erken evrede tanı aldıklarını raporladılar. MSI-H ile ilişkilendirilen histolojinin sensitivitesinin %92, spesifitesinin ise %67, pozitif prediktif değerinin %44, buna karşın negatif prediktif değerinin ise %97 olduğunu bildirdiler. Truta ve ark. MSI-H ile ilişkili tümör histolojisinin, revize Bethesda kriterlerini karşılayan hastalarda %60'a yakın MSI test yükünü azalttığını ileri sürdüler (178). Truta ve ark. tanı anındaki yaş ve histoloji ile hemen tüm MSI-H KRCa'ların saptanabileceğini, 60 yaşından önce tanı alanların arasında da Lynch sendromlu olguların hemen hepsinin olacağını ve bu sayede yaş ve tümör histolojisi gibi kolaylıkla ulaşılabilen bu parametreler ile Lynch sendromlu olguların dianozlarında büyük düzelme sağlanacağını bildirdiler. Bununla beraber bazı Lynch sendromu ilişkili tümörler MSI-H karakterli olmayıp MSI testi bu nedenle hala etkin bir test olmaya devam edecektir. Aile hikâyesi de önemini korumaktadır. Pozitif aile hikâyesi Lynch sendromunu kuvvetle destekleyen bir parametredir. Ayrıca aile hikâyesi özellikle KRCa'lı yaşlı hastalar arasında Lynch sendromunu saptamada temeldir. Çünkü yaşlı hastaların MSI-H ile uyumlu tümör histolojisi, Lynch sendromundan ziyade büyük ekseriyetle sporadik temelli MSI-H kaynaklıdır (178). Bizim çalışmamızda da MMR ekspresyon kaybının MSI-H ilişkili olduğu ileri sürülen histolojik özellikler ile ekseriyetle ilişkili olduğu dikkati çekti. Çalışmamızda olgularımızın ortalama yaşı ile MMR ekspresyon kaybı arasında

anlamli ilişki görülmezken 50-59 yaş arasındaki olgularda MLH1 ekspresyon kaybının anlamli şekilde daha yüksek oranda görüldüğü izlendi. Sağ kolon lokasyonu PMS2, MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ekspresyon kayıpları ile anlamli ilişkiliydi. Histolojik diferansiyasyon derecesi ise literatürün aksine MMR ekspresyon kaybı durumunda ekspresyonu korunmuşlara kıyasla daha yüksek oranlarda olgularda düşük dereceli idi. PMS2 ve MLH1/PMS2 kayıplı tümörler anlamli şekilde daha düşük gradeli olarak izlendi. Müsin komponentli ve taşlı yüzük h creti komponentli tümörler MSH2, MSH6 ve MSH2/MSH6 ekspresyon kayıpları ile anlamli ilişkiliydi. Crohn benzeri reaksiyon hiçbir MMR protein ekspresyon kaybı ile ilişkili olmamakla beraber MMR ekspresyon kayıplı olgularda Crohn benzeri reaksiyon daha yüksek oranda izlendi.

KRCa'nın prekürsör lezyonlarında da MSI saptanmakla birlikte prekürsör lezyonlardaki MSI durumu karsinomlardaki kadar iyi bilinmemektedir (11). Ancak serrated neoplazi yolağında MLH1 promoter metilasyonunun, çoğu SSL-D'lerin (%75) gelişiminde önemli bir basamak olduğu bilinmektedir (10). MMR mutasyon taşıyıcılarında gelişen adenomların %50-80'inde MMR protein ekspresyon kaybı saptandığı bildirilmektedir. Bu durum Lynch sendromu taramasında prekürsör lezyonların da analiz edilebileceğini düşündürtmektedir. Bununla birlikte sporadik adenomatöz poliplerde MMR ekspresyon kayıpları düşük oranlarda (<%2) bildirilmiştir (179).

Hereditör KRCa sendromu olan Lynch sendromu tanısında yönlendirici olabilecek aile öyküsü bilgisinin sıklıkla eksik olması ve diffüz polipozis gibi karakteristik klinik tablosunun olmaması nedeniyle zorluklar yaşanabilmektedir. Lynch sendromunda polip sayısının genel popülasyona benzer olduğu fakat poliplerin daha genç hastalarda, proksimal kolonda, daha büyük boyutta ve villöz konfigürasyona ya da yüksek dereceli displazi gelişimine daha yatkın olduğu ve Lynch sendromunda invaziv kansere progresyonun hızlı olduğu (3 yıldan az) bildirilmiştir (180). Lynch sendromlu hastaların normal kolon mukozasında 1 cm²'de yaklaşık 1 kriptte MMR eksikliği (hastanın tüm kolonunda yaklaşık 10.000 kriptte) olduğu belirtilmektedir. Bu kriptler CTNNB1 ( -katenini kodlar) mutasyonları ile hızlıca flat görünümdeki invaziv lezyonlara ilerleyebilmektedir. Lynch sendromlu hastalarda adenomlardan da KRCa gelişebilir. Bazı flat lezyonlarda da sekonder APC

mutasyonları gelişebilir ve böylece adenomatöz ve polipoid morfolojiye sahip olabilirler. Lynch sendromunda KRCA gelişiminde en az üç yolak tanımlanmıştır (35). Bunlar;

- MMR defektif kriptler, CTNNB1'deki mutasyonlar yoluyla flat kanserlere ilerleme riski olan flat lezyonlara dönüşebilirler.
- Bu flat lezyonlarda da sekonder APC mutasyonları meydana gelerek adenomatöz ve polipoid lezyonlara dönüşebilirler.
- Lynch sendromlu hastalarda, normal popülasyonda olduğu gibi primer APC mutasyonları ile adenomlar meydana gelebilir ve bunlar, progresyonları boyunca sekonder olarak MMR eksikliği edinebilir (35).

Lynch sendromu ile ilişkili poliplerde MSI durumunu araştıran çalışmalardan biri olan Pino ve ark.'nın çalışmasında MSH2, MSH6 veya MLH1 genlerinden birinde germline mutasyonu olduğu bilinen 15 olgunun kolorektal adenomlarında MSI durumu PZR ve immünohistokimya yöntemleri ile değerlendirildi. MLH1 germline mutasyonu 6 hastada (30 adenom), MSH2 germline mutasyonu 7 hastada (11 adenom), MSH6 germline mutasyonu ise 2 hastada (3 adenom) saptanmış olup toplam 44 adenomun 39'u tubüler adenom, 2'si villöz adenom 3'ü mikst adenom (tubüler adenom-hiperplastik polip) histolojisinde idi. Kırk adenoma uygulanan MSI testi sonuçlarına göre 23 adenomda (%58) MSI-H veya MSI-L saptandı. Bunların 21'i MSI-H karakterinde idi. MSI-H olanların 14'ü MLH1, 7'si MSH2 germline mutasyonu olan hastalardı. MLH1 germline mutasyonlu 1 hastaya ait 2 adenomun ise MSI-L olduğu saptandı. Kırk adenomdan 17'sinin (MSH6 germline mutasyonu olan hastalara ait tüm adenomlar dâhil) MSS olduğu tespit edildi. Aynı çalışmada 44 adenoma uygulanan İHK analizde adenomların %70'inde (31 adenom) MMR protein ekspresyon kaybı olduğu saptandı. Otuzbir adenomdan 24'ü MLH1, 7'si MSH2 germline mutasyonlu olgular idi. MSH6 germline mutasyonlu hastalara ait 3 adenomda ise MMR protein ekspresyon kaybı görülmedi. MLH1 germline mutasyonlu hastalara ait 30 adenomun 24'ünde (%80) MLH1 ekspresyon kaybı, MSH2 germline mutasyonlu hastalara ait 11 adenomun ise 7'sinde (%64) MSH2 ekspresyon kaybı saptandı. MLH1 germline mutasyonlu aynı hastaya ait 3 mikst polibin (tubüler adenom-hiperplastik polip) 2'sinin MSI göstermediği ve tamamında hiperplastik epitelin MLH1 ekspresyonunun korunduğu bildirildi. Ayrıca MSH2

germline mutasyonlu hastalara ait 2 pür hiperplastik polibin her ikisinde de MSH2 ekspresyonunun korunmuş olduğu ve bunların MSS özelikte olduğu raporlandı. Bu çalışmaya göre Lynch sendromu ilişkili adenomlarda MMR gen defektini belirlemede MSI testinin sensitivitesi %53 idi. MSI testi ve İHK analiz kombine edildiğinde ise Lynch sendromunu belirlemedeki sensitivitenin %73'e çıktığı görüldü. Tek başına İHK analizin sensitivitesinin ise %67 olduğu ve bu değer, her iki testin kombine kullanımı ile elde edilen sensitivite oranına yakın olduğu belirtildi. Buna karşın MSI saptanmayan ve MMR ekspresyon kaybı görülmeyen adenomlara sahip olgularda Lynch sendromunun dışlanamayacağını, böyle olgularda klinik bulguların desteklemesi halinde Lynch sendromunun halen olasılık dâhilinde olduğunu ileri sürdüler. Bu sayede henüz invaziv kanser gelişmemiş Lynch sendromlu hastaların dâhi doğru yönetilmesinin mümkün olabileceği sonucuna vardılar (180). Yurgelun ve ark. çalışmalarında germline MMR gen mutasyonu saptanmış 34 hastanın 62 kolorektal polibini (37'si adenomatöz polip, 23'ü hiperplastik polip ve 2'si sesil serrated polip) MSI testi ile analiz ettiler. Adenomatöz poliplerin %41'i, hiperplastik poliplerin %4'ü, sesil serrated poliplerin ise %50'sinin MSI-H özellikte olduğunu saptadılar. Aynı çalışmada 62 polibin 59'unda (36'sı adenomatöz polip, 21'i hiperplastik polip ve 2'si sesil serrated polip) 4 MMR proteini ekspresyonunu da analiz ettiler. Adenomatöz poliplerin %50'sinde MMR ekspresyon kaybı saptanırken diğer tipteki poliplerin hiçbirinde MMR protein ekspresyon kaybı görülmediğini raporladılar (181). Molaei ve ark. sporadik kolorektal polibi olan 400 hastaya ait 400 polipektomi materyalinde İHK analiz ile 4 MMR proteinini analiz ettikleri çalışmalarında poliplerin %4,5'inde MSH2, %3'ünde MSH6, %6,8'inde MLH1 ve %4,8'inde PMS2 ekspresyon kaybı saptadıklarını bildirdiler. Dört yüz polibin 385'inin (%96,2) adenomatöz polip, 15'inin (%3,8) serrated adenom morfolojisinde olduğu çalışmada adenomatöz polip ve serrated adenomlarda MLH1 ve PMS2 ekspresyon durumlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini ve serrated adenomlarda ekspresyon kaybının daha fazla olduğunu rapor ettiler. Adenomatöz polip ve serrated adenomlarda MSH2 ve MSH6 ekspresyon durumunun ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini bildirdiler. Üç yüz seksen beş adenomatöz polibin 17'sinde MSH2, 12'sinde MSH6, 22'sinde MLH1, 15'inde PMS2 ekspresyon kaybı, 15 serrated adenomun 1'inde

MSH2, 5'inde MLH1, 4'ünde PMS2 ekspresyon kaybı saptadıklarını, serrated adenomların hiçbirinde MSH6 ekspresyon kaybı saptamadıklarını belirttiler (182). Zhu ve ark. ise 508 olguya ait 508 kolorektal adenomu 4 MMR proteinini ekspresyon durumu için inceledikleri çalışmalarında adenomların %1,2'sinde (6 olgu) MMR protein ekspresyon kaybı saptadılar. Bu altı olguda izlenen ekspresyonları kaybolmuş MMR proteinlerinin poliplere göre dağılımı şöyleydi; MSH2/MSH6 ekspresyon kaybı gösteren 2 olgunun biri şiddetli displazili tubülovillöz adenom iken diğeri hafif displazili tübüler adenomdu. MLH1/PMS2 ekspresyon kaybı gösteren olgu ise şiddetli displazili tübüler adenomdu. MSH2 kaybı gösteren 3 olgunun 2'si hafif displazili tübüler adenom iken diğeri malign transformasyonu tübüler adenomdu (179). Adamkov ve ark. 113 KRCa ve 51 kolon polibinde 4 MMR protein ekspresyonunu analiz ettikleri çalışmalarında KRCa'ların %0,9'unda MSH2, %2,7'sinde MSH6, %11,5'inde MLH1 ve %8,8'inde PMS2 ekspresyon kaybı saptadıklarını fakat 51 polibin hiçbirinde hiçbir MMR proteininde ekspresyon kaybı görmediklerini rapor ettiler (183). Yılmaz ve ark. 50 kolorektal adenomatöz polip, 25 konvansiyonel adenokarsinom, 10 müsinöz komponentli adenokarsinom, 14 müsinöz adenokarsinom ve 3 taşlı yüzük hücreli karsinomda MSH2, MLH1 ekspresyonlarını analiz ettikleri çalışmalarında KRCa'ların %3,8'inde MSH2, %25'inde MLH1 ekspresyon kaybı saptadıklarını bildirdiler. Müsinöz komponentli adenokarsinomların %20'sinde MSH2 ekspresyon kaybı tespit ettiklerini fakat diğer karsinoma gruplarının hiçbirinde MSH2 ekspresyon kaybı görmediklerini rapor ettiler. Konvansiyonel adenokarsinomların %4'ünde, müsinöz komponentli adenokarsinomların %30'unda, müsinöz adenokarsinomların %50'sinde, taşlı yüzük hücreli karsinomların ise %66,7'sinde MLH1 ekspresyon kaybı saptadılar. Adenomatöz poliplerin ise tamamında MSH2 ve MLH1 ekspresyonunun korunmuş olduğunu bildirdiler (184). Bastera ve ark. ise 187 şiddetli displazili adenomatöz polipte 4 MMR proteininin ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında poliplerin %5,35'inde MMR ekspresyon kaybı saptadıklarını raporladılar. Ekspresyonları kaybolmuş MMR proteinlerinin dağılımı şöyleydi; MSH2/MSH6 ekspresyon kaybını 1 olguda, MSH6 ekspresyon kaybını 1 olguda, MLH1/PMS2 ekspresyon kaybını 6 olguda ve PMS2 ekspresyon kaybını ise 2 olguda tespit ettiler (185).

KRCa'lar ile kolorektal poliplerde MMR protein ekspresyonlarını değerlendirmede sorunlarla karşılaşılabilir. En önemli sorun total ekspresyon kaybının gerçek bir kayıp olup olmadığıdır. Birçok teknik faktör, ekspresyonda total kayba neden olabilmektedir. Doku tespiti, takibi, soğuk iskemi gibi faktörlerin yanında kullanılan primer antikoru klonu, antijen geri kazanma işlemi gibi faktörler de burada önemli rol oynamaktadır. Literatürde özellikle PMS2 primer antikoru ile ilgili optimum sonuca ulaşmak için özel koşulların sağlanması gerektiği, doku örneklerinin uzun fiksasyon süresi ve çok eski yıllara ait olguların parafin bloklarının kullanılması gibi faktörlerin PMS2 ekspresyonunu ideal olarak değerlendirmede sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (186).

Bizim çalışmamızda da 4 MMR proteininin ekspresyonları tüm polip ve karsinoma alt gruplarında değerlendirmesi yapılarak gruplar arasında sonuçlar karşılaştırıldı. Buna göre MSH2 ve MSH6 ekspresyon kayıpları neredeyse birebir aynı olacak şekilde sağ kolon müsinöz komponentli tümörlerde en büyük oranda izlenirken, sol kolon müsinöz komponentli tümörlerde de, sağ kolonunkinden çok daha düşük kalmakla beraber, nonmüsinöz tümörlerden dikkati çeker bir fark gösterecek şekilde yüksek oranlarda olduğu görüldü. MSH2 ve MSH6'daki kayıp oranları polipler içerisinde serrated adenomlarda ve şiddetli displazili adenomatöz poliplerde de artmış oranlarda izlendi. Bu sonuçlar literatür verileri ile paralellik göstermekte olup MSI yolağından gelişen özellikle sağ kolon yerleşimli müsinöz komponentli tümörlerin bir kısmı için prekürsör lezyon olabileceği ileri sürülen şiddetli displazili konvansiyonel adenomların rolüne işaret edebilir niteliktedir (187). MLH1 ve PMS2 ekspresyon kayıplarımız ise literatüre göre belirgin derecede yüksek kalmaktaydı ve teknik nedenli faktörlerin burada rol alabileceğini daha önceden de ileri sürmüştük. Yine de karsinoma gruplarında özellikle sağ kolon yerleşimlilerde, poliplere göre daha yüksek ekspresyon kayıpları söz konusu idi. Polipler içerisinde MLH1 ve PMS2 ekspresyon kayıpları şiddetli displazili konvansiyonel adenomlarda izlenirken serrated adenomlarda MLH1 kaybına rağmen PMS2 kaybının izlenmemesi teknik sorun nedenli olarak yorumlanabilir. Serrated adenomlarda MLH1 ekspresyon kaybı saptamamız literatürde belirtildiği gibi displazili sesil serrated adenomların önemli bir kısmında MLH1 promoter metilasyonu geliştiği verisi (10) ile uyumlu olabilir. Kontrol grubumuzda da MSH2 hariç diğer 3 MMR

proteininin yaklaşık oranlarda ekspresyon kayıplarının saptanmış olması teknik nedenli sorunlarımızın olduğuna kuvvetli bir kanıt olarak görünmektedir. Bununla beraber literatürde de belirtildiği gibi MSI durumunu bilmediğimiz tümör dışı sebeplerle kolon mukozası örneklenmiş olguların kontrol grubumuza dâhil edilmiş olması olasılığı ekarte edilemez (188). Serimizin MLH1 ve PMS2 ekspresyon sonuçlarını yorumlamada, MSH2 ve MSH6 ekspresyon sonuçlarımızı yorumlamaya göre yukarıda bahsedilen teknik nedenlere bağlı olarak daha kısıtlı kalmaktaydık. Bununla beraber MSH2 ve MSH6'nın aksine MLH1 ve PMS2 ekspresyon kayıplarını hiperplastik polip ve hafif displazili konvansiyonel adenom gibi daha az riskli kabul edilen prekürsör lezyon aşamalarında da izlemiş olmamız MLH1 ve PMS2'nin MSH2 ve MSH6'ya göre kolorektal karsinogenezde daha erken aşamalarda olası bir rolüne işaret ediyor olabilir.

Sonuç olarak kendi KRCA serimizde analiz ettiğimiz MMR protein ekspresyonunun KRCA olguları içinde farklı klinikopatolojik parametreler temelinde değişiklikler gösterdiği anlaşıldı. Lokasyon, boyut, yaş, histolojik diferansiyasyon derecesi, müsin içeriği ve taşlı yüzük hücre komponenti MMR ekspresyon kaybı ile anlamlı ilişkiler gösteren klinikopatolojik parametrelerdi. Histolojik diferansiyasyon derecesi literatürde ileri sürülen korelasyonun aksi yönündeydi. Crohn benzeri reaksiyonun MMR ekspresyon kaybı ile anlamlı ilişkisi, literatürün aksine bizim serimizde ortaya çıkmadı. MSI-H ile ilişkilendirilen tümöre ait histopatolojik özelliklerin bizim serimiz için de ekseriyetle geçerli olduğu görüldü. Serimizde hem KRCA olgularında hem de hiperplastik polip, serrated adenoma ve konvansiyonel adenoma olgularında MMR ekspresyon kayıp oranları literatüre göre daha yüksek oranlarda izlendi. Daha yüksek olan MMR ekspresyon kayıp oranlarımızı teknik nedenli olarak yorumluyoruz. Kontrol grubumuzda da izlenen MMR ekspresyon kaybı bunun en güçlü kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır. Teknik nedenler içerisinde de kullanılan primer antikor ve immünohistokimya tekniği sorgulanabilir faktörler olmakla beraber tespit işlemi başta olmak üzere doku takip işleminin başlıca rol oynayan faktör olması daha olası bir durum olarak düşünülmelidir. Günümüzde yaygınlaşan prognostik ve terapotik faktörlerin tümör dokularında analizleri temelindeki tayini gittikçe daha da önem kazanacak ve medikal onkoloji rutininde vazgeçilmez analizler haline gelecektir. Bu nedenle

histopatoloji, immünohistokimya, in-situ hibridizasyon ve daha ileri moleküler analizler gibi dokular üzerinde gerçekleştirilen tetkiklerde öncelikle doku tespiti ve takip işlemlerinin optimum düzeyde standardize edilmesi, ileri teknoloji temelli prognostik ve terapotik faktörlerin daha yüksek bir doğrulukla yorumlanmasını sağlayacaktır.



6.SONUÇLAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 75 KRCa ve 80 kolorektal polip olgusunda MMR protein ekspresyon durumunu analiz ettiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık;

- KRCa grubumuzda E/K oranı 1,5 idi.
- Sağ taraf ve müsinöz komponentli tümörlerde kadın olguların oranı anlam görülmemekle birlikte artmaktaydı ($p>0,05$).
- KRCa olgularının ortalama yaşı 65,1, yaş aralığı 36-94 idi.
- Ortalama yaş, sağ kolon yerleşimli tümör olgularında (69,6) sol kolon yerleşimlilerden (61,9) daha büyük idi ($p<0,05$).
- En yüksek ortalama yaş sağ kolon lokasyonlu nonmüsinöz (71,2), en düşük ortalama yaş sol kolon lokasyonlu nonmüsinöz olgularda (58,5) izlendi ($p<0,05$).
- KRCa olgularının %5,3'ü 50 yaş altında, %24'ü 50-59 yaş arasında, %70,7'si 60 ve üzeri yaşta idi.
- KRCa olgularının çoğunluğu (%58,7) sol kolon yerleşimliydi.
- KRCa olgularının ortalama tümör çapı 49,1 mm idi. Tümör boyut aralığı 20-130 mm arasındaydı.
- En büyük ortalama tümör çapı sağ kolon müsinöz komponentli tümörlerde (63,3 mm) izlenirken en küçük ortalama çap neoadjuvan tedavi alan grupta (34,4 mm) görüldü ($p<0,001$).
- KRCa olgularında tümör çapı <50 mm olan olguların oranı %53,3 iken çapı ≥ 50 mm olan olguların oranı %46,7 idi.
- Müsinöz tümör gruplarında tümör çapı ≥ 50 mm olan olguların oranı anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,001$).
- İkili grade sistemi temel alındığında KRCa olgularımızın %83,1'inde tümör histolojik diferansiyasyon derecesi yüksekti.
- Yüksek diferansiyasyon dereceli tümörler ağırlıklı olarak sol taraf lokasyonluydu (%93,1'e karşın %73,3) ($p<0,05$).
- Tümörlerin ekstrasellüler müsin komponenti arttıkça iyi diferansiye olmaya eğilimin arttığı görüldü ($p<0,05$).

- Düşük diferansiyasyon dereceli KRCa'larda Crohn benzeri reaksiyon anlamlı şekilde daha fazla oranda izlendi ($p<0,05$).
- Ekstrasellüler mûsin depozisyonu oranı artışı daha büyük ortalama tümör çapı ile ilişkiliydi ($p=0,001$).
- KRCa olgularımızın %13,6'sı taşlı yüzük hücre komponenti içermekteydi.
- Taşlı yüzük hücre komponenti en yüksek oranda (%40) sağ kolon mûsinöz komponentli tümör grubunda görüldü ($p<0,05$).
- KRCa olgularının %42,4'ünde Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon izlendi.
- Crohn benzeri reaksiyon sağ kolon lokasyonlu KRCa olgularında daha yüksek oranda (%56,7) izlendi ($p<0,05$).
- Genel KRCa grubumuzda T1, T2, T3 ve T4 olgu oranları sırasıyla %1,3, %10,7, %52 ve %36 idi.
- Genel KRCa grubunda T evresi arttıkça histolojik diferansiyasyon azalmaktaydı ($p<0,05$).
- LVİ %25,3 olguda saptandı.
- LVİ görülme oranı T evresi yükseldikçe artmaktaydı ($p<0,05$).
- PNİ %34,7 olguda saptandı.
- PNİ görülme oranı T evresi yükseldikçe artmaktaydı ($p<0,001$).
- Lenf düğümü metastazı görülme oranı T evresi yükseldikçe artmaktaydı ($p<0,05$).
- CS pozitifliği %5,3 olguda saptandı.
- Metastatik bölgesel lenf düğümü KRCa olgularının %52'sinde saptandı.
- Genel KRCa grubunda;
 - MSH2 ekspresyon kaybı %11,8 oranında saptandı.
 - MSH6 ekspresyon kaybı %9,6 oranında saptandı.
 - MLH1 ekspresyon kaybı %40,9 oranında saptandı.
 - PMS2 ekspresyon kaybı %33,9 oranında saptandı.
 - MSH2/MSH6 birlikte ekspresyon kaybı %8,8 oranında saptandı.
 - MLH1/PMS2 birlikte ekspresyon kaybı %31 oranında saptandı.
- MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ekspresyon kayıpları KRCa'larda sağ tarafta yerleşim ile ilişkiliydi ($p<0,05$).

- MSH2 ve MSH6 ekspresyon kayıpları tümörlerde ekstrasellüler mûsin artışı ile korele idi ($p<0,05$).
- MSH2, MSH6, PMS2 ve MSH2/MSH6 ekspresyon kayıp oranları sağ kolon mûsinöz komponentli tümörlerde daha yüksekti ($p<0,05$).
- MLH1 ekspresyon kayıplı olguların oranı neoadjuvan tedavi alan grupta daha yüksekti ($p>0,05$).
- MLH1/PMS2 ekspresyon kayıplı olguların oranı sağ kolon mûsinöz komponentli tümörlerde daha yüksekti ($p>0,05$).
- MMR ekspresyon kaybının ortalama yaş ile ilişkisi görülmedi.
- MSH6 ekspresyon kaybı olan tümörlerin ortalama çapı daha büyüktü ($p<0,05$).
- MSH2/MSH6 ekspresyon kayıplı olgularda ≥ 50 mm çapa sahip tümörlerin oranı daha yüksekti ($p<0,05$).
- PMS2 ve MLH1/PMS2 kayıplı olguların tümörleri iyi diferansiye olmaya eğilimliydi ($p<0,05$).
- MLH1 hariç diğer MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı görülmesi tümörde taşlı yüzük hücre komponenti görülmesi ile ilişkiliydi ($p<0,05$).
- MMR protein ekspresyon kaybı gösteren tümörlerde Crohn benzeri reaksiyon, anlamlı olmamakla beraber daha sık görüldü ($p>0,05$).
- MMR ekspresyon kayıplı tümörler, anlamlı olmamakla beraber, ileri T evrelerinde kümüle olmaktaydı ($p>0,05$).
- MMR ekspresyon kayıplı tümörlerde, anlamlı olmamakla beraber, LVI, PNI ve metastatik lenf düğümü saptanma oranları, daha düşük seviyelerdeydi ($p>0,05$).
- MMR ekspresyon kaybı ile CS durumu arasında bir korelasyon saptanmadı.
- MSH2 kaybı polipler içinde sadece serrated adenomlar ve şiddetli displazili konvansiyonel adenomlarda izlendi (sırasıyla; %10 ve %5,6).
- MSH6 kaybı polipler içinde sadece serrated adenomlar ve şiddetli displazili konvansiyonel adenomlarda izlendi (sırasıyla; %10 ve %5).
- MSH2/MSH6 birlikte ekspresyon kaybı polipler içinde sadece serrated adenomlar ve şiddetli displazili konvansiyonel adenomlarda izlendi (sırasıyla; %5,6 ve %5,6).

- MLH1 ekspresyon kaybı tüm poliplerde görüldü. En yüksek olarak şiddetli displazili konvansiyonel adenom ve serrated adenom grubunda saptandı (sırasıyla %15,8 ve %15).
- PMS2 ekspresyon kaybı serrated adenom dışında tüm poliplerde görüldü. En yüksek oranda kaybın görüldüğü grup %10 ile şiddetli displazili konvansiyonel adenom grubuydu.
- MLH1/PMS2 birlikte ekspresyon kaybı polipler içinde sadece serrated adenom grubunda saptanmadı. Şiddetli displazili konvansiyonel adenom grubunda en yüksek kayıp oranı (%5,9) izlendi.
- Kontrol grubumuzda MSH2 hariç diğer MMR proteinleri için ekspresyon kayıpları söz konusu idi. En yüksek kayıp oranı %9,1 ile PMS2’de görülürken MSH6 için %6,7, MLH1 için de %7,1 oranında ekspresyon kaybı saptandı.

7.KAYNAKLAR

1. Colorectal Cancer Source: Globocan 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
09.05.2021
2. Turkey Source: Globocan 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> 09.05.2021
3. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A ve ark. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): 197.
4. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg* 2005; 18(3): 133-140.
5. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R ve ark. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(9): 1423-1431.
6. Wright M, Beaty JS, Ternent CA. Molecular markers for colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2017; 97(3): 683-701.
7. Nojadeh JN, Behrouz Sharif S, Sakhinia E. Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI J* 2018; 17: 159-168.
8. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A ve ark. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26.
9. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C ve ark. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed* 2018; 89(9-S): 97-101.
10. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD ve ark. Tumours of the colon and rectum. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed.). WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours. 5. ed., Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2019: 157-192.*
11. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(17): 1307-1313.

12. De la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3380-3387.
13. Cigalı BS. Sindirim sistemi (systema digestorium). İçinde: Gökmen FG (Ed.). *Sistematik Anatomi*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003: 455-530.
14. Mahadevan V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)* 2019; 38(1): 1-6.
15. Mahadevan V. Anatomy of the rectum and anal canal. *Surgery (Oxford)* 2019; 38(1): 7-11.
16. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. 3.ed., Canada: Churchill Livingstone Elsevier, 2015: 323.
17. Borley NR. Abdomen and pelvis. In: Standring S (Ed. in chief). *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40. ed., Spain: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 1141.
18. Peker Ö. Barsak disfonksiyonu. *FTR Bil Der* 2006; 9(suppl): 76-78.
19. Sadler TW. *Langman Medikal Embriyoloji*. Başaklar AC (Çeviren). 13. Baskı, Ankara: Palme Yayınevi, 2020.
20. Eşrefoğlu M. *Özel Histoloji*. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2016: 99-144.
21. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2019; 157(4): 949-966.
22. Pai RK, Bettington M, Srivastava A ve ark. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol* 2019; 32(10): 1390-1415.
23. Goldblum JR. Large bowel. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL (Eds.). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11. ed., China: Elsevier, 2018: 648-702.
24. Lopez-Ceron M, Pellise M. Biology and diagnosis of aberrant crypt foci. *Colorectal Dis* 2012; 14(4): 157-164.
25. Hornick JL, Odze RD. Polyps of the large intestine. In: Odze RD, Goldblum JR (Eds.). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2. ed., China: Saunders Elsevier, 2009: 481-534.

26. Klos CL, Dharmarajan S. Polyp genetics. Clin Colon Rectal Surg 2016; 29(4): 289–295.
27. Cooper HS. Bağırsak tümörleri. İçinde: Mills SE (Ed.). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology 6. ed., Volume 2, Türkçe. Güllüoğlu M, Yegen G, Öztürk Sarı Ş (Çevirenler). Bülbül Doğusoy G (Çeviri Ed.). İzmir: O'Tıp Kitabevi ve Yayıncılık, 2016.
28. Ramirez M, Schierling S, Papaconstantinou HT ve ark. Management of the malignant polyp. Clin Colon Rectal Surg 2008; 21 (4): 286-290.
29. Kalady MF, Heald B. Diagnostic approach to hereditary colorectal cancer syndromes. Clin Colon Rectal Surg 2015; 28(4): 205-214.
30. Carethers JM. Hereditary, sporadic and metastatic colorectal cancer are commonly driven by specific spectrums of defective DNA mismatch repair components. Trans Am Clin Climatol Assoc 2016; 127: 81-97.
31. Yurgelun MB, Hampel H. Recent advances in Lynch syndrome: Diagnosis, treatment, and cancer prevention. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018; 38: 101-109.
32. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-associated colorectal cancer. N Engl J Med 2018; 379(8): 764-773.
33. Erdamar Çetin S. Kolorektal kanserde moleküler biyobelirteçlerin kullanımında son gelişmeler. Türkiye Klinikleri (Gastrointestinal Patolojide Yenilikler, özel sayı, Özdamar ŞO, Ed.) 2019; 1: 103-113.
34. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 138(6): 2073-2087.
35. Carneiro F, Arends MJ, Lax SF ve ark. Genetic tumour syndromes of the digestive system. In: The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed.). WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours. 5. ed., Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2019: 511-550.
36. Bacher JW, Clipson L, Steffen LS ve ark. Microsatellite instability and its significance to hereditary and sporadic cancer. <https://www.intechopen.com/books/microsatellite-markers/microsatellite-instability-and-its-significance-to-hereditary-and-sporadic-cancer> 09.05.2021
37. Wells K, Wise PE. Hereditary colorectal cancer syndromes. Surg Clin North Am 2017; 97(3): 605-625.

38. Ünlü M. Kolorektal polipozis sendromları: Yeni sınıflama. Türkiye Klinikleri (Gastrointestinal Patolojide Yenilikler, özel sayı, Özdamar ŞO, Ed.) 2019; 1: 94-102.
39. Umar A, Boland CR, Terdiman JP ve ark. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96(4): 261-268.
40. Cerretelli G, Ager A, Arends MJ ve ark. Molecular pathology of Lynch syndrome. J Pathol 2020; 250(5): 518-531.
41. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(10): 1269-1277.
42. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA ve ark. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Pathology 2018; 50(1): 49-59.
43. Heald B, Church J, Plesec T ve ark. Detecting and managing hereditary colorectal cancer syndromes in your practice. Cleve Clin J Med 2012; 79(11): 787-796.
44. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV ve ark. Hereditary cancer syndromes-A primer on diagnosis and management, Part 2: Gastrointestinal cancer syndromes. Mayo Clin Proc 2019; 94(6): 1099-1116.
45. Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: Understanding the disease risks as children reach adulthood. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2010; 6(3): 185-196.
46. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev 2007; 21(20): 2525-2538.
47. Srivastava A. Adenomatous and serrated polyposis syndromes. Diagnostic Histopathology 2019; 26(1): 1-7.
48. Valle L, de Voer RM, Goldberg Y ve ark. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. Mol Aspects Med 2019; 69: 10-26.
49. Lorans M, Dow E, Macrae FA ve ark. Update on hereditary colorectal cancer: Improving the clinical utility of multigene panel testing. Clin Colorectal Cancer 2018; 17(2): e293-e305.
50. Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. World J Gastroenterol 2015; 21(31): 9253-9261.

51. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA ve ark. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394(10207): 1467-1480.
52. Sung H, Ferlay J, Siegel RL ve ark. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249.
53. Redston M. Epithelial neoplasms of the large intestine. In: Odze RD, Goldblum JR (Eds.). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2. ed., China: Saunders Elsevier, 2009: 597-638.
54. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019; 14(2): 89-103.
55. Gandomani HS, Yousefi SM, Aghajani M ve ark. Colorectal cancer in the world: Incidence, mortality and risk factors. *Biomed Res Ther* 2017; 4(10): 1656-1675.
56. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; 469(2): 125-134.
57. Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J ve ark. Colorectal carcinogenesis-Update and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20(48): 18151-18164.
58. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q ve ark. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5(1): 19-27.
59. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2059-2072.
60. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13(1): 120-135.
61. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ ve ark. Microsatellite instability in colorectal cancer: Overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018; 16(11): 735-745.
62. Jacob S, Praz F. DNA mismatch repair defects: Role in colorectal carcinogenesis. *Biochimie* 2002; 84(1): 27-47.
63. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507.
64. Rayner E, van Gool IC, Palles C ve ark. A panoply of errors: Polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(2): 71-81.

65. Heitzer E, Tomlinson I. Replicative DNA polymerase mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2014; 24(100): 107-113.
66. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487(7407): 330-337.
67. Guinney J, Dienstmann R, Wang X ve ark. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21(11): 1350-1356.
68. Turner JR. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (Eds.). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9. ed., Canada: Elsevier Saunders, 2015: 749-820.
69. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1): 1-24.
70. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P ve ark. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer* 2017; 84: 69-80.
71. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P ve ark. Tumours of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds.). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4. ed., Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010: 131-182.
72. Hagen CE, Farooq A. Histologic evaluation of malignant polyps and low-stage colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(12): 1450-1454.
73. Remo A, Fassan M, Vanoli A ve ark. Morphology and molecular features of rare colorectal carcinoma histotypes. *Cancers (Basel)* 2019; 11(7): 1036.
74. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF ve ark. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3): 153-173.
75. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2011; 3(2): 2767-2810.
76. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50(1): 131-150.
77. Taliano RJ, LeGolván M, Resnick MB. Immunohistochemistry of colorectal carcinoma: Current practice and evolving applications. *Hum Pathol* 2013; 44(2): 151-163.

78. Dawson H, Kirsch R, Messenger D ve ark. A review of current challenges in colorectal cancer reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(7): 869-882.
79. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol* 2015; 21(41): 11767-11776.
80. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383(9927): 1490-1502.
81. Langner C, Harbaum L, Pollheimer MJ ve ark. Mucinous differentiation in colorectal cancer - indicator of poor prognosis? *Histopathology* 2012; 60(7): 1060-1072.
82. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4): 191-197.
83. Guo TA, Wu YC, Tan C ve ark. Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: A single-center retrospective study of 1834 Chinese patients with stage I-IV colorectal cancer. *Int J Cancer* 2019; 145(6): 1625-1634.
84. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ ve ark. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer* 2011; 128(7): 1668-1675.
85. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL ve ark. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2388-2394.
86. Williams DS, Mouradov D, Newman MR ve ark. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation. *Mod Pathol* 2020; 33(7): 1420-1432.
87. Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Fatemi SR ve ark. Characteristics of colorectal mucinous adenocarcinoma in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(5): 1373-1375.
88. Farhat MH, Barada KA, Tawil AN ve ark. Effect of mucin production on survival in colorectal cancer: A case-control study. *World J Gastroenterol* 2008; 14(45): 6981-6985.
89. De la Fuente SG, Manson RJ, Ludwig KA ve ark. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer reduces lymph node harvest in proctectomy specimens. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(2): 269-274.

90. Ayyub MI, Al-Radi AO, Khazeindar AM ve ark. Clinicopathological trends in colorectal cancer in a tertiary care hospital. *Saudi Med J* 2002; 23(2): 160-163.
91. Chong VH, Abdullah MS, Telisinghe PU ve ark. Colorectal cancer: Incidence and trend in Brunei Darussalam. *Singapore Med J* 2009; 50(11): 1085-1089.
92. Mahmoodlou R, Mohammadi P, Sepehrvand N. Colorectal cancer in northwestern Iran. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 968560.
93. Fietkau R, Zettl H, Klöcking S ve ark. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population-based cohort study of the Rostock Cancer Registry. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(8): 478-487.
94. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A ve ark. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: Clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1429-1439.
95. Qiu MZ, Pan WT, Lin JZ ve ark. Comparison of survival between right-sided and left-sided colon cancer in different situations. *Cancer Med* 2018; 7(4): 1141-1150.
96. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between left-sided and right-sided colorectal cancer: A focused review of literature. *Gastroenterology Res* 2018; 11(4): 264-273.
97. Mik M, Berut M, Dziki L ve ark. Right- and left-sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci* 2017; 13(1): 157-162.
98. Benedix F, Kube R, Meyer F ve ark. Comparison of 17641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(1): 57-64.
99. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y ve ark. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(9): 2814-2821.
100. Zhang H, Evertsson S, Sun X. Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. *Int J Oncol* 1999; 14(6): 1057-1061.
101. Gao XH, Yu GY, Gong HF ve ark. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7882.

102. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA ve ark. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: A critical reappraisal. *Am J Clin Oncol* 2011; 34(1): 43-49.
103. Warschkow R, Sulz MC, Marti L ve ark. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer* 2016; 16: 554.
104. Park SY, Lee HS, Choe G ve ark. Clinicopathological characteristics, microsatellite instability, and expression of mucin core proteins and p53 in colorectal mucinous adenocarcinomas in relation to location. *Virchows Arch* 2006; 449(1): 40-47.
105. Maeda Y, Sadahiro S, Suzuki T ve ark. Significance of the mucinous component in the histopathological classification of colon cancer. *Surg Today* 2016; 46(3): 303-308.
106. Song W, Wu SJ, He YL ve ark. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: Experience at an institution in southern China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(13): 1486-1491.
107. Park JS, Huh JW, Park YA ve ark. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(15): e658.
108. Guan X, Chen W, Liu Z ve ark. Whether regional lymph nodes evaluation should be equally required for both right and left colon cancer. *Oncotarget* 2016; 7(37): 59945-59956.
109. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C ve ark. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg.* 2013; 258(5): 775-782; discussion 782-783.
110. Wei Q, Wang X, Gao J ve ark. Clinicopathologic and molecular features of colorectal adenocarcinoma with signet-ring cell component. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156659.
111. Inamura K, Yamauchi M, Nishihara R ve ark. Prognostic significance and molecular features of signet-ring cell and mucinous components in colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(4): 1226-1235.

112. Börger ME, Gosens MJEM, Jeuken JWM ve ark. Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol* 2007; 212(3): 278-286.
113. Sung CO, Seo JW, Kim KM ve ark. Clinical significance of signet-ring cells in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2008; 21(12): 1533-1541.
114. Tan Y, Fu J, Li X ve ark. A minor (<50%) signet-ring cell component associated with poor prognosis in colorectal cancer patients: A 26-year retrospective study in China. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121944.
115. Wang L, Hirano Y, Heng G ve ark. Does signet ring cell carcinoma component signify worse outcomes for patients with colorectal cancer? *Asian J Surg* 2021; 44(1): 105-110.
116. Hussain M, Waqas O, Hassan U ve ark. Right-sided and left-sided colon cancers are two distinct disease entities: An analysis of 200 cases in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(5): 2545-2548.
117. Kim JH, Kim KJ, Bae JM ve ark. Comparative validation of assessment criteria for Crohn-like lymphoid reaction in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 2015; 68(1): 22-28.
118. Ghazi S, Lindforss U, Lindberg G ve ark. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol* 2012; 47(6): 619-634.
119. Foda AAM, El-Hawary AK, Aziz AA ve ark. Rare mucinous colorectal adenocarcinoma: Analysis of the epidemiological factors in relation to survival in Egyptian patients. *American Journal of Cancer Epidemiology and Prevention* 2014; 2(1): 10-19.
120. Lugli A, Zlobec I, Baker K ve ark. Prognostic significance of mucins in colorectal cancer with different DNA mismatch-repair status. *J Clin Pathol* 2007; 60(5): 534-539.
121. Li C, Zheng H, Jia H ve ark. Prognosis of three histological subtypes of colorectal adenocarcinoma: A retrospective analysis of 8005 Chinese patients. *Cancer Med* 2019; 8(7): 3411-3419.
122. Qin Q, Yang L, Sun YK ve ark. Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival. *Chronic Dis Transl Med* 2017; 3(1): 51-59.

123. Yamaguchi T, Taniguchi H, Fujita S ve ark. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma. *Histopathology* 2012; 61(2): 162-169.
124. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E ve ark. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2010; 49(1): 57-62.
125. Lim SB, Yu CS, Jang SJ ve ark. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(4): 377-384.
126. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J ve ark. Prognostic and oncologic significance of perineural invasion in sporadic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(6): 1626-1634.
127. Chang HC, Huang SC, Chen JS ve ark. Risk factors for lymph node metastasis in pT1 and pT2 rectal cancer: A single-institute experience in 943 patients and literature review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(8): 2477-2484.
128. Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA ve ark. Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12): 1522-1527.
129. Hosseini S, Bananzadeh AM, Salek R ve ark. Prognostic significance of mucinous histologic subtype on oncologic outcomes in patients with colorectal cancer. *Ann Coloproctol* 2017; 33(2): 57-63.
130. Yoon YS, Kim J, Hong SM ve ark. Clinical implications of mucinous components correlated with microsatellite instability in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015; 17(8): O161-167.
131. Cao Y, Deng S, Yan L ve ark. Perineural invasion is associated with poor prognosis of colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35(6): 1067-1075.
132. Nitsche U, Stögbauer F, Späth C ve ark. Right sided colon cancer as a distinct histopathological subtype with reduced prognosis. *Dig Surg* 2016; 33(2): 157-163.
133. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F ve ark. Molecular pathways involved in colorectal cancer: Implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci* 2013; 14(8): 16365-16385.

134. Bacher JW, Sievers CK, Albrecht DM ve ark. Improved detection of microsatellite instability in early colorectal lesions. *PLoS One* 2015; 10(8): e0132727.
135. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O ve ark. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1043-1048.
136. Yuan L, Chi Y, Chen W ve ark. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11): 20988-21000.
137. Chen L, Chen G, Zheng X ve ark. Expression status of four mismatch repair proteins in patients with colorectal cancer: Clinical significance in 1238 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12(10): 3685-3699.
138. Lee CT, Chow NH, Chen YL ve ark. Clinicopathological features of mismatch repair protein expression patterns in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2021; 217: 153288.
139. Aminu DMC, Iliyasu Y, Yusuf I. Microsatellite instability profile of colorectal cancers in Kano Northwestern Nigeria. *Arch Int Surg* 2017; 7(4): 126-131.
140. Rosner G, Strul H. Should microsatellite instability be tested in all cases of colorectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014; 10: 27–35.
141. Lanza G, Gafà R, Maestri I ve ark. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mod Pathol* 2002; 15(7): 741-749.
142. Yoon YS, Yu CS, Kim TW ve ark. Mismatch repair status in sporadic colorectal cancer: Immunohistochemistry and microsatellite instability analyses. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(12): 1733-1739.
143. Zumstein V, Vinzens F, Zettl A ve ark. Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: A single centre experience of 486 patients. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14315.
144. Kaur G, Masoud A, Raihan N ve ark. Mismatch repair genes expression defects & association with clinicopathological characteristics in colorectal carcinoma. *Indian J Med Res* 2011; 134(2): 186-192.

145. Lin CC, Lai YL, Lin TC ve ark. Clinicopathologic features and prognostic analysis of MSI-high colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(3): 277-286.
146. Öhrling K, Edler D, Hallström M ve ark. Mismatch repair protein expression is an independent prognostic factor in sporadic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2010; 49(6): 797-804.
147. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(11): 1393-1406.
148. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K ve ark. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 2008; 129(2): 238-244.
149. Chaves P, Cruz C, Lage P ve ark. Immunohistochemical detection of mismatch repair gene proteins as a useful tool for the identification of colorectal carcinoma with the mutator phenotype. *J Pathol* 2000; 191(4): 355-360.
150. Bao F, Panarelli NC, Rennert H ve ark. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(12): 1798-1804.
151. Goldstein JB, Wu W, Borrás E ve ark. Can microsatellite status of colorectal cancer be reliably assessed after neoadjuvant therapy? *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5246-5254.
152. Kuan SF, Ren B, Brand R ve ark. Neoadjuvant therapy in microsatellite-stable colorectal carcinoma induces concomitant loss of MSH6 and Ki-67 expression. *Hum Pathol* 2017; 63: 33-39.
153. Vilkin A, Halpern M, Morgenstern S ve ark. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? *Hum Pathol* 2014; 45(10): 2029-2036.
154. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: A review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer* 2004; 3(2): 93-100.
155. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM ve ark. Microsatellite instability in colorectal cancer: Different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998; 58(8): 1713-1718.
156. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG ve ark. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: Near-perfect concordance between immunohistochemistry

and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology* 2021; 78(3): 401-413.

157. Cheah PL, Looi LM, Teoh KH ve ark. Colorectal carcinoma in Malaysians: DNA mismatch repair pattern in a multiethnic population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(7): 3287-3291.

158. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: A review. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(6): 405-417.

159. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(3): 153-162.

160. Ward RL, Turner J, Williams R ve ark. Routine testing for mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer is justified. *J Pathol* 2005; 207(4): 377-384.

161. Lamberti C, Lundin S, Bogdanow M ve ark. Microsatellite instability did not predict individual survival of unselected patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(2): 145-152.

162. Vergouwe F, Boutall A, Stupart D ve ark. Mismatch repair deficiency in colorectal cancer patients in a low-incidence area. *S Afr J Surg* 2013; 51(1): 16-21.

163. Chai SM, Zeps N, Shearwood AM ve ark. Screening for defective DNA mismatch repair in stage II and III colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(11): 1017-1025.

164. Liu SS, Yang YZ, Jiang C ve ark. Comparison of immunological characteristics between paired mismatch repair-proficient and -deficient colorectal cancer patients. *Journal of Translational Medicine* 2018; 16: 195.

165. De Jesus-Monge WE, Gonzalez-Keelan C, Zhao R ve ark. Mismatch repair protein expression and colorectal cancer in Hispanics from Puerto Rico. *Fam Cancer* 2010; 9(2): 155-166.

166. Kim HR, Kim HC, Yun HR ve ark. An alternative pathway in colorectal carcinogenesis based on the mismatch repair system and p53 expression in Korean patients with sporadic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(12): 4031-4040.

167. Liang Y, Cai X, Zheng X ve ark. Analysis of the clinicopathological characteristics of stage I-III colorectal cancer patients deficient in mismatch repair proteins. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 2203-2212.

168. Zhang Y, Sun Z, Mao X ve ark. Impact of mismatch-repair deficiency on the colorectal cancer immune microenvironment. *Oncotarget* 2017; 8(49): 85526-85536.
169. Greenson JK, Huang SC, Herron C ve ark. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(1): 126-133.
170. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: Clinicopathological significance. *Pol J Pathol* 2015; 66(3): 203-218.
171. Park JH, Powell AG, Roxburgh CSD ve ark. Mismatch repair status in patients with primary operable colorectal cancer: Associations with the local and systemic tumour environment. *Br J Cancer* 2016; 114(5): 562-570.
172. Kakar S, Aksoy S, Burgart LJ ve ark. Mucinous carcinoma of the colon: Correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol* 2004; 17(6): 696-700.
173. Hatch SB, Lightfoot HM Jr, Garwacki CP ve ark. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: Choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11(6): 2180-2187.
174. Buckowitz A, Knaebel HP, Benner A ve ark. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer* 2005; 92(9): 1746-1753.
175. Kang S, Na Y, Joung SY ve ark. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(9): e0019.
176. Ishaque MF, Hanim AH, Norlelawati AT ve ark. Immunohistochemical analysis of mismatch repair deficiency in colorectal cancer patients in Kuantan, Pahang. *IIUM Medical Journal Malaysia* 2021; 20(2): 53-58.
177. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM ve ark. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: A population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133(1): 48-56.
178. Truta B, Chen YY, Blanco AM ve ark. Tumor histology helps to identify Lynch syndrome among colorectal cancer patients. *Fam Cancer* 2008; 7(3): 267-274.
179. Zhu F, Pan D, Zhang H ve ark. Single-center study of Lynch syndrome screening in colorectal polyps. *Hered Cancer Clin Pract* 2019; 17: 9.

180. Pino MS, Mino-Kenudson M, Wildemore BM ve ark. Deficient DNA mismatch repair is common in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas. *J Mol Diagn* 2009; 11(3): 238-247.
181. Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL ve ark. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5(4): 574-582.
182. Molaei M, Yadollahzadeh M, Almasi S ve ark. Sporadic colorectal polyps and mismatch repair proteins. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54(4): 725-729.
183. Adamkov M, Furjelová M, Horáček J ve ark. Relationship of mismatch repair proteins and survivin in colon polyps and carcinomas. *Acta Histochem* 2014; 116(6): 1007-1014.
184. Yılmaz R, Bedir R, Akdoğan RA ve ark. Evaluation of microsatellite instability in colorectal adenomas and carcinomas by immunohistochemistry and a comparison of histopathological features. *Eur J Ther* 2019; 25(1): 28-38.
185. Basterra M, Gomez M, Mercado Mdel R ve ark. Prevalence of altered mismatch repair protein nuclear expression detected by immunohistochemistry on adenomas with high-grade dysplasia and features associated with this risk in a population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39(8): 500-507.
186. Ozkara S, Sari B, Yesil A ve ark. Evaluation of colorectal adenocarcinomas at single-institution with respect to microsatellite instability. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108(4): 473-477.
187. Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol* 2017; 12(1): 24.
188. Brentnall TA, Crispin DA, Bronner MP ve ark. Microsatellite instability in nonneoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res* 1996; 56(6): 1237-1340.