

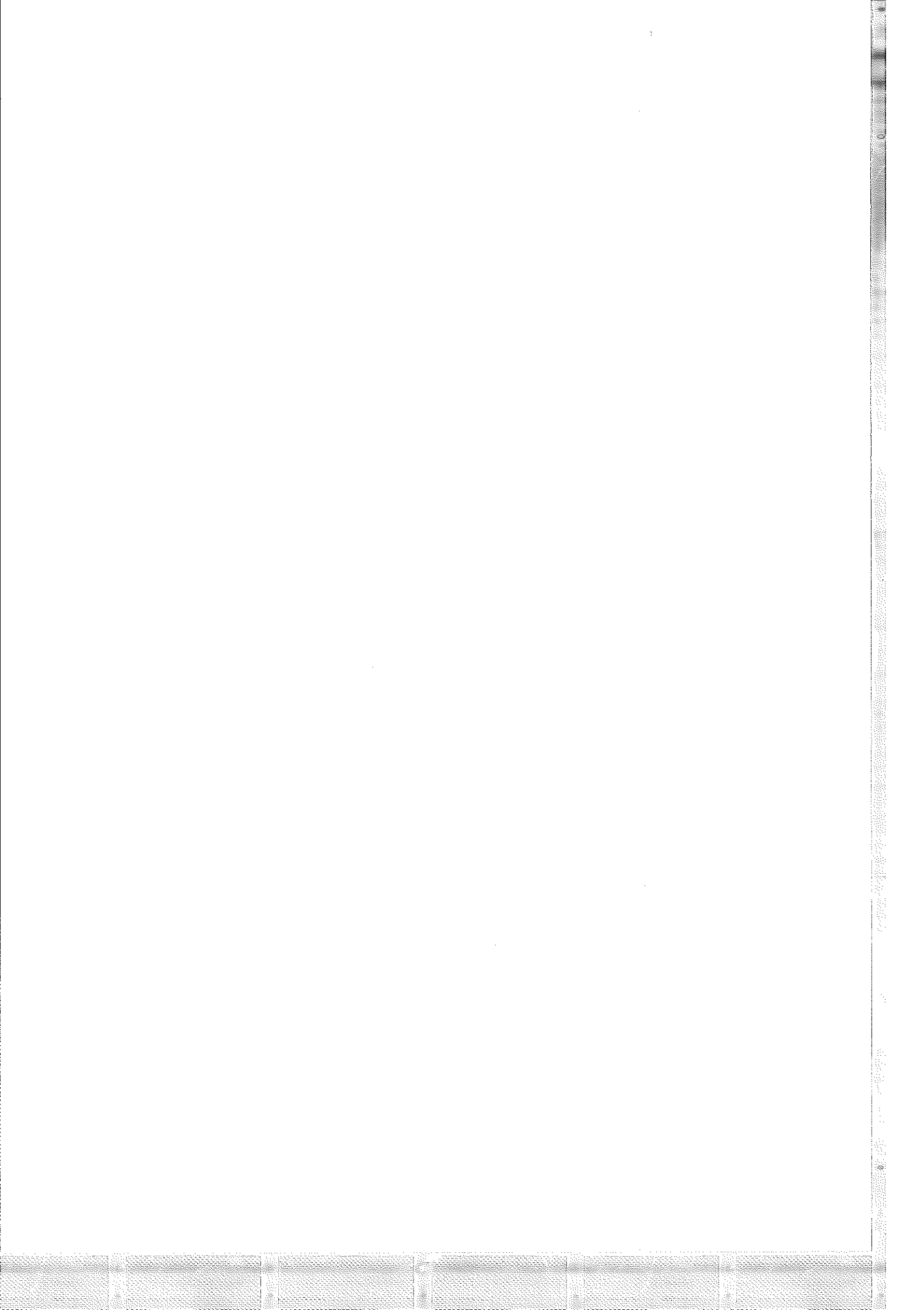
T.C.
Sağlık Bakanlığı
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
Klinik Şefi Uzm.Dr.Nimet Karadayı

**KOLOREKTAL ADENOM, POLİP ve KARSİNOMLARDA,
p53, bcl-2, c-myc EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Sevinç Keser

İstanbul-1998



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
Klinik Şefi Uzm.Dr.Nimet Karadayı

**KOLOREKTAL ADENOM, POLİP ve KARSİNOMLARDA,
p53, bcl-2, c-myc EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Sevinç Keser

İstanbul-1998

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL METOD.....	36
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	51
SONUÇLAR.....	66
FİGÜRLER.....	68
KAYNAKLAR.....	74

ÖNSÖZ

Kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biri olan kolorektal karsinomlarda tedavi temelde bilinen prognostik parametrelere göre uygulanmaktadır. Yeni biyolojik faktörler geleneksel yaklaşımların düzeltilmesinde ve tamamlanmasında kullanılmaktadır. Bu faktörlerden p53, bcl-2, c-myc onkoproteinlerinin kolorektal karsinogenezdeki rolünü ve prognostik parametrelerle ilişkilerini irdelemeye çalıştık.

TEŞEKKÜR

Tıp ki, usta çırak öğretisi
Verdiler düşünmeden nedir getirisi
Kapanmayacak bu defterin veresiyesi
Teşekkürler tüm ustalarım hamasi,hamasi

Borçlarım ödemekle bitmezler
Sizler bize can verenler
Yetiştirip, büyütenler
Elbette, size de teşekkürler

Dr. Erkal Bilgiç

Bana emeği geçen, desteğini esirgemeyen kişilere ve sevgileri ile
bana güç veren aileme, özellikle eşim ve oğluma sonsuz teşekkürler.

Dr. Sevinç Keser

İstanbul-1998

Kolorektal adenom, polip ve karsinomlarda p53, bcl-2, cmyc ekspresyonlarının prognostik parametrelerle ilişkisi

ÖZET

Giriş ve amaç: Kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biri olan kolorektal karsinomlarda tedavi temelde bilinen prognostik parametrelere göre uygulanmaktadır. Yeni biyolojik faktörler geleneksel yaklaşımların düzeltilmesinde ve tamamlanmasında kullanılmaktadır. Bu faktörlerden p53, bcl-2, c-myc onkoproteinlerinin kolorektal karsinogenezdeki rolünü ve prognostik parametrelerle ilişkilerini irdelemeye çalıştık.

Materyal ve Metod:1995-1997 yılları arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde kolorektal adenokarsinom tanısı almış 30 olgu ile 15'i neoplastik (adenomatöz) olmak üzere 20 kolorektal polip olgusu çalışmaya alındı. Karsinom olgularında differensiasyon derecesi, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı; kolorektal poliplerde ise polip tipleri ve displazi dereceleri ile immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2 ve c-myc ekspresyonları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Adenokarsinom olgularında p53 overekspresyon oranı %77, bcl-2 overekspresyon oranı %70, c-myc overekspresyonu %70 olarak bulundu. Karsinom olgularının prognostik parametreleri ile p53, bcl-2 ve c-myc immünreaktivitesi arasında ilişki saptanmadı. Kolorektal poliplerde ise overekspresyon oranları p53 ile %35, bcl-2 ile %45 ve c-myc ile %50 olarak saptandı. Polip tipleri ile p53, bcl-2 ve c-myc ekspresyonları arasında istatistiksel herhangi bir ilişki yoktu. Displazi dereceleri ile bcl-2 ve c-myc ile korelasyon gözlenmezken, p53 ile zayıf ilişki görüldü.

Sonuç: Karsinom olgularının yanı sıra adenomatöz polip olgularında da yüksek sayılabilecek oranlarda p53, bcl-2, c-myc ekspresyonlarının gözlenmesinin kolorektal karsinogenezde erken bir bulgu olabileceğini, normal dokudan adenom ve karsinoma geçişte rol alabileceğini düşündürdü.

Relationship of p53, bcl-2, cmyc expressions with prognostic parameters in colorectal adenom, polyp and carcinoma

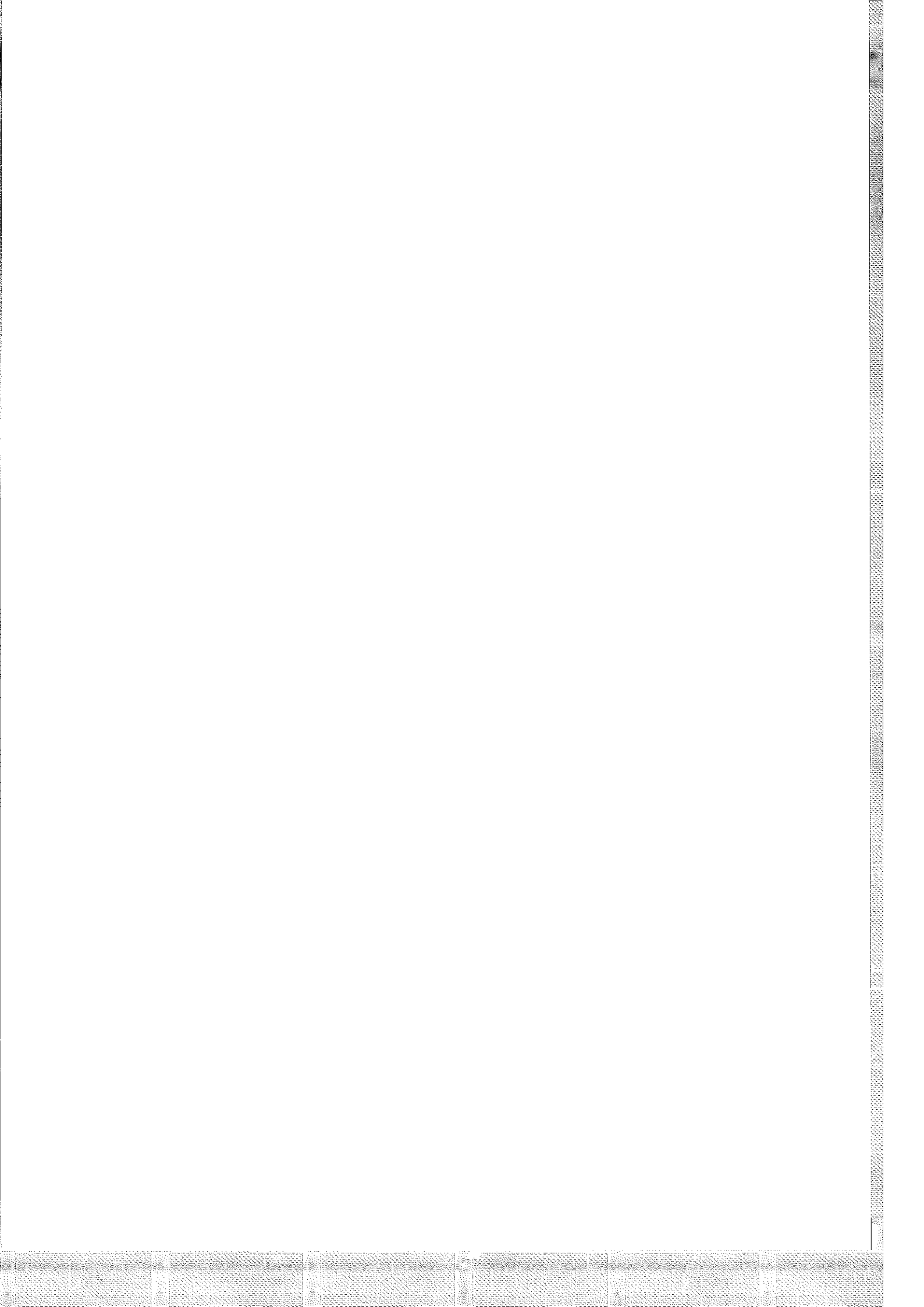
SUMMARY

Introduction and purpose: In colorectal carcinomas which are one of the important reasons of cancer-related morbidity and mortality, treatment is applied primarily according to the the prognostic parameters. New biological factors are used to correct the traditional approaches and to complete those. We tried to examine the role in colorectal carcinogenesis and relation with prognostic parameters of p53, bcl-2, c-myc oncoproteins from these factors.

Material and Method: Between 1995 and 1997, 30 cases that were diagnosed as colorectal adenocarcinoma and 20 cases of colorectal polyp 15 of which were neoplastic (adenomatous) were studied in the Pathology Department of Doctor Lütüfi Kırdar Training and Research Hospital. Level of differentiation, stage, lymph node metastasis, vascular invasion and local extension of tumors in cases of carcinoma; and the relation between types of polyp and degrees of dysplasia and expressions of p53, bcl-2 and cmyc in colorectal polyps were immunohistochemically examined.

Results: In cases of adenocarcinoma, rate of p53 overexpression was found to be %77, rate of bcl-2 overexpression was found to be %70 and rate of c-myc overexpression was found to be %70. There was no relation detected between the prognostic parameters of cases of carcinoma and immunoreactivity of p53, bcl-2 and c-myc. In colorectal polyps, rates of overexpression were detected as %35 with p53, %45 with bcl-2 and %50 with c-myc. There was no statistical relation between polyp types and expressions of p53, bcl-2 and c-myc. While no correlation was observed between degrees of dysplasia and bcl-2 and c-myc, there was a weak relation observed with p53.

Conclusion: p53, bcl-2 and c-myc being observed in high rates in adenomatous polyp cases besides the cases of carcinoma, made us think that it can be an early evidence in colorectal carcinogenesis and that it can have a role in transition from normal tissue to adenom and carcinoma.



GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinomlar kanserle ilişkil morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindedir. İnsidansı oldukça yüksektir. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da erkeklerde akciğer, kadınlarda ise meme karsinomunun ardından ikinci sıklıkta ölüm nedenidir (4,5,7,8,9,12).

Kolorektal karsinomların çoğunun patogenezinde önceden varolan adenomatöz polipler yer almaktadır. Bir kısmı ise sporadiktir. Kolorektal polipler kabaca non-neoplastik ve neoplastik polipler olarak incelenebilir. Non-neoplastik polipler içinde hiperplastik, hamartomatöz, inflamatuvar polipler vb. sayılabilir. Neoplastik poliplerin büyük bir kısmını adenomatöz polipler (tübüler, villöz, tübülovillöz adenomlar) oluşturmaktadır (4,7,8).

Kalın barsak karsinomları genellikle iyi orta derecede differensiye ve farklı miktarlarda müsin salgılayan adenokarsinomlardır. Differensiasyon derecelerine göre WHO tarafından iyi differensiye (Grade I), Orta derecede differensiye (Grade II), az differensiye (Grade III) olarak ayrılırlar. Evrelemede genellikle Dukes sınıflaması ve onun modifikasyonları (Astler-Coller, Turnbull, AJCC-UICC v.b) kullanılır (4,9,10,15).

Kolorektal karsinomlar diğer memeli neoplazmaları gibi muhtemelen bir seri genetik değişiklik sonucu olmaktadır. Metastatik potansiyeli olan, farklı hücre klonlarından gelişen heterojen bir neoplazi olduğu, bu sebepten aynı patolojik ve klinik evre sınıflamasına giren hastalar arasında bile farklı klinik davranışlar gözlemlendiği bildirilmektedir (37).

Kolorektal karsinomlarda tedavi temelde bilinen prognostik faktörlere göre uygulanmaktadır. Prognozu belirlemede en çok histolojik grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı gibi parametreler kullanılmıştır. Yaş, sex, tümör lokalizasyonu, tümör multiplitesi, tümör boyutu, perforasyon, obstrüksiyon, tümörün kenar yapısı, inflamatuvar

reaksiyon, DNA ploidy, HLA-DR, HCG, msinle ilgili antijenlerin ekspresyonu endokrin hücre varlığı da prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Yeni biyolojik faktörler geleneksel yaklaşımların düzeltilmesinde ve tamamlanmasında kullanılabilir. Bu biyolojik faktörler multipl protoonkogen, onkogen, düzenleyici faktörler, tümör supresör genlerdir (4)

Kolorektal karsinogenezde en çok araştırılan onkogenlerden başlıcaları p53, bcl-2, c-myc, k-ras, p21 dir. Yapılan çalışmalarda bu onkogenlerin tmrgenezde rolleri olabileceği ve prognoza etki edebilecekleri belirtilmiştir (4).

Tümörlerin immunhistokimyasal fenotipi tümör biyolojisi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmında tümörlerin davranışları hakkında bize bilgi veren onkoproteinlerin tek başlarına düşünüldüğünde kolorektal karsinomlarda prognozu tayin etme de yeterli olmayacakları bildirilmiştir(37).

Bu çalışmadaki amacımız kolorektal karsinogeneziste rolleri araştırılan p53 bcl-2, c-myc onkogenlerinin ekspresyonlarının prognostik parametrelerle ilişkisini belirlemek; bunun yanı sıra adenomlardan karsinoma geçişte etkileri olup olmadığını araştırmak için p53, bcl-2, c-myc ekspresyon oranlarıyla polip tiplerini ve displazi derecelerini karşılaştırmaktı.

Bu amaçla Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde 1995-1997 yılları arasında kolorektal adenokarsinom tanısı almış 30 olgu, ayrıca 1992 –1997 yılları arasında kolorektal polip-adenom tanısı alan 20 olgu seçilerek çalışmaya alındı.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Kalın barsaklar ileumun son kısmından başlar, anüse kadar uzanır. 130–150 cm uzunluğundadır. İnce barsaklardan haustra koli denilen boğumlarıyla ayrılır. Dış tabakasında apendiks epiploika denilen yağ kesecikleri vardır. Longitudinal kas lifleri biraraya toplanmıştır ve sağ tarafta tenya koli denilen 3 bant yaparlar. Bunlar sol tarafta birleşmiş haldedir. (1,2,3).

Kalın barsak çekum, apendiks, kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere 5 ana bölüme ayrılır(1,2).

Çekum: Kalın barsağın kese şeklindeki başlangıç kısmıdır. Boyu 6,5 cm, genişliği 7,5 cm dir (1,2).

Apendiks vermiformis: 5-10 mm çapında tüp şekilli bir uzantıdır. 2-20 cm arasında uzunluk gösterir. Ortalama 6-7 cm dir (1,4).

Kolon: Asenden (sağ), transvers, desenden (sol) ve sigmoid kolon olmak üzere 4 kısma ayrılmıştır(1,2):

a)Asenden kolon: Çekumdan karaciğer alt yüzüne, fleksura kolika dekstraya uzanır.

b)Transvers kolon: Sağ fleksura kolikadan dalağın alt ucundaki fleksura kolika sinistraya kadar uzanır.

c)Desenden kolon: Sol böbrek dış yüzü boyunca aşağıya doğru iner, Krista iliakadan sonra kolon iliaka adını alır.

d)Sigmoid kolon: (S) şeklinde kıvrılmıştır. 40 cm uzunluğundadır (1,2).

Rektum: 3. Sakral vertebradan itibaren sakrum eğikliğini takip ederek aşağı iner ve anal kanalda sonlanır. Ortalama 12 cm uzunluğundadır. Sonuna doğru genişleyerek ampulla rektalisi yapar. Haustraları yoktur(1,2).

Anal kanal: 2,5 – 4 cm uzunluğundadır. Peritonu yoktur. Levator ani, sfinkter ani internus ve eksternus kasları tarafından sarılmıştır(1,2).

KALIN BARSAGIN VASKULER YAPISI

Arterleri:

Çekum, apendiks, asenden ve transvers kolonun büyük kısmı A. mezenterika superiorun büyük dalları besler (A. kolika media, A. kolika dekstra, A. ileokolika).

Transvers kolonun sol ucu, desenden ve sigmoid kolona A. mezenterika inferiorun dalları dağılırlar (A. kolika sinistra, A. sigmoidea, A. rektalis superior).

Rektum ve anal kanala A. rektalis superior, A. rektalis medius, A. rektalis inferior olmak üzere üç kaynaktan kan gelir. (1,2,4).

Venleri:

Kalın barsağın venlerin arterlerle yandaş, onlarla aynı planda dağılır ve aynı adları alırlar. Alt rektum dışında venöz kan portal vene boşalır(1,2,5).

Lenfatikleri:

Kalın barsağın lenfatikleri mukozanın bazal 1/3 lük bölümünde başlar ve ilk olarak barsak duvarının dış yüzüne komşu lenf düğümlerine boşalır. Buradan mezenterik nodlar aracılığıyla retroperitoneal nodların ileokolik grubuna geçer. Alt rektumda internal iliak veya inguinal nodlara drenaj olabilir (5).

KALIN BARSAK İNNERVASYONU

Kalın barsağın sinir ağı genellikle damarları takip eder. Sempatik sinirler paravertebral ganglionlardan kaynaklanır. Parasempatikler posterior vagusun çölyak dalından köken alırlar. Barsak duvarında isimsiz mukozal pleksus, Meissner'in submukozal pleksusu, Auerbach'ın myenterik pleksusu olmak üzere üç sinir pleksusu bulunur(5).

HİSTOLOJİ

Sindirim kanalında görülen 4 tabaka kalın barsakta da vardır:

1.Tunika mukoza: Mukoza yüzey epitelyumu, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur ve çok sayıda goblet ve emici (absorbtiv) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Emici hücreler silindirik ve kısa düzensiz villuslara sahiptir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur. Normal sayı 100 epitelyal hücre başına 5 lenfosittir. Küçük sayıda apoptotik yüzey epitel hücrelerine normalde rastlanabilir (1,2,3,5,6).

Lamina propria fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir kolleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3 lük bölümüne sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir. Yardımcı T hücreleri yanısıra az sayıda B hücreleri ve killer hücreler vardır. Fibroblastlar tüm lamina propria boyunca izole hücreler olarak bulunabilirler ya da kriptaların yüzeyel bölümünün bazal membrana komşu bir yerinde perikriptal fibroblastlar olarak bulunabilirler. Yüzey epitelyumunun altındaki bazal membran genellikle 1-2 mm dir; ancak yetişkinlerde 7 mm, çocuklarda 4 mm kalınlığa erişebilir (1,2,3,5,6).

Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırır (1,2,3,5,6).

2.Tunika Submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral pleksus submukozal bölgede yer alır (Meissner ve derin submukozal pleksus). Submukozadaki vasküler yapılar arteriolleri, venülleri ve lenfatikleri içerir(1,3).

3.Tunika muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında uzanır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır(1,2,3,6).

4.Tunika seroza: Peritondur. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmod kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asenden kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalırlar(retroperitoneal) (1,2,6).

KALIN BARSAK POLİPLERİ

Polip terimi barsak lümenine projekte olan herhangi bir epitelyal lezyona verilen addır. Polipler neoplastik, inflamatuvar veya hamartomatöz olabilir. Poliplerde büyüme ya da ülserasyon gözleendiğinde malignite yönünde değişim akla getirilmelidir (5,7,8,9,10).

Kolorektal polipler genellikle nonneoplastik ve neoplastik polipler başlığı altında sınıflandırılır. Bunlar da kendi içlerinde gruplara ayrılırlar:

Non-Neoplastik Polipler

-Metaplastik (hiperplastik)

-Hamartomatöz

Juvenil polip

Peutz-Jeghers Sendromu

Cowden Sendromu

Ganglionöromatosis

Cronkhite – Canada Sendromu

-İnflamatuvar

İnflamatuvar psödopolip (İnflamatuvar barsak hastalığı)

İnflamatuvar fibroid polipler (Vanek polibi)

Lenfoid hiperplazi

-Mukozal prolapslar

Soliter rektal ülser sendromu

Divertiküler hastalık

-Pnömatosis sistoides intestinalis

Neoplastik polipler

-Adenom

Tübüler

Villöz

Tübülovillöz

-Karsinom

-Karsinoid

-Mezenkimal tümörler (5,10)

NON-NEOPLASTİK POLİPLER

Hiperplastik Polipler

Benign nonneoplastik epitelyal proliferasyonlardır. Erkeklerde daha sık görülür. Genellikle adütlere etkiler. İnsidansı yaşla ilişkilidir ve 40 yaş üzerinde sıklığı artar. Vakaların %75'i 40 yaş üzerindedir. Kolonun herhangi bir yerinde yerleşebilmesine karşın yaklaşık yarısından fazlası rektosigmoiddedir (4,5,7,8,10).

Hiperplastik poliplerin büyük bir kısmı 3-6 mm çapındadır. %80-90, 5mm'nin altındadır. Nadiren 1 cm'i geçenleri vardır (%1-4). Küçük olmalarından dolayı semptom vermeleri güçtür (4,5,7,8,10).

Hiperplastik polipler premalign olarak değerlendirilmemelerine karşın bu poliplerde adenomatöz ve karsinomatöz değişiklikler bildirilmiştir. Bunlar genellikle büyük poliplerdir veya multipl polipli hastalardır (4,5,7,9,10).

Gros olarak hiperplastik polipler küçük, meme başı görünümünde küresel, düzgün yüzeyli, çoğu kez mukoza katlanmalarının üstüne yerleşmiş genellikle sessil lezyonlardır. Renk olarak çevredeki mukozadan hafif soluk ya da aynı renktedir (7,8,9).

Mikroskopik olarak tanısında en faydalı belirtisi testere dişi görünümüdür. Bu görüntü kriptaların üst kısımlarında bulunur. Biyopsi tanjansiyel olarak kesildiğinde kriptler yıldız şeklinde görülür. Histolojik olarak birbirlerinden bağ dokusu lamina propriası ile ayrılmış olan, iyi differensiyel olmuş bez ve kriptalardan oluşur. Midede görülene benzer şekilde musin hücrelerinin olması nedeniyle metaplastik polip olarak ta nitelendirilmiştir. Lezyonlar absorbtiv ve goblet hücrelerinin karışımından oluşur. Her iki hücre tipinde nukleus bazale lokalizedir. Mitotik figürler kriptlerin alt 2/3 bölümünde sınırlıdır. Bununla birlikte çevredeki mukozaya oranla artmış mitotik aktivite ve

hücresel kalabalıklaşma görülebilir ve bu yanlışlıkla adenom olarak değerlendirilebilir(4,5,7,8,9).

Hiperplastik poliplerin major varyantları 1)Büyük lezyonlar, 2)Hiperplastik polip-adenom kombinasyonu 3)Mikst hiperplastik adenomatöz polipler. Büyük polipler gros olarak pedinküllü veya sesildir. Mikroskopik olarak hamartomatöz poliplere benzerler (7,9).

Kombine poliplerde adenom ve hiperplastik polibin özellikleri yer alır. Mikst hiperplastik adenomatöz poliplerde klasik hiperplastik polip paternine benzer görünüm vardır. 10-30 adet polip kolonda yer alabilir (5,7,9).

Hiperplastik poliplerden superfisiyel submukoza içine doğru büyüyen lezyonlar inverte hiperplastik polip olarak nitelendirilirler. Büyüme paternleri komplekstir ve yanlışlıkla invaziv karsinom olarak değerlendirilebilirler(5,10).

Hiperplastik polip epitelyumu juvenil polip, Peutz-Jegher poliplerinde ve bazı sendromlarda bulunabilir (5,7,9).

Juvenil Polipler

Juvenil polipler non-neoplastik, hamartomatöz gastrointestinal mukozal proliferasyonlardır. Retansiyon polipleri adı da verilir. Genellikle soliter olup en sık yerleşme yeri rektumdur. Yaşamın ilk iki dekadında insidansı yüksektir. Pık 4-5 yaşlarındadır. Rektal kanama çok rastlanılan klinik bulgusudur(4,7,8,9,10,11).

Gros olarak juvenil polipler büyük oranda pedinküllü (%90) olup nadiren sesildir. Genelde 1-3 cm çapındadırlar. Nadiren 3-4 cm çapına ulaşırlar. Yuvarlak, düzgün ya da hafifçe lobüllü açık kırmızı renkte travmatize olduğunda kolayca kanayabilen bir oluşumdur. Bazılarının 2 cm'e dek uzayabilen sapları bulunur (4,7,8,9,10).

Juvenil poliplerin kesitinde sarı-yeşil mukus dolu kistler ve hemorajik alanlar görülür. Karakteristik İsviçre peyniri görünümünü abondan bir stromayla ayrılmış dilate musin gölleri meydana getirir. Glandlar normal epitele sahiptir. Elong ve sıklıkla dallanmışlardır. Stromada Peutz Jegher poliplerinde görülen belirgin düz kas proliferasyonu yoktur. Yüzeyi erozyona uğradığında superfisyel lamina propriada granülasyon dokusu gelişebilir. Ülsere olduğunda glandların çoğu dilatedir, granülasyon dokusu artmış reaktif değişiklikler gösterir ve inflamatuvar hücre sayısı artar. Stromada ödem belirgindir. Dilate glandlar rüptüre olduğunda yabancı cisim dev hücreleri görülür. Nadiren osseöz metaplazi meydana gelebilir(4,5,7,9,10,11).

Juvenil poliplerde displazi juvenil polipozis ve soliter juvenil poliplerde özellikle ilk dekad sonrası görülenlerde ortaya çıkabilir. Bu displaziler adenomlarda görülen değişikliklerden ayırd edilemeyebilir. Juvenil polipoziste 10 dan fazla polip vardır; familyal (%25) ve nonfamilyal (%75) olabilir (5,7,10).

Diğer hamartomatöz polipler

Peutz Jeghers polipleri

Tipik olarak ince barsak ve midede yaygındırlar. Kolon ve rektumda da bulunabilirler. Genellikle multipl ve pedinküllü, lobule yüzeylidir sesil de olabilirler. 0,5-3 cm çapındadır. Glandların disorganize olması, atipi yokluğu, paneth hücrelerini de içeren bir kaç hücre tipinin varlığı, düz kas liflerinin mevcut olması (lezyona hamartomatöz görünümü verir) önemli özellikleridir(9,10).

Peutz Jeghers sendromunda bu polipler yanısıra dudaklarda ve bukkal mukozada pigmente lekeler vardır. Otozomal dominant geçişlidir (9).

Cronkhite - Canada Sendromu

Hereditör geçişi olmayan, orta yaş ve yaşlılarda görülen bir sendrom olup; alopezi, kutanöz hiperpigmentasyon, diyare, ağır protein kaybettiren

enteropati, iştahsızlık, mideden rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemi tutan diffüz polipler (multipl juvenil polipler) ve bu polipler sonucunda kilo kaybı onikodistrofi, koilonişia, tad duyusu kaybıyla karakterizedir. (5,7,9,12).

Cowden Sendromu

Otozomal dominant geçişlidir. Kolonik ve ince barsak polipleri meme ve tiroid kanseri, fasiyal trikilemmomalar, akral keratozisler ve oral mukozal papillomatozis görülebilen bir durumdur. Polipler kistik gland formasyonu gösteren sesil lezyonlardır (5,9).

NEOPLASTİK POLİPLER

Adenomlar

Adenomlar gland yapan epitelin benign neoplazmalarıdır. Kolorektal adenomlar kolorektal karsinomların prekürsör lezyonlarıdır ve displastik epitelin varlığı ile karakterizedir. Displazi, invaziv ve noninvaziv olabilen neoplastik epitelyal proliferasyondur(5,7).

Sporadik olarak görülen adenomlar 40 yaş öncesi nadirdir. 60-70 yaşlarında pik yapar. Adenomlarda hafif erkek predominansı vardır. Distal kolondaki adenomların gençlerde, proximal kolondaki adenomların yaşlılarda sık görüldüğü belirtilmiştir (5,7,10).

Büyükölük olarak 1 cm den küçük adenomların çoğu tüm kalın barsakta hemen hemen düzenli bir şekilde dağılmıştır. 1 cm den büyük olan adenomlar ise distal kolonda lokalize olmaya eğilimlidir(9).

Çoğu kolorektal adenomlar asemptomatiktir. Semptom vermesi polibin lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlıdır. Rektal kanama, obstrüksiyon, inkontinans, anemi, abdominal ağrı, konstipasyon, diare, sıvı-elektrolit kaybı adenomların verebileceği klinik semptomlar arasında sayılabilir (4,10).

Gros olarak adenomların 3 major tipi belirlenmiştir: Pedinküllü, sesil ve yassı (deprese). İntermediate formları da olabilir. Pedinküllü adenomlar en sık görülen adenom tipidir (%90). Küçüktürler ve çoğu 1 cm nin altındadır. Soluk kırmızı renkte olup yüzeyi kaba lobulasyonlar gösterebilir. Dar bir tabanla uzun veya kısa sapları vardır. Sap nonneoplastik mukozayla çevrilidir. Yassı adenomlar genelde 1 cm den küçüktür. Santralinde deprese alanı olan hafifçe yüksek plak görünümündedir. 2 cm den geniş lezyonlar sesil olmaya eğilimlidir ve yüzeyi villöz görünümündedir.(4,5,7,10).

Kesit yapıldığında adenomların çoğu homojenöz yüzey gösterir. Ülserasyon, indurasyon veya depresyon alanları beraberinde karsinom olabileceğini düşündürür. Bununla birlikte poliplerde görülen diğer özellikler de gözlenebilir(10).

Mikroskobik yapısına göre adenomlar Modifiye WHO sınıflamasına göre tübüler -villöz- tübülovillöz olarak sınıflandırılmışlardır (5,7).

Tübüler adenomlar (adenomatöz polipler), az ya da çok farklılaşma gösteren silindirik hücreler ya da mukus salgılayan hücreler tarafından döşenen gland yapılarıyla tanınır. %40'ı sağ, %40'ı sol ve %20'si sigmoid kolondadır. Görülme oranı yaşla birlikte artar. Çoğunun 1-2 cm uzunluğunda ince bir sapları ve bögürtlen biçiminde başları vardır. Çapları nadiren 2,5 cm'i geçer. Histolojik olarak sapı kolonun normal mukozası ile örtülüdür ancak başı örten neoplastik epitel uzun, hiperkromatik, düzensiz hücrelerin oluşturduğu dallanmış bez yapılarını oluşturur. Bu hücreler mukus salgısı yapabilir ya da yapmayabilir. Bazı durumlarda villöz yapı gösteren odaklar bulunabilir; ancak lezyon, %20 ile 25'i villöz olmadığı sürece tübüler adenom olarak kabul edilir.(4,8,11).

Villöz adenomlar, epitelyal poliplerin en büyüğü ve en tehlikelidir. Genellikle daha yaşlı kişilerde, öncelikli olarak rektum ve rektosigmoidde görülme eğilimindedirler. Genellikle sapsızdır. Çapı 10 cm yi bulabilir.

Kadifemsi ya da karnıbahara benzeyen kitleler çevredeki normal mukozadan 1 ile 3 cm daha yüksekte yerleşmiştir. Histolojik olarak yoğun bağ dokusu ile ayrılmış olan deney tüpüne benzeyen glandlar, lezyonun yüzeyinden merkeze doğru girerek parmaksı çıkıntılar oluşturur. Bir adenomun villöz adenom olarak sınıflanması için lezyonun en az %50 nin bu histolojik tabloya uyması gerekir. Belirgin anaplaziye dek displazinin bütün dereceleri görülebilir (4,8,11).

Tübülovillöz adenomlar, %25 ile 50 villöz alanlardan oluşur, kalan kısımlar tübülerdir. Saplı ya da sapsız olma sıklığına, boylarına, bu tür lezyonlarda bulunan displazinin genel düzeyine ve in-situ ya da invaziv karsinoma öncülük edip etmediklerine göre tübüler ve villöz lezyonlar arasında yer almaktadır(4,8).

Tüm adenomlar displastik epitel içerirler. Bu displazi derecesi low grade ve high grade olarak derecelendirilmiştir. Low grade displazide nükleus sigar biçimli daha geniş, kalabalık, hiperkromatik ya da vezikülerdir. Değişiklikler epitelin yarısından azında sınırlıdır ve mukus dolu vakuoller içerebilir. High grade displazide genellikle tüm epitel dar sitoplazmalı hücrelerden oluşmuştur. Mukus içeren vakuoller yoktur. Nükleus kalabalıklaşma ve polarite kaybı gösterir. Low grade ve high grade arasındaki displazi (orta derecede displazi) low grade displazi grubuna dahil edilmiştir. Low grade ve high grade alanları (karsinoma in-situ dahil) aynı polipte yer alabilir. Daha kompleks sınıflamalarda hafif-orta-ağır olarak displazi derecelendirilmiştir (5,7,8).

Adenom ve poliplerdeki atipi derecesi artan yaş, hastadaki polip sayısı, polip büyüklüğü, villöz değişikliklerin varlığıyla ilişkilidir. High grade adenomatöz polip karsinoma in-situya eşitir(4).

Endoskopik olarak rezeke edilen poliplerde invaziv karsinom ile karşılaşılabılır. İnvaziv karsinoma genellikle çapı 4 cm'i geçen adenomlarda

rastlanır. Teorik olarak adenomda invaziv karsinom tanısı submukozada neoplastik glandların bulunmasıyla konur. Bu durumda ayırıcı tanı iyi differensiyel invaziv karsinom ile submukozada misplaced (yanlış yerleşmiş)glandlar arasındadır. Nadiren ikisi aynı polip içinde görülebilir. Ayrımında dikkat edilmesi gereken noktalar:

1)Yer değiştirmiş olan bezlerin sitolojik özellikleri yüzeydekilere benzer.

2)Glandlar, iltihaplı gevşek stroma ve dağınık tarzda muskularis mukoza demetleri ile çevrelenmiştir. Karsinom ile ilişkili olanlarında ise desmoplastik reaksiyon vardır.

3)Neoplastik bezlerin çevresinde yoğun hemosiderin granülleri vardır. Bezlerin bazıları kistik hale gelebilir. Rüptüre olabilir ve musin göllerinin oluşumuyla sonlanabilir (4,5,7).

Poliplerin stromasında hafif ve orta derecede iltihabi infiltrasyon görülebilir. Nadiren adenomatöz polipler morula oluşumu, fokal skuamöz metaplazi, paneth hücrelerinin minör komponentleri ve endokrin popülasyon hücreleri gösterilebilirler (4,5,7,8).

Adenomlarda immünohistokimyasal olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) lokalizasyonu özellikle yüksek derecede atipi gösteren alanlarda görülmüştür. Değişik tip keratin ekspresyonları olabilir. Anoploidi adenomatöz poliplerin % 35' inde flow sitometri ile belirlenebilmiştir. p53 overekspresyonu bcl-2 ye nazaran daha az olguda bildirilmiştir(4).

Multipl Adenomlar

Familyal polipozis koli

Otozomal dominant geçişli bir durumdur. Kalın barsak sayıları en az 100'ü bulan, bazılarında ise binlerce sayıda adenomlarla kaplıdır. Bunlar mukozadan hafif çıkıntı yapanlar yanı sıra büyük kitleler yapan boyutlarda da olabilir. Adenomatöz poliposis koli (APC) geninin mutasyonu sonucu oluşurlar. 1/8300 – 1/14025 arası sıklıkla görülür. Hastaların hepsinde tedavi edilmedikleri sürece kolonik adenokarsinom gelişir. Tanı anında ortalama yaş 34-43 tür. Adenomlar nadiren 10 yaşından önce görülür ve ekstraintestinal belirtiler yoktur(4,7,8,9,12).

Gardner Sendromu

Otozomal dominant geçişlidir. İntestinal polipozis (adenomlar), yumuşak doku ve kemik anomalilerinden oluşur. Kolonik adenomlar familyal polipozisdeki gibidir (7,8,9).

Turcot Sendromu

Santral sinir sistemi tümörleri (genelde gliomalar) ve multipl adenomlar vardır. İlk iki dekatta sıktır (7,12).

ADENOM– KARSİNOM İLİŞKİSİ

Kolorektal adenokarsinomların önceden varolan adenomlar veya displazi alanlarından geliştiğine dair güçlü deliller vardır. Bunlar epidemiyolojik ve morfolojik çalışmalar sonucu elde edilmiştir(5,8,9,10).

Adenom-karsinom ilişkisini destekleyen delillerin tartışması:

- 1-Adenom ve karsinomların barsakta dağılımları benzerdir.
- 2-Kolon karsinomunun yoğunlukta olduğu şehirlerde adenom ve karsinomun prevalans oranı korelasyon gösterir.
- 3-Adenomlu hastalarda karsinom sıklığı artmıştır.
- 4-Karsinom içeren kolonlarda adenomlar artmış sıklıktadır.
- 5-Hastanın artan yaşıyla, atipi derecesinin ve invaziv kanser alanlarının artması.
- 6-Laboratuar hayvanlarında adenom ve karsinomun oluşturulabilmesi
- 7-Endoskopik olarak çıkarılan adenomlar beklenen karsinom insidansını azaltılması.
- 8-Tüm familial polipozisli hastalarda, adenomlu kolon çıkartılmadığı sürece kanser gelişmesi.
- 9-Adenom alanları dışında in-situ karsinomun yokluğu
- 10-Adenom ve karsinom arasında direk geçiş alanları
- 11-Endoskopik olarak adenomu belirlenen hastalarda tedavi kabul etmemeleri sonucunda ilerde aynı bölgede invaziv karsinom gelişmesi
- 12-Adenomatöz ve karsinomatöz dokuda aynı kromozomal yapı bulunması
- 13-Adenom ve karsinom arasında antijenik ilişkinin olmaması
- 14-Benign adenomların DNA içeriği normal kolon ve kanser arasındadır.

15-Adenom ve karsinomların enzim paternlerinin benzerliği (10).

Adenom-karsinom ilişkisine karşı olan delillerin tartişması

1-Bazı çalışmalarda adenom ve karsinomların dağılıminin farklı bulunması.

2-Polipli veya polipsiz hastalarda gelişen karsinomun aynı insidansta olması

3-Küçük karsinomlarda adenom alanlarının gösterilememesi

4-Adenomlarda karsinomların gösterilmemesi (10).

KOLOREKTAL KARSİNOMLARIN MOLEKÜLER GENETİĞİ

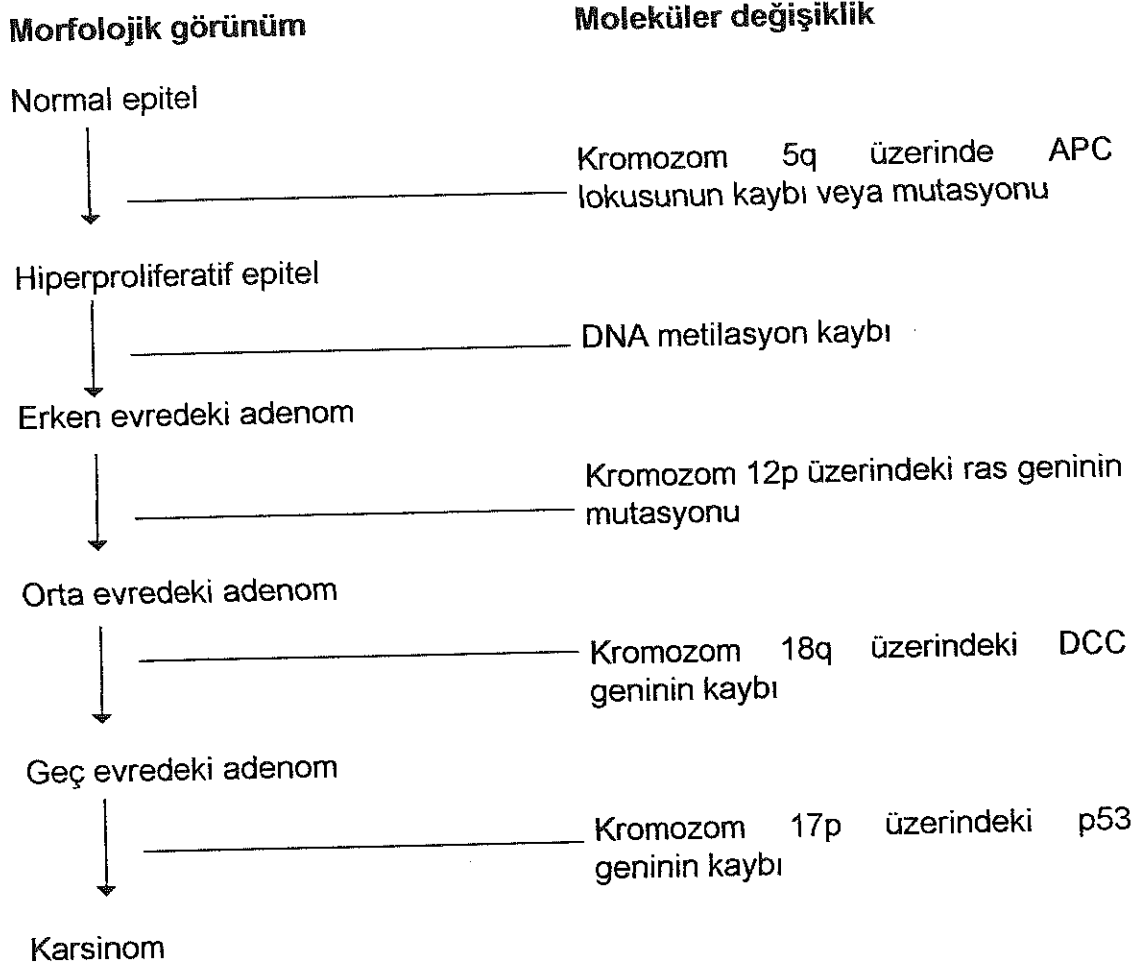
Kolorektal karsinomların moleküler genetiği tüm insan kanserleri arasında en iyi anlaşılmış olandır. Kanser gelişmesi protoonkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonunun kombinasyonu sonucu multifaktöriyeldir. Genetik değişiklikler delesyonlar, amplifikasyonlar ve tek nukleotid mutasyonlarını içerir. Ras nokta mutasyonları kolon kanserlerinin %40'nda ve familyal adenomatöz polipli (FAP) hastaların %36'sında gözlenmiştir. Malign tümörlerin %73'ünde yüksek c-myc ekspresyonu gözlendiği ancak normal kolorektal mukozada bulunmadığı belirtilmiştir. Diğer yaygın genetik anormaliteler DCC geninin delesyonu, kromozom 17 nin kısa kolundaki p53 mutasyonunu kapsar. Kolorektal adenokarsinomların davranışını belirlemede ana faktörlerden birinin p53 tümör supresör geninin mutasyonu olabileceği konusunda çalışmalar yapılmıştır(12,13).

Sporadik kolorektal kanserlerin 2/3'ü anaploid olarak bulunmuştur. Diploid tümörlerin daha iyi prognoza sahip oldukları belirtilmiştir(12).

Familyal adenomatozis geni (APC) kromozom 5'te lokalizedir. Kromozom 5'in allelik kaybı veya gen mutasyonu karsinogenezi

kolaylaştırmaktadır. 5,15,17,18 ve 22. kromozomların heterozigotluğunun kaybı FAP ile birlikte görülen kanserlerde gözlenmiştir(12).

Şekil 1. de kolorektal kanserlerin adenom-karsinom sırası içindeki evrimini gösteren moleküler modeli gösterilmiştir.



Şekil 1: Kolorektal kanserlerin adenom-karsinom sırası içindeki evrimini gösteren moleküler modeli(4,8).

KOLOREKTAL KARSİNOMLAR

Kolorektal karsinomlar kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. İnsidansı oldukça yüksektir. Kuzey Amerika ve batı Avrupa'da erkeklerde akciğer, kadınlarda meme karsinomlarının ardından ikinci sıklıkta kanserden ölüm nedenleri arasındadır. Kadın ve erkeklerin genellikle eşit oranda etkilendiği ancak rektal kanserlerde erkek predominansının olduğu belirtilmiştir. Yaş ortalaması 62'dir. Hastaların %5.4 ü 40 yaş altındadır. Pediatrik yaş grubunda nadirdir. Genç hastalarda görüldüğünde pozitif aile öyküsü veya polipozis sendromları gibi predispozan faktörler vardır (4,5,7,8,,9,10,12).

Patogenez

Patogenezinde çoğunun önceden bulunan adenomatöz poliplerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bir kısmı ise sporadiktir. %2-3 nün familial poliposis sendromlarından başladığı tahmin edilmektedir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromunda (Lynch Sendromu) aynı genetiğe sahip birinci derece akraba insanlarda % 50 kolorektal kanser riski vardır. Karsinogenezde rol oynadığı düşünülen tüm genetik değişikliklere rağmen epidemiyolojik veriler çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle diyet, yağlı ve hayvansal proteinler barsak florasını etkileyip kimyasal kompozisyonda değişiklik yaparlar. Asbestoz, petrol, kuru temizleme, çelik vb. alanlarda çalışanlar ve inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olanlar risk altındadır(4,7,8).

Klinik Özellikleri

Kolorektal karsinom gelişmesi yavaş bir süreçtir. Tanı anında semptomlar minimaldir ya da yoktur. Anemi ve barsak fonksiyon bozuklukları sağ kolon karsinomlarında erken bulgulardır. Sigmoid kolon, kolonun en dar yeridir. Buradaki tümörler solid fekaloidal materyalin pasajı tıkanmasıyla belirti verirler. Genel olarak kolorektal karsinomlarda görülen semptomlar melena,

konstipasyon, tenesmus, diare, abdominal ağrı, bulantı, kusma, abdominal kitledir(4,8,12).

Dağılımı ve Makroskopik Özellikleri

Kolon kanserlerinin insidansı rektal kanserlerden 2.5 kat daha fazladır. Karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoidde görülür. Sağ taraftaki tümörlerin yaşlılarda, siyahılarda ve divertiküler hastalığı olanlarda daha yaygın görüldüğü söylenir. Multisentrik karsinomlar vakaların %3–6'sında bulunur (4,12).

Kolorektal karsinomların gros morfolojik özellikleri tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Proksimal kolon kanserleri geniş, polipoid ve büyük kitleler oluşturmaya eğilimlidir, özellikle çekum ve çıkan kolon kanserleri. Ülseratif kanserler daha çok transvers ve inen kolonda lokalizedir. Distal kolon ve rektumdaki tümörlerin çoğu infiltratif özellik gösterir ve barsağı genelde annüler (peçete halkası) şeklinde sarar, lümeni daraltır ve proksimal barsağı distansiyona uğratar. Sirküler dizilmiş lenfatikler annüler büyümeden sorumludur. Oysa ki fibröz stroma barsak lümenini daraltır. Skiröz tümörler dağınık olan glandformasyonu, belirgin desmoplazi, glandüler yapıları çevreleyen fibröz dokuyla karakterizedir. Bu tümörler daha yassı görünümlüdür ve mural yayılım eğilimindedirler. İnflamatuar barsak hastalığıyla ilişkili kanserlerde sık görülme özelliğine sahiptir. Polip olarak görülen küçük karsinomların çoğu sigmoid kolondadır. İnflamatuar barsak hastalıklı kişilerin küçük karsinomları plak benzeri veya ince nodüler görünümde olabilir (8,12).

Mikroskopik Özellikleri

Kalın barsak karsinomları genellikle iyi–orta derecede differensiye, değişik miktarlarda müsin salgılayan adenokarsinomlardır. Tümör hücreleri kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşmuştur. Nadiren endokrin hücreler ve

paneth hücreleri vardır. Karsinomlar inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon gösterir ve bu özellikle tümörün kenarında belirgindir. İnflamatuvar hücrelerin çoğu T lenfositlerdir, fakat B lenfositler, plazma hücreleri, histoyositler ve S-100 protein pozitif dendritik hücrelere de rastlanabilir(4,11).

Tümörün kenarında rezidüel polip olabilir, fakat glandlarda hiperplastik değişiklikler (daha uzun, düzensiz glandlar, normal mukozadan daha fazla goblet hücreleri) daha yaygın görülür(4).

Histokimyasal olarak kolorektal karsinomların çoğu musin boyalarıyla pozitifdir(4).

İmmünohistokimyasal ve diğer spesifik teknikler

İmmünohistokimyasal olarak kolorektal adenokarsinomların keratin ekspresyonu değişiktir. Keratin 20 pozitifliği ve keratin 7 negatifliği yaygındır. Karsinoembriyonik antijen reaktivitesi kuraldır(4).

Tümörle ilişkili glikoprotein (TAG-72), monoklonal antikor B72.3 reaktivitesi sadece invaziv karsinomlarda olmaz, hiperplastik ve adenomatöz poliplerde hatta normal mukozada bile gösterilebilir(4).

Diğer tümörle ilişkili antijen Large Eksternal Antijen (LEA), tümör dokusunda veya kolorektal karsinom vakalarının bir kısmında tanımlanmıştır. Kalın barsak karsinomları sıklıkla kan grup isoantijenlerinin kaybını gösterir (4).

Katepsin B nin artmış ekspresyonu hastalığın özellikle ilerlemiş evrelerinde bulunan bir özelliktir(4).

Epitelyal spesifik adhezyon molekülü, E.cadherin, tümörün differensiasyon derecesiyle yakından ilişkilidir (4).

Kolorektal karsinomların çoğu immünohistokimyasal olarak HCG reaktivitesi gösterirler. Bu özellikle müsinöz ve kötü differensiyasyonlu tümörlerde

yaygındır. Plasental alkalın fosfataz (PLAP) kolorektal karsinomların %10 'unda gösterilmiştir (4).

p53 mutasyonları kolorektal karsinomların bir kısımda tespit edilmiştir(4).

Ras onkogenin mutasyonları kolorektal karsinomların bir bölümünde bulunabilir(4).

c-myc onkogeninin ekspresyonları da kolorektal karsinomların çoğunda gösterilmiştir(4).

Kolorektal karsinomların artmış proliferatif aktivitesi S-faz determinasyonu, Ki-67 boyanması veya PCNA ve AgNOR sayıları ile ölçülebilir(4).

Kolorektal Karsinomların Diğer Mikroskopik Tipleri

Müsinöz karsinoma, tümör hücre topluluklarıyla karışık geniş ekstrasellüler müsin göllerinin olduğu özel bir kolorektal karsinom tipidir. Müsin tümör kitlesinin en azından yarısını meydana getirir. Bazı vakalarda intrasellüler müsin signet ring konfigürasyonunu oluşturur. Müsinöz tümörler kolorektal karsinomların %15'ini oluşturur. Çoğunlukla rektumda görülür. Prognozu olağan adenokarsinomdan daha kötüdür. Genç yaş grubunda insidansı yüksektir(4,14).

Signet ring karsinoma (linitis plastika tipi karsinom) nadirdir. Genelde genç hastaları etkiler. Gros olarak duvarı diffüz infiltre eder, çok az glandüler formasyon vardır. Müsinin büyük bir kısmı veya tümü intrasellülerdir ve nukleusu yer değiştirerek hücrenin signet ring cell konfigürasyonuna yol açar. Prognozu kötüdür(4).

Skvamöz differensiasyon, kolorektal karsinomlarda görülebilir. Daha çok çekal neoplazmalarda yaygındır, fakat kalın barsağın herhangi bir

yerinde görülebilir. Çoğu örnekte skuamöz komponent glandüler elementlerle (adenoskuamöz karsinom) birlikte dir. Tamamının skuamöz hücreli karsinom olduğu durumlar nadirdir (4).

Clear cell değişiklik, neoplastik epitelde glikojen birikimi sonucu oluşabilir(4).

Rhabdoid özellikler, bir çekal adenokarsinom vakasında tanımlanmıştır (4).

Koryokarsinomatöz differensiasyon, fokal olarak görülebilir. HCG immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde gösterilebilir. Nadiren tüm tümör koryokarsinom görünümünde olabilir(4).

Bazaloid (kloakojenik) karsinoma, anal karşılığına benzer. Kolorektumda nadirdir. Metaplastik zeminden geliştiği düşünülür(4).

Endokrin differensiasyon, gastrointestinal traktın herhangi bir yerinde olduğu gibi kendini değişik yollarla gösterir. Dağınık endokrin hücreler, mikst kompozisyon, tamamı nöroendokrin karsinoma, small cell karsinoma formunda ya da tipik karsinoid tümörler şeklinde görülebilir(4).

Grade ve Stage

Koleraktal karsinomlar mikroskopik olarak(WHO);

Grade I (iyi differensiye)

Grade II (orta derecede differensiye)

Grade III (kötü differensiye), şeklinde derecelendirilirler(4,7).

İyi differensiye tümörler vakaların yaklaşık %10'unu oluştururlar. Yüksek kolumnar epitelle döşeli büyük glandlar mevcut olup genelde papiller komponent içerirler. Çok az yapısal kompleksliği vardır ve küçük düzenli

nukleuslara sahiptir. Orta–iyi differansiye glandların olduğu kolon adenokorsinomları değişik miktarlarda musin sekrete ederler. Mikroskopik görünümleri kribriform glandlara eğilimlidir ve malign glandüler boşluklarda nekrotik hücre odakları gözlenebilir(7,12).

Kötü differansiye tümörlerde gland sayısı azdır ya da hiç yoktur. Glandlar küçük ya da yapısal olarak komplekstir. Musin üretimi azalmıştır ya da mevcut değildir. İnfiltrasyon tek hücreler halinde veya hücrelerin küçük kümeleri şeklinde olabilir. Genelde lümen yoktur. Varolan glandlar küboidalden biraz daha büyük hücrelerle döşelidir ve veziküller olma eğiliminde olan bir nukleusu vardır. Yoğun periferik kromatin birikimi göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir. Bunlar kolorektal karsinomların %10 'unu oluşturur(7,12).

Orta derecede differansiye karsinomlarda iyi şekillenmiş glandlar vardır; ancak biraz yapısal komplekslik mevcuttur. Nukleus orta büyüklüktedir ve polaritesini korumuştur(7).

Kolorektal karsinomlarda evreleme sistemi ancak tümör rezeke edildikten ve cerrahi eksplorasyonla anatomik inceleme yapılarak yayılma boyutu belirlendikten sonra uygulanabilir. Evrenmenin amacı surviyi belirlemektir (5,7).

Kolorektal karsinomlar ilk kez Cuthbert Dukes tarafından 1929 da bir stage sistemiyle değerlendirilmiş olup 1932 de bu sistemin modifiye şekli geliştirilmiştir. Bu sistem orjinal olarak rektal kanserler için tanımlanmış daha sonra tüm kolon için kullanılmıştır ve geniş kullanım alanı bulmuştur; çünkü prognozla alakalıdır ve surviyi lokal tümör derinliği, yayılımı ve nodal metastaz arasında ilişki kurmaktadır. Dukes Stage sistemi aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Stage A: Tümör barsak duvarında sınırlı

Stage B: Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılımı mevcut

Stage C: Nodal metastaz (4,9,10,15).

1935 yılında Dukes, C evresini C₁ (sadece perirektal lenf nodları tutulmuş) ve C₂ (apikal mezenterik lenf nodları tutulmuş) olmak üzere ikiye ayırmıştır(15).

1954 yılında Astler ve Collier, Dukes klasifikasyonunu modifiye etmiş ve her bir stage için invazyon derinliğini tekrar tanımlamıştır. Böylece ve B, B₁-B₂, C, C₁-C₂ olarak bölünmüştür. Bu sisteme göre:

Stage A: lezyon mukozada sınırlı

Stage B₁: Lezyon muskularisi propriayı tutar ancak penetre etmez lenf nodları tutulmamıştır.

Stage B₂: Lezyon muskularis propriayı aşmıştır. Lenf nodu tutulumu yoktur.

Stage C₁: Tümör barsak duvarında sınırlı, fakat lenf nodu tutulumu mevcut.

Stage C₂: Tümör tüm barsak duvarını aşmış, serozal yağlı doku tutulmuş lenf nodu metastazı mevcut (4,7,9,15).

1967 de Turnbull, Dukes sistemine stage D'yi eklemiştir. D, Uzak metastazla ilgili olup sonradan D₁ (komşu organlara invazyon) ve D₂ (uzak metastaz) olarak ikiye ayrılmıştır(15).

Diğer bir sistem American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) tarafından sunulan TNM komponentlerine göre gruplandırılmadır (1987)(4,7,9,15).

Tablo 1' de Dukes ve modifiye klasifikasyonları karşılaştırılmıştır(7,12).

Tablo 2' de AJCC ve UICC sisteminde komponentlerine göre stage gruplaması verilmiştir(9,10,12).

Tablo 1: Dukes Stage Sistemi ve Modifikasyonları

Tutulmuş Dokular	Dukes	Astler Coller	Turnbull	GITSG ¹	NSABP ²	TNM
Mukoza	-	A	-	-	-	Tis
Submukoza	A	B ₁	A	A	A	T ₁
Muskularis propria(parsiyel)	A	B ₁	A	B ₁	B ₁	T ₂
Mus.propria(tamamı) veya sadece kolon serozası	B	B ₂	B	B ₂	B ₂	T ₃ T ₄
Komşu organlar			D	B ₃		T ₄
Çıkarılmayan tümör			D			
Pozitif nodar	C	+B ₁ =C ₁ +B ₂ =C ₂	C			
Apikal nod(-)	C ₁					
Apikal nod(+)	C ₂					
1-3 pozitif nod						N ₁
4+ pozitif nod						N ₂
Major kan damarlar arasındaki pozitif nodlar						N ₃
1-4 pozitif nod				C ₁		
5+ pozitif nod				C ₂		
2cm'e kadar pozitif nod					C ₁	
2cm veya daha büyük pozitif nod					C ₂	
Uzak metastaz			D			M ₁

1.GITSG: GastrointestinalTumor Study Group

2.NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects

Tablo 2: AJCC ve UICC sisteminde TNM komponentlerine göre stage gruplaması

Stage 0	Tis	No	Mo
Stage I	T ₁	No	Mo
	T ₂	No	Mo
Stage II	T ₃	No	Mo
	T ₄	No	Mo
Stage III	Herhangi bir T	N ₁	Mo
	Herhangi bir T	N ₂	Mo
Stage IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M ₁

Kolorektal karsinomların yayılma yolları ve metastaz

Kolorektal karsinomlar; 1)Komşu yapılara direk invazyon, 2)Lenfatik geçiş ve yayılım, 3)Venöz embolizasyon, 4)Transperitoneal yayılım, 5)İntraluminal implantasyon yollarıyla yayılabilir(12).

Metastatik tutulumun en yaygın bölgeleri regional lenf nodları ve karaciğerdir. Diğer yaygın metastatik bölgeler periton, akciğer ve overlerdir. Nadir metastaz alanları ise santral sinir sistemi, testis, uterus, oral kavitedir(4).

Tedavi

Standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin tipi tümörün bulunduğu bölgeye bağlıdır. Postoperatif veya preoperatif irradyasyon ve/veya kemoterapi bazı kalın barsak karsinomları için uygulanabilmektedir(4).

Prognoz

Kolorektal karsinomlarda tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemişse 5 yıllık survi %95, tamamını penetre etmiş, fakat lenf nodu yayılımı yoksa 5 yıllık survi %80, Nodal metastaz varsa 5 yıllık survi %20-40 dır(5,7).

Kürativ cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık survi %40-60 arasındadır. Yetersiz rezeksiyon yapılanlarda lokal rekürrens ve/veya regional lenf nodu metastazı %90 üzerindedir. Rekürrenslerin %71'i ilk iki yılda, %91'i ilk 5 yıl içinde görülür(4,5,7).

Kolorektal karsinomun prognozu çok sayıda klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir. Bunlar önem sırasına bakılmaksızın aşağıda belirtilmiştir(4):

Yaş: Tümör çok genç ve yaşlılarda görüldüğünde prognoz kötüdür.

Sex: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.

Lokalizasyon: Tartışmalıdır. Geniş bir seride yapılan çalışmada sol kolonda lokalize lezyonların sigmoid kolon ve rektumda lokalize olanlardan daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise tümör lokalizasyonun diagnostik önemi minimal bulunmuştur. Üçüncü bir çalışmada soldaki lezyonların daha geç rekürrens göstermeye eğimli olduğu bildirilmiştir.

Tümör multiplitesi: Kalın barsağın senkronize veya metakronize malignitesi olan hastalar için survi oranı, soliter kolorektal karsinomlu hastalarinkine benzer.

Lokal yayılım: Poliplerde insidental olarak bulunan fokal mikroskopik karsinomun prognozu mükemmeldir. Mukoza ve submukozada sınırlı olanlarda da prognoz çok iyidir. Regional lenf nodlarına metastaz yapmış veya barsak duvarını aşmış invazyonu olan tümörlerde prognoz kötüdür.

Boyut: Bazı istisnalar dışında tümör boyutu ve prognoz arasında korelasyon bulunmuştur. Tümör boyutu ve nodal metastaz insidansı arasında da küçük bir ilişki vardır.

Obstrüksiyon: Bazı serilerde Dukes evrelemesinden bağımsız, kötü prognostik indikatör olarak bildirilmiştir.

Perforasyon: Barsak duvarında aşırı tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyon kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Mikroskobik tip ve grade: Mikroskobik grade ve prognoz arasında belirgin ilişki bulunmuştur. Mikroskobik subtiplerinden müsinöz karsinom, signet ring cell karsinom, small cell karsinom diğer olağan adenokarsinomlardan daha kötü prognozludur.

Endokrin hücreler: Bazı çalışmalarda endokrin hücreler içeren kolorektal adenokarsinomların endokrin hücre içermeyenlerden daha agresiv olduğu bulunmuş olmakla birlikte diğer çalışmalarda böyle bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

Müsin ilişkili antijenler: Müsinle ilişkili sialosyl –Tn ve sialyl Lewis antijeni eksprese eden kolorektal karsinomlar çok agresiv klinik seyirli bulunmuştur.

HLA-DR ekspresyonu: Bazı çalışmalarda güçlü HLA-DR ekspresyonu gösteren tümörlerin daha iyi survi gösterdikleri bildirilmiştir.

HCG Ekspresyonu: Bazı iddialara rağmen HCG immünreaktivitesini kolorektal karsinomlarda kötü prognostik indikatör olduğu gösterilmemiştir.

Tümör kenarları: Pushing kenara sahip ve tümörle komşu dokular arasında iltihabi infiltrasyon içeren karsinomlar daha iyi prognoza sahiptir.

İnflamatuvar reaksiyon: Stromanın eozinofiller ve S-100 protein pozitif dendritik hücrelerle infiltrasyonu, Crohn hastalığındakine benzer özellikteki peritümöral lenfositik infiltrasyon iyi prognozla ilişkilidir.

Vasküler ve perinöral invazyon: Ven invazyonu olduğunda 5 yıllık survi belirgin azalır. Perinöral invazyon ilerlemiş bir hastalığın işaretidir ve genellikle kötü patolojik bulgudur. Lenf damar invazyonu daha az önemlidir.

Lenf nod tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık survi oranı düşer. Lokalizasyon ve lenf nod tutulumunun yaygınlığı önemlidir. Tümörün hemen komşuluğunda tutulan nodlar dışında lenf nodu tutulumu varsa kür çok nadirdir. Apikal nod tutulumu kötü prognozu gösterir. Çok sayıda lenf nodu tutulumu olduğunda prognoz iyi değildir. Lenf nod tutulum derecesi ve tümörün boyutları arasında korelasyon bulunmuştur.

Dukes Stage sistemi: Bu yöntem lokal yayılım ve lenf nod tutulumunun kombinasyonunu gösterir ve hastaların prognozunu tahmin etmede çok kullanışlıdır. 5 yıllık survi oranı Dukes A için % 90 ve üzeridir. Dukes B için %50-65, Dukes C için %15-5 tir.

Lenf nodunun reaksiyon paterni: Kolorektal karsinomlu hastalardaki regional lenf nodlarında cell –mediated immün cevap (parakortikal immünoblast sayısının artması ve sinüs histiositozisi) bulguları olanların survisi bu değişikliklerin olmadığı hastalardan daha uzun bulunmuştur.

DNA ploidy: Flow sitometri bulguları Dukes stage ve mikroskopik differensiasyon derecesiyle ilişkili bulunmuştur. Bu tümörler genelde homogen DNA paterni göstermişlerdir ve birkaç çalışmada özellikle rektal tümörlerde survi veya rekürrens riski ile anoploidi arasında korelasyon bildirilmiştir.

Hücre differensiasyonu: Bir çalışmada survi oranı ile S faz fraksiyonunun tespitinin ilişkili olduğu gösterilmiş fakat diğerlerinde böyle bir ilişki bulunmamıştır.

Kromozom 18q nun allelik kaybı: Bu karyotipik değişiklik kolorektal karsinomun güçlü negatif prognostik işaretidir.

Onkogen ekspresyonu: Rekürren hastalıklı kişilerde K-ras mutasyonları çok yaygın bulunmuştur. Bu ras p21 proteininin immünohistokimyasal olarak overekspresyonu için de geçerlidir. Bazı çalışmalarda histolojik grade ve stage ile p53 ekspresyonu arasında korelasyon bulunmayıp bazı çalışmalarda survi için bağımsız bir gösterge olduğu tespit edilmiştir. c-myc ekspresyonunun tümörün differensiasyon derecesi ile korele olduğu bulunmuştur(4).

p53 (TÜMÖR SUPRESÖR GEN)

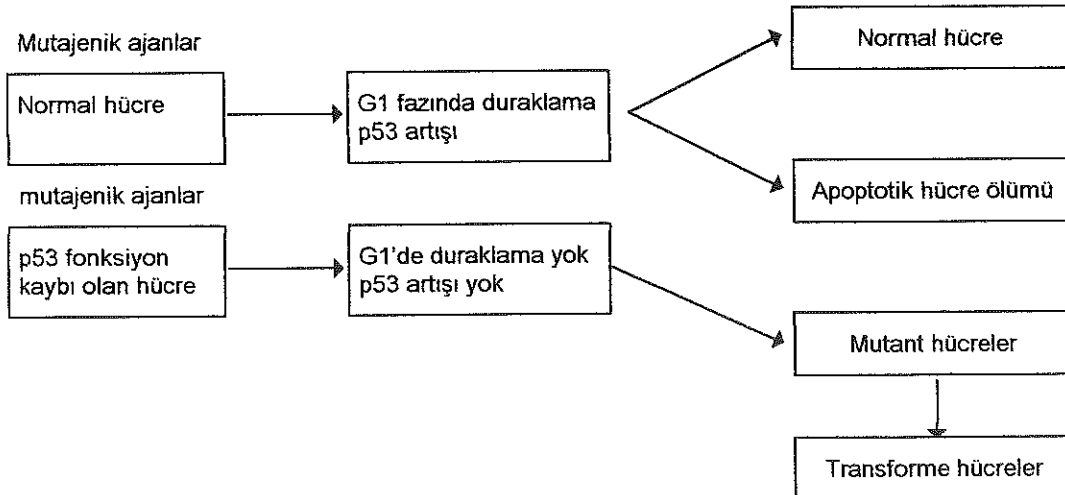
p53 geni 53 kilodaltonluk bir nükleer fosfoproteini kodlar. 17. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. DNA replikasyonu, hücre proliferasyon ve hücre ölümünü düzenler. p53 allelinde bir delesyon yada nokta mutasyonu insan malignitelerinde (akciğer, meme, gastrik ve kolorektal yoğunlukta olmak üzere) sıkça karşımıza çıkar. İlk kez 1979'da tanımlanmış ve 1989 yılına kadar onkogen fonksiyonunda olduğu düşünülmüştür. 1989 yılında Berg ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kolorektal karsinomlarda % 55 oranında p53 boyanması tespit etmişlerdir. İlerleyen çalışmalarda p53'ün mutant formunun anormal hücre büyümesine neden olduğu, fakat wild tip p53'ün tümör büyümesini baskıladığı anlaşılmıştır (8,16,17,19,20,21,22, 23,24,25).

İmmünohistokimyasal çalışmalarla değişik kanserlerde p53 proteininin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. İki tip p53 proteini bu ekspresyondan sorumludur: Wild type ve mutant tip. Wild tip p53, normal epitelyal hücrelerde de salgılanır ve hücre proliferasyonunu baskılar. Mutasyona uğramış olan

p53 wild tiple birleşir ve bunun supresif etkisini inhibe eder. Wild tipin yarı ömrü (5-30dk) kısa olduğu için immünohistokimyasal olarak tespit edilemez. Mutant tipin yarı ömrü (20 saate dek çıkabilir) uzun olduğundan hücre nükleusunda birikir. Bu nedenle immünohistokimyasal olarak belirlenen p53 proteini mutant tiptir(8,16,17).

Normal p53, genomun bütünlüğünü gözleyen bir moleküler polis gibi davranır. DNA hasara uğradığında p53 birikir ve DNA tamirine fazladan zaman vermek için replikasyonu durdurur. Hücre G₁ fazında bekler. Tamir başarısızlığa uğrarsa mutant hücrenin bölünmesi riskli olduğundan p53 apoptosis yoluyla hücrenin intiharına yol açar. p53'ün bu koruyucu fonksiyonundan ötürü p53'e "gardiyan genom" adı verilmiştir. p53, mutasyon ve host veya viral proteinlere bağlanma yoluyla inaktive edildiğinde mutant hücreler replikasyonu durdurmayı gerçekleştiremezler. Bu nedenle onlar genetik olarak daha az stabildir ve malign klonların hızlı seleksiyonuna yol açacak şekilde mutasyonları akümüle ederek artmış bir hızla yeni kromozomal düzenlemelere yol açacaktır(8,19,26). (Şekil 2).

Kolorektal karsinomlarda delesyonlar sıklıkla 5,17,18 ve 22. kromozomdadır. 17.kromozomun delesyonu ve p53 te nokta mutasyonları bazı kolorektal adenomlarda da bulunmuştur(27,28).



Şekil 2: Normal ve mutant p53'ün etki modeli(8).

bcl-2 (MİTOKONDRIYAL ONKOGEN)

bcl-2 hücreleri apoptosisten koruyan 18.kromozom uzun kolunda lokalize, 239 aa dizilimli, 24 kilodaltonluk bir proteini kodlayan, dış mitokondriyal membranda yer alan bir onkogendir. Endoplazmik retikulum ve nükleer zarfın bazı parçalarında da tarif edilmiştir. Embriyolojik gelişim sırasında çok geniş ekspresyonu bildirilmiştir. Yetişkinlerde sadece uzun süre yaşayan hücrelerde sınırlı olarak eksprese edilir. Biyokimyasal fonksiyonu halen tam bilinmemektedir. bcl-2 onkoproteininin programlı hücre ölümünü inhibe ettiği bulunmuştur (antiapoptosis geni). Bazı veriler hücrelerin redoks sistemlerini düzenleme yoluyla hücre büyümesinin kontrollerinde rolleri olduğunu desteklemiştir(8,25,29,30,31,33).

bcl-2, B cell lenfoma/lösemi-2 gen ile eşanlı olarak kullanılmaktadır. İlk kez folliküler lenfomalarda görülen kromozal translokasyon t(14;18) çalışmalarında bulunmuştur ki bu translokasyon bcl-2 geninin ve immünglobulin ağır zincirinin hemen yanındadır. B hücreli lenfomalarda, Hodgkin hastalığında ve reaktif lenf nodlarında (14;18) kromozom translokasyonlarında bcl-2 gen ürününün aşırı ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Meme karsinomu, tiroid folliküler karsinomu ve nöroblastomda da overekspresyonları bildirilmiştir(29,30,32,33).

Valix ve arkadaşları ilk kez 1988'de bcl-2'nin hücre yaşamını uzattığını rapor etmişlerdir. bcl-2'nin aşırı ekspresyonunun persistansı uzun süreli yaşayan hücrelerin birikimine neden olabilir. Bunun sonucunda da tümörgenezde rol oynayabilir. bcl-2'nin küçük hücreli akciğer karsinomlarında ekspresyonu daha iyi klinik gidişle ilişkilidir ve bu meme karsinomlarında da iyi prognozla alakalı olarak bulunmuştur. Bunların yanı sıra nöroblastomlarda overekspresyonları daha kötü prognostik özelliğe sahiptir (29,30,32,33).

c-myc (NÜKLEER REGÜLATÖR PROTEİN)

c-myc protoonkogeni avian myelositosis virüsünün (MC29) transforming genine homolog bir hücresel gendir. c-myc'nin onkojenik kapasitesi ilk kez tavuklarda avian lökosis virüs ile indüklenmiş bursal lenfomaların çalışmasıyla tanımlanmıştır. 439 aa'dan oluşur ve c-myc geninin protein ürünü 62.000 molekül ağırlıklı p^{62c-myc} proteindir. Bu temelde nukleusta lokalizedir ve nükleer transkripsiyonun regülatörleri olduğuna inanılmaktadır (8,34,35,36).

c-myc geninin anormal ekspresyonu pek çok tümör hücresinde bulunmuştur. Karsinogenezdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kelly ve arkadaşları, c-myc'nin indüklenebilir bir gen olduğunu ve bu genin hücre siklusuna bağımlı bir şekilde spesifik büyüme sinyalleriyle regüle edilebileceğini göstermişlerdir. c-myc ekspresyonu hücrelerin G₀'dan G₁'e geçişleri sırasında artar. Yüksek c-myc mRNA seviyeleri normal fare ve insan plasenta hücrelerinde parsiyel hepatektomi ve kimyasallarla karaciğer doku hasarında tespit edilmiştir. Bunlar da spesifik büyüme sinyalleriyle c-myc'nin indüklenebilir bir gen olduğunu desteklemiştir (34,35,36).

Tümör hücrelerinde c-myc ekspresyonunun deregülasyonunda birkaç molekül mekanizma identifiye edilmiştir. Bunlar gen amplifikasyonu, rearrangement ve promoter insersiyonuyla transkriptin üretiminin artmasıdır. Aberran c-myc gen ekspresyonu yükselmiş c-myc mRNA seviyeleriyle sonuçlanır. İnsan tümörlerinden alınan biyopsilerde ve neoplastik hücrelerin bir kısmında bu tespit edilmiştir. Bu genin amplifikasyonlarına bağlı olarak yükselmiş ekspresyonlarının primer akciğer ve meme karsinomunda tümör progresyonuna katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Çok sayıda primer akut lösemiler ve kolon karsinomlarında c-myc lokusunda gros genetik değişiklik yokluğunda bu genin yüksek seviyelerde ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (35,36).

c-myc'nin gen ürünü olan p^{62c-myc} proteinin immünohistokimyasal olarak boyanması parafin bloklarda genelde stoplazmiktir. Stewart ve arkadaşları taze tümör hücrelerinin bu proteinin nükleer lokalizasyonunu gösterdiğini ve proteinin formalinle fikse olduğunda stoplazmik hale geldiğini belirtmiştir. Suzuki ve ekibi ise buna karşın p^{62c-myc}'nin immün reaktivitesinin fiksasyondan bağımsız olarak stoplazmada olduğunu bildirmiştir (34,36).

MATERYAL VE METOD

1995-1997 yılları arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji kliniğinde kolorektal adenokarsinom tanısı almış 30 olgu, 1992-1997 yılları arasında kolorektal polip-adenom tanısı almış 20 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Kolorektal karsinomlar differensiasyon derecelerine (WHO) göre iyi-orta-az differensiye olarak sınıflandırılmıştır.

Evreleme Astler-Coller evreleme sistemine göre yapılmıştır ve lezyon mukozada sınırlıysa Evre A, muskularis propriaya girmiş ancak bu tabakayı aşmamışsa ve lenf nodları tutulmamışsa evre B₁, lezyon muskularis propriayı aşmış, lenf nodu tutulumu yoksa evre B₂ tümör barsak duvarında sınırlı, fakat lenf nodu tutulumu varsa C₁, tümör barsak duvarını aşmış, serozal yağlı doku tutulmuş, lenf nodu metastazı varsa C₂ olarak evrelendirilmiştir. Ayrıca tüm tümörlerde lenf nodları incelenerek metastaz olup olmadığı, vasküler invazyon varlığı tüm olgularda araştırılmıştır. Bunun dışında tümörün barsak duvarındaki yayılımı serozal invazyon olup olmamasına göre iki grupta incelenmiştir.

Kolorektal polipler polip tipleri açısından tekrar değerlendirmeye alınmış ve displazi dereceleri low grade ve high grade olarak incelenmiştir. Hafif-orta derecede displazi gösterenler low grade, ağır derecede displazi gösterenler ise high grade kapsamına alınmıştır.

Tümörü en iyi örnekleyen ve nekroz içermemesine dikkat edilen bir adet H+E boyalı lamlara ait parafin bloklar immünohistokimyasal olarak p53, bcl-2, c-myc boyanmak üzere seçildi.

Kolorektal poliplerden lezyonu en iyi örnekleyen H+E boyalı lamlara ait parafin bloklardan p53, bcl-2, c-myc boyanmak üzere birer adet seçildi.

İmmünohistokimya

Poly-L-Lysin ile kaplanmış lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Bütün gece oda sıcaklığında bırakılan kesitler 60°C sıcaklıktaki etüvde 75 dakika bekletildi.

Deparafinizasyon amacıyla 3 kez 5'er dakika xylenden ve iki kez 10'ar dakika %96'lık alkolden geçirildi. Rehidratasyon için 1 dakika distile suda bekletildi. 1000 cc distile su ile sulandırılan antijen retrieval solüsyonu (bcl-2 ve p53 için kullanıldı) ve AR-10 solüsyonu (c-myc için kullanıldı) 5 dakika mikrodalga fırında ısıtıldı (750 w). Daha sonra bu solüsyona alınan kesitler 3 kez 5'er dakika ve her 5 dakika sonunda 30 saniye ara verilerek mikrodalga fırında şoklandı (650W). 15 dakika mikrodalga fırında soğumaya bırakıldı. Soğuma işleminin sonunda 2 kez phosphate buffered salin (PBS)'den geçirilen kesitler nemli ortama alındı. 20 dakika keçi serumu ile inkübe edildi. p53 (Biogenex, San Ramon, CA), bcl-2 (Biogenex, San Ramon, CA), c-myc (Biogenex, San Ramon, CA) monoklonal antikoları tek tek uygulandı. LSAB alkalen fosfataz yöntemiyle rutin boyama işlemi tamamlandı. Pozitif kontrol olarak p53 ve c-myc için kolon adenokarsinomu, bcl-2 için ise reaktif lenf nodu kullanıldı.

Karsinom olgularında tümör hücrelerinin hiç reaksiyon göstermeyenleri (-), tümör hücrelerinin %5'inden azında reaksiyon gösterenler (1+), %5-50 arasında pozitif boyama gösterenler (2+), %50-100 arasında pozitif reaksiyon gösterenler (3+) olarak değerlendirildi.

Kolorektal polipler ise glandların boyanma yaygınlığına göre; hiç reaksiyon göstermeyenler (-), gland hücrelerinin %5' inden azında pozitif reaksiyon gösterenler (1+), %5-50 pozitif boyananlar (2+), %50-100 arası pozitif reaksiyon gösterenler (3+) olarak değerlendirmeye alındı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, veriler SPSS for Windows 5.0 İstatistik Programına girilerek yapıldı. Karşılaştırmada χ^2 (ki-kare, chi-Square) ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P=0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1995-1997 yılları arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji kliniğinde kolorektal adenokarsinom tanısı almış 30 vaka grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, lokal yayılım gibi prognostik parametreler yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Beraberinde 1992-1997 yılları arasında kolorektal polip ve adenom tanısı alan 20 vaka, polip tipleri ve displazi dereceleri açısından yine retrospektif olarak incelendi.

Tüm olgularda p53, bcl-2, c-myc overekspresyonları immün histokimyasal yöntemle araştırıldı.

Karsinom olgularının yaş dağılımı 32-98 yaşları arasında olup ortalama yaş 60,68 olarak bulundu. Kadın hasta sayısı 15(%50), erkek hasta sayısı 15(%50) olup kadın-erkek oranının eşitliği görüldü.

Karsinomlardan 11 olgu rektumda (%36,66), 8 olgu sol kolonda (%26,66), 4 olgu sağ kolonda(%13,33), 1 olgu transvers kolonda (%3,33), 1 olgu rektosigmoidde (%3,33) lokalizeydi. 5 olgunun (%16,66) yerleşimi kolon olarak belirtilip tam lokalizasyonu verilmemişti.

Karsinom olgularının 27'si (%90) klasik adenokarsinom, 3'ü (%10) müsinöz adenokarsinomdu.

Makroskopik görünümüne göre 11 olgu ülserovegetan (%36,66), 8 olgu ülseroinfiltran (%26,66), 4 olgu annüler (13,33), 1 olgu polipoid (%3,33), 1 olgu polipoid annüler (%3,33), 1 olgu ülserovegetan annüler (3,33), 1 olgu ülseroinfiltran annüler (%3,33), 1 olgu annüler papiller (%3,33), 2 olgu ise ülser lezyonlar (%6,66) olarak değerlendirilmişti.

Karsinomlar differensiasyon derecelerine göre değerlendirildiğinde 5 olgu (%16,66) iyi differensiyasyon (Grade I), 23 olgu (%76,66) orta derecede differensiyasyon (Grade II), 2 olgu (%6,66) ise az differensiyasyon (Grade III) olarak tespit edildi.

Evreleme Astler-Coller evreleme sistemi göz önüne alınarak yapıldı. Evre A'ya giren hiç olgu yoktu. Evre B'de 8 olgu (%26,66), Evre B₂'de 4 olgu (%13,33), Evre C₁'de 1 olgu (%3,33), Evre C₂'de ise 17 olgu (56,66) mevcuttu.

Olguların 18'inde lenf nodu metastazı (%60) pozitif, 12 olguda ise lenf nodu metastazı negatif (%40)

Vasküler invazyon 12 olguda pozitif (%40). 18 olguda ise vasküler invazyon yoktu (%60).

Olgular serozal tutulum olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Seroza invazyonu olan 21 vaka (%70) vardı. 9 olguda (%30) ise seroza invazyonu mevcut değildi.

Olguların genel özellikleri tablo 3 'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Olguların genel özellikleri

		Olgu sayısı	%
Histolojik grade	I	5	16.66
	II	23	76.66
	III	2	6.66
Evre	A	-	-
	B ₁	8	26.66
	B ₂	4	13.33
	C ₁	1	3.33
	C ₂	17	56.66
Lenf nodları	pozitif	18	60
	negatif	12	40
Vasküler invazyon	pozitif	12	40
	negatif	18	60
lokal yayılım (seroza invazyonu)	pozitif	21	70
	negatif	9	30

Yapılan immünohistokimyasal uygulamalar sonucunda p53 immünreaktivitesi nükleer, bcl-2 ve c-myc immünreaktivitesi sitoplazmik olarak boyanma gösterdi. Olgular p53, bcl-2, c-myc ile boyanma yaygınlıklarına göre semi-kantitatif olarak 4 grupta incelendi. Hiç boyanma göstermeyenler (-), tümör hücrelerinin %5'inden azında boyanma gösterenler (1+), tümör hücrelerinin %5-50'sinde boyanma görülenler (2+), %50'den fazla boyanma gösterenler ise (3+) olarak değerlendirildi. Bu yaygınlık dereceleriyle her bir antikorun prognostik faktörlerden grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve lokal yayılım ile ilişkileri karşılaştırıldı.

p53 boyanma yaygınlığı ile grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 4,5,6,7,8'de gösterilmiştir .

Tablo 4.

Grade	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
İyi differensiye (I)	2	-	2	1	5
Orta diffrensiye (II)	5	3	2	13	23
Az differensiye (III)	-	1	1	-	2
Toplam	7	4	5	14	30

$X^2=9.7$ $p=0.133$ $r=0.10$

Tablo 5.

Evre	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Evre A	-	-	-	-	-
Evre B ₁	3	-	2	3	8
Evre B ₂	-	1	-	3	4
Evre C ₁	-	-	1	-	1
Evre C ₂	4	3	2	8	17
Toplam	7	4	5	14	30

$X^2=10.41$ $p=0.318$ $r=0.02$

Tablo 6.

lenf nodu metastazı	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Pozitif	4	3	3	8	18
Negatif	3	1	2	6	12
Toplam	7	4	5	14	30

$$X^2=0.342 \quad p=0.951$$

Tablo 7.

Vasküler invazyon	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Pozitif	1	2	3	6	12
Negatif	6	2	2	8	18
Toplam	7	4	5	14	30

$$X^2=2.97 \quad p=0.395$$

Tablo 8.

Lokal yayılım	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Serozal invazyon(+)	4	4	2	11	21
Serozal invazyon (-)	3	0	3	3	9
Toplam	7	4	5	14	30

$$X^2=4.89 \quad p=0.179$$

bcl-2 boyama yaygınlığı ile grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 9,10,11,12,13 'te gösterilmiştir.

Tablo 9.

Grade	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
İyi differensiye (I)	1	1	1	2	5
Orta diffrensiye (II)	7	7	5	4	23
Az differensiye (III)	1	-	1	-	2
Toplam	9	8	7	6	30

$X^2= 3,31$ $p=0,768$ $r=-0,18$

Tablo 10.

Evre	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Evre A	-	-	-	-	-
Evre B ₁	1	2	3	2	8
Evre B ₂	2	1	1	-	4
Evre C ₁	-	1	-	-	1
Evre C ₂	6	3	4	4	17
Toplam	9	7	8	6	30

$X^2=6,15$ $p=0,724$ $r=-0,05$

Tablo 11.

İenf nodu metastazı	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Pozitif	6	4	4	4	18
Negatif	3	4	3	2	12
Toplam	9	8	7	6	30

$X^2=1,42$ $p=0,700$

Tablo 12.

Vasküler invazyon	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Pozitif	3	3	3	3	12
Negatif	6	5	4	3	18
Toplam	9	8	7	6	30

$X^2=0,461$ $p=0,927$

Tablo 13.

Lokal yayılım	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Serozal invazyon(+)	8	4	5	4	21
Serozal invazyon (-)	1	4	2	2	9
Toplam	9	8	7	6	30

$X^2=3,09$ $p=0,377$

c-myc boyanma yaygınlığı ile grade, evre, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 14,15,16,17,18 'de gösterilmiştir.

Tablo 14.

Grade	c-myc boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
İyi differensiye (I)	1	1	2	1	5
Orta differensiye (II)	7	10	4	2	23
Az differensiye (III)	1	-	1	-	2
Toplam	9	11	7	3	30

$x^2=4,12$ $p=0,659$ $r= 0,18$

Tablo 15.

Evre	c-myc boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Evre A	-	-	-	-	-
Evre B ₁	3	2	2	1	8
Evre B ₂	-	2	1	1	4
Evre C ₁	-	1	-	-	1
Evre C ₂	6	6	4	1	17
Toplam	9	11	7	3	30

$\chi^2=4,98$ $p=0,835$ $r=-0,10$

Tablo 16.

Lenf nodu metastazı	c-myc boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Pozitif	6	7	4	1	18
Negatif	3	4	3	2	12
Toplam	9	11	7	3	30

$\chi^2=0,678$ $p=0,878$

Tablo 17

Vasküler invazyon	c-myc boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Pozitif	3	6	3	-	12
Negatif	6	5	4	3	18
Toplam	9	11	7	3	30

$\chi^2=3,16$ $p=0,367$

Tablo 18.

Lokal yayılım	(-)	c-myc boyanma yaygınlığı(%)			Toplam
		1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Serozal invazyon(+)	6	8	5	2	21
Serozal invazyon (-)	3	3	2	1	9
Toplam	9	11	7	3	30

$$\chi^2=0,109 \quad p=0,990$$

Genel olarak bakıldığında 13 (%43.33)karsinom olgusunda her 3 onkoproteininin ekspresyonu görüldü. Bu grubun dışında 2 olgu sadece p53 ve bcl-2 ile, 3 olgu bcl-2 ve c-myc ile, 4 olgu ise p53 ve c-myc ile pozitif boyanma göstermişti.

Çalışmamıza aldığımız adenom ve polip olgularının 14'ü (%70), adenomatöz polip (tübüler adenom),1 olgu(%5) villöz adenom, 1 olgu (%5) hiperplastik polip, 4 olgu (%20)ise juvenil polip tanısı almıştı.

Olguların yaş dağılımı 3-77 yaşları arasında olup ortalama yaş 48.47 idi.

Vakaların 16'sı erkek (%80) 4'ü kadındı (%20).

8 olguda (%40) beraberinde bir adenokarsinom mevcuttu.

Olgulardan 2'si sağ kolon, 1 olgu transvers kolon, 3 olgu sigmoid kolon, 7 olgu rektum, 2 olgu anal kanalda lokalizeydi. 5 olgunun lokalizasyonu kolon olarak bildirilmiş, tam yerleşim yeri belirtilmemişti.

12 olgunun (%60)çapı 1 cm'den büyük, 2 olgu (%5)1 cm çapında, 6 olgu (%30) ise 1 cm'nin üzerinde çaplara sahipti.

Olguların 5'inde (%25) displazi yoktu. 10 olguda (%50) low grade displazi, 5 olguda (%25) ise high grade displazi vardı. İnceleme yapılırken hafif-orta displaziler low grade, ağır displaziler high grade grubuna dahil edildi.

Olguların tipleri ve displazi dereceleri p53, bcl-2, c-myc ekspresyonlarıyla karşılaştırıldı. Gland epitel hücrelerindeki boyanma yaygınlıkları semi-kantitatif olarak %5'den az (1+), %5-50 arası (2+), %50'den fazlası (3+) olarak gruplandırıldı. Hiç boyanma göstermeyenler negatif olarak değerlendirildi.

p53 boyanma yaygınlığı ile polip tipleri ve displazi dereceleri arasındaki ilişkiler sırasıyla Tablo 19 ve 20'de incelenmiştir.

Tablo 19.

Polip tipi	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Adenomatöz polip	7	4	1	2	14
Villöz adenom	1	-	-	-	1
Juvenil polip	4	-	-	-	4
Hiperplastik polip	1	-	-	-	1
Toplam	13	4	1	2	20

$$\chi^2=12.58 \quad p=0,182$$

Tablo 20.

Displazi derecesi	p53 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Displazi (-)	5	-	-	-	5
Low grade	5	3	1	1	10
High grade	3	1	-	1	5
Toplam	13	4	1	2	20

$$\chi^2=4.80 \quad p=0,568 \quad r=0,30$$

bcl-2 boyanma yaygınlığı ile polip tipleri ve displazi derecelerinin ilişkisi Tablo 21 ve 22'de verilmiştir.

Tablo 21.

Polip tipi	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Adenomatöz polip	6	-	3	5	14
Villöz adenom	1	-	-	-	1
Juvenil polip	3	1	-	-	4
Hiperplastik polip	1	-	-	-	1
Toplam	11	1	3	5	20

$\chi^2=8,83$ $p=0,453$

Tablo 22.

Displazi derecesi	bcl-2 boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Displazi (-)	4	1	-	-	5
Low grade	5	-	1	4	10
High grade	2	-	2	1	5
Toplam	11	1	3	5	20

$\chi^2=9,01$ $p=0,172$ $r=0,24$

c-myc boyanma yaygınlığı ile polip tipleri ve displazi derecelerinin ilişkisi Tablo 23 ve 24'te gösterilmiştir.

Tablo 23.

Polip tipi	c-myc boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Adenomatöz polip	6	5	2	1	14
Villöz adenom	1	-	-	-	1
Juvenil polip	3	1	-	-	4
Hiperplastik polip	-	1	-	-	1
Toplam	10	7	2	1	20

$$\chi^2=4,60 \quad p=0,867$$

Tablo 24.

Displazi derecesi	c-myc boyanma yaygınlığı(%)				Toplam
	(-)	1+(<5)	2+(5-50)	3+(50-100)	
Displazi (-)	3	2	-	-	5
Low grade	4	3	2	1	10
High grade	3	2	-	-	5
Toplam	10	7	2	1	20

$$\chi^2=3,54 \quad p=0,738 \quad r= 0,01$$

Genel olarak bakıldığında 2 olgu her üç onkoprotein ile pozitif boyanma gösterdi. Bu vakalardan biri low grade diğeri high grade adenomatöz polipdi. Bu grup dışında sadece 2 olgu p53 ve bcl-2, 4 olgu bcl-2 ve c-myc, 1 olgu ise p53 ve c-myc ile pozitiflik gösterdi.

Tablo 25 ve 26'da karsinom, adenom ve poliplerin boyanma oranlarına göre dağılımının genel özeti verilmiştir.

Tablo 25:

Prognostik Parametreler	Toplam Olgu Sayısı	Olguların boyanma oranlarına göre dağılımı		
		p53	bcl-2	c-myc
WHO				
Grade I	5	3 (%60)	4 (%80)	4 (%80)
Grade II	23	18 (%78,2)	16 (%69,56)	16 (%69,56)
Grade III	2	2 (%100)	1 (%50)	1 (%50)
Astler-Coller				
Stage A	-	-	-	-
Stage B ₁	8	5 (%62,5)	7 (%87,5)	5 (%62,5)
Stage B ₂	4	4 (%100)	2 (%50)	4 (%100)
Stage C ₁	1	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)
Stage C ₂	17	13 (%76,47)	11 (%64,70)	11 (%64,7)
Lenf Nodu Metastazı (+)	18	14 (%77,77)	12 (%66,66)	12 (%66,66)
Lenf Nodu Metastazı (-)	12	9 (%75)	9 (%75)	9 (%75)
Vasküler invazyon (+)	12	11 (%91,66)	9 (%75)	9 (%75)
Vasküler invazyon (-)	18	12 (%66,66)	12 (%66,66)	12 (%66,66)
Seroza invazyonu (+)	21	17 (%80,95)	13 (%61,90)	15 (%71,42)
Seroza invazyonu (-)	9	6 (%66,66)	8 (%88,88)	6 (%66,66)
TOPLAM	30	23 (%76,64)	21 (%70)	21 (%70)

Tablo 26:

Polipler	Toplam Olgu Sayısı	Olguların boyanma oranlarına göre dağılımı		
		p53	bcl-2	c-myc
Adenomatöz polip	14	7 (%50)	8 (%57,14)	8 (%57,14)
Villöz adenom	1	-	-	-
Juvenil polip	4	-	1 (%25)	1 (%25)
Hiperplastik polip	1	-	-	1 (%100)
Displazi (-)	5	-	1 (%20)	2 (%40)
Low grade displazi	10	5 (%50)	5 (%50)	6 (%60)
High grade displazi	5	2 (%40)	3 (%60)	2 (%40)
Toplam	20	7 (%35)	9 (%45)	10 (%50)

TARTIŞMA

Kolorektal karsinomlar insidansları giderek artan neoplazmalardır. Çoğunun patogeneğinde önceden bulunan adenomatöz polipler yer almaktadır. Bir kısmı ise sporadiktir. Kalın barsak karsinomları genellikle iyi-orta derecede differensiye, değişik miktarlarda musin salgılayan adenokarsinomlardır. Prognozu belirlemede en çok kullanılan parametreler histolojik grade, stage, lenf nodu metastazı, vasküler yayılım, tümörün invazyon derinliğidir. Bunların yanısıra yaş, sex, tümör lokalizasyonu, tümörün kenar yapısı, inflamatuvar reaksiyon, DNA ploidy, HLA-DR, HCG, musinle ilgili antijenlerin ekspresyonu, endokrin hücre varlığı, onkogen ekspresyonları sayılabilir (4,8).

Kolorektal karsinomlarda differensiasyon derecesine göre prognozu değerlendirmede 5 yıllık survi için pekçok araştırmacı (Phillips, Freedman, Capuis, Jass) farklı oranlar bildirilmiştir. Bunlara göre iyi differensiye tümörlerde 5 yıllık survi %62-83, Orta derecede differensiye karsinomlarda %43-63, kötü differensiye kolorektal tümörlerde ise %11-42 arasında oranlar elde edilmiştir(15).

Kolorektal karsinomların evreleme sistemlerine göre 5 yıllık survi oranları hakkında farklı rakamlar mevcuttur. Astler-Coller evreleme sistemine göre 5 yıllık survi oranları; stage A: %100, Stage B₁: %66.6, Stage B₂: %53.9, Stage C₁: %43, Stage C₂: %22.4 olarak bildirilmiştir(15).

Vasküler invazyonla 5 yıllık survinin (%15-48) oldukça azaldığı belirtilmiştir(15).

Kürativ cerrahiden sonra 5 yıllık survi %40-60, yetersiz rezeksiyondan sonra ise lokal rekürrens ve/veya lenf nodu metastazı %90 üzerindedir. Rekürrenslerin %71'i ilk 2 yılda, %91'i ise ilk 5 yılda görülür (4).

Kolorektal karsinomlarda adjuvan kemoterapi düşünölen çoğu terapötik karar temelde bilinen prognostik faktörlere göre alınır. Oysa ki yeni biyolojik faktörler geleneksel yaklaşımların düzeltilmesinde ve tamamlanmasında kullanılmaktadır. Bu faktörler kolorektal karsinomların patogeneğinde dominant rol oynadıkları düşünölen multipl protoonkogen, onkogen, düzenleyici faktörler ve tümör supresör genlerdir. p53, bcl-2, c-myc, p21, K-ras kolorektal karsinomlarda araştırılan onkogenlerden başlıcalarıdır. Tümörün immünhistokimyasal fenotipinin tümör biyokimyası hakkında önemli bilgiler verdiği düşünölmektedir(4,37).

p53 (tümör supresör gen) DNA replikasyonunu, hücre proliferasyonunu ve hücre ölümünü düzenler. İmmünhistokimyasal olarak tespit edilen mutant p53'tür ve immün boyanma çoğunlukla nukleusta lokalizedir(8,16,17,18,19,25).

p53 allelik kaybı kolorektal karsinomlarda %70 oranında bulunmuştur. Kısa dönemli çalışmalarda p53 allel kaybının prognostik bilgi sağlayamayacağı bildirilmiştir (O'connel ve ark. 1992, Campo ve ark. 1994, Khine ve ekibi 1995). Uzun takip periyodları içeren çalışmalarda p53 geninin bir kopyasının allel kaybının daha kötü bir prognoz için anlamlı indikatör olduğu belirtilmiştir (Kern ve ekibi 1989, Laurent –Puig ve ark. 1992) (16).

Pek çok karsinomda olduğu gibi kolorektal karsinomlarda nokta mutasyonu Nigro ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. p53 nokta mutasyonunun kolorektal karsinomların %50 sinde göröldüğü ve bunun kötü hasta prognozuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hamelin ve arkadaşları 1994, Goh ve arkadaşları 1995, Hollestein ve ekibi). Bazı çalışmalarda ise kötü hasta prognozuyla ilişkisi olmadığı iddia edilmiştir (Dix ve arkadaşları 1992). Yao ve ekibinin çalışmasında kolorektal karsinomların karaciğer metastazı gösteren olgularında %77 oranında p53 nokta mutasyonu olduğu belirtilmiştir. Kötü hasta prognozu ve karaciğer metastazı ile p53 nokta mutasyonu arasındaki ilişkinin mekanizması açıklanamamıştır (16,20,38).

Yapılan bazı çalışmalarda ELISA yöntemiyle plazma p53 değerleri araştırılmış ve yüksek plazma p53 değerleri ile kolorektal neoplazi olguları arasında korelasyon bulunmuştur. Karsinoembriyonik antijen yanı sıra ilerde bu testin kolorektal karsinomlarda prognostik önem taşıyabileceği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda plazma p53 değerleri, p53 nokta mutasyonları ve immünohistokimyasal olarak p53 overekspresyonları birbirleri ile korele bulunmuştur. Bunların yanısıra DNA anaploidy varlığı ile yüksek p53 değerleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır(18,19,23).

Özdamar ve ekibi (1995), kolorektal karsinom, inflamatuvar barsak hastalığı ve villöz adenom olgularında PCNA(mitozun başlamasında rol oynayan molekülünden proliferating nuclear antigen) ekspresyonu ile p53 ekspresyonunun ilişkisini araştırmışlardır. p53 ile PCNA indeksleri ve sellülerite arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken, p53 ile histolojik grade, mitotik indeks, nukleer polimorfizm, nekroz gelişim paterni, lenfatik tutulum, Duker sınıflaması arasında korelasyon tespit etmemişlerdir. Özellikle inflamatuvar barsak hastalıklarında p53 ve PCNA indeksinin malign sürecin erken tanınmasında potansiyel bir önemi olduğunu belirtmişlerdir (39).

Mutant tip proteini gösteren tümör hücrelerinde p53 birikimi kolorektal karsinomlarda %24-72 oranında bulunmuştur. p53 overekspresyonunun hasta prognozuyla ve prognostik parametrelerle ilgisini irdelemek amacıyla çalışmalar yapılmıştır(16).

Scott ve arkadaşları (1990) 52 kolorektal adenokarsinom olgusunda %42 oranında p53 immünopozitifliği gözlemişler ve boyanmanın tümörün differensiasyon derecesi, evresi ve surviyile korelasyon göstermediğini, p53 ile tümör lokalizasyonunun zayıf bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir(18).

Colin ve arkadaşları (1991, 86 olgu), ayrıca Yamaguchi ve ekibi (1992, 100 olgu) sırasıyla kolorektal karsinomlarda p53 ekspresyonunu %46.5 ve %61 oranında bildirmişlerdir. Her iki ekip boyanma oranıyla Duker

evresi, tümörün differensiasyon derecesi DNA ploidi, lenf nodu metastazi, tümörün kenar yapısı, serozal ve venöz invazyon arasında korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir. Yamaguchi, p53 ile pozitif reaksiyon gösterenlerde daha fazla rekürrens saptamıştır. Kawasaki ve arkadaşları, Mulder ve ekibi de benzer sonuçlar elde etmiş olup artan stage ile p53 arasında zayıf korelasyon bildirmişlerdir(24,27,28,40).

Smith ve ekibi (1995, 100 olgu) iki farklı monoklonal antikor kullanarak kolorektal karsinomlarda p53 ekspresyonunu %62 ve %76 oranında, Sameshima ve arkadaşları ise (1996, 40 olgu) %47.5 oranında bulmuşlardır. Her iki çalışma grubunda p53 overekspresyonunun boyanma şiddeti ile prognoz arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Sameshima, ek olarak p53 pozitivite oranıyla histolojik tip, tümör invazyon derinliği, karaciğer metastazi arasında bir ilişki saptamamıştır(16,17).

Feng Sun ve arkadaşları (1992, 239 olgu), Bosari ve ekibi (1994, 206 olgu) poliklonal ve monoklonal antikor kullanarak stoplazmik ve nukleer p53 birikimini kolorektal karsinomlarda araştırmışlardır. Stoplazmik p53 birikimlerinin ilerleyen stage ile artış gösterdiğini ve kötü prognozla ilişkili olduğunu gözlemişlerdir. Bosari, stoplazmik p53 birikiminin rekürren hastalık için yüksek risk altındaki hastalarda prognostik indikatör olarak kullanılabileceğini savunmuştur(20,45).

Çalışmamıza aldığımız 30 kolorektal adenokarsinom olgusunda monoklonal antikor kullanarak p53 immünreaktivitesini %76 oranında bulduk. p53 overekspresyonun boyanma yaygınlığı ile tümörlerin differensiasyon derecesi, Astler-Coller evreleme sistemi, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon ve tümörün lokal invazyonu arasında herhangi bir korelasyon bulamadık ($p>0.05$). p53 pozitif immünreaktivite oranımız literatürlerde bildirilen oranlara benzerlik göstermekte olup (16,20,27,37,40,41,42,43) bazılarında biraz daha yüksekti. Prognostik parametrelerle p53 ekspresyonu

arasında herhangi bir korelasyon bulmamamız monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermekteydi.

Çalışmamızda bulduğumuz p53 ekspresyon oranının biraz yüksek olması, literatürler arasında da p53 immünreaktivite oranlarının farklılık göstermesi, p53 epitoplarına karşı geliştirilen değişik monoklonal ve poliklonal antikorların kullanımına, ekspresyonları otörlerin yorumlama şekillerine, farklı skorlama ve hastalık evrelerinin kullanımına bağlı olabilir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında p53 overekspresyonunun kötü hasta prognozuyla ilişkili olduğu, bazı çalışmalarda ise p53 immünreaktivitesinin survi ile herhangi bir ilişki göstermediği belirtilmiştir(16).

p53 ile prognostik parametreler arasında pek korelasyon görülmemesine rağmen p53 mutasyonunun tespitinin klinik evreden sonra ikinci bir prognostik indikatör olarak kabul görebileceği savunulmuştur(41).

Diğer karsinomlar yanısıra kolorektal karsinomlarda da p53 geninin tespitinin, karsinomların erken belirlenmesinde ve tedavide yeni yaklaşımların (immünolojik olarak veya bloke ederek veya karşılıklı etkileşimle mutant p53 fonksiyonlarına etki edilerek) belirlenmesine faydalı olabileceği bildirilmiştir(23,29).

p53 gen ürünlerinin birikiminin immünhistokimyasal olarak boyanması p53 mutasyon analizine bir alternatif olabilir.

Kolorektal poliplerde ve adenomlarda immünhistokimyasal olarak p53 ekspresyonu hakkında çalışmalar yapılmış olup benzer sonuçlar alınmıştır.

Kawasaki ve ekibi (1991, 44 kolorektal adenom) ayrıca Campo ve arkadaşlarının (18 kolorektal adenom) yaptıkları çalışmalarda kolorektal adenomlarda p53 overekspresyon oranını sırasıyla %9 ve %11 olarak bulmuşlardır. Kawasaki, hafif displazi gösteren tübüler ve tübülovilöz adenomda, Campo ise ağır displazi gösteren adenomlarda p53 pozitifliği

gözlemiş ve adenomdan karsinoma dönüşümde p53 mutasyonunun rolü olduğunu düşünmüşlerdir(22,28).

Colin ve ekibi (1991-62 kolorektal polip), Sameshima ve arkadaşları (1996, 59 kolorektal polip) yaptıkları çalışmalarında kolorektal poliplerde p53 pozitif immün boyanmasını sırasıyla %8.7 ve %8-10 oranında bulmuşlardır. Colin, metaplastik poliplerde negatif reaksiyon tespit etmiş ve p53 boyanma yoğunluğuyla adenomun tipi, çapı, displazi derecesi arasında korelasyon bulmadığını belirtmiştir. Sameshima, displazi arttıkça p53 ekspresyonunun arttığını bildirmiş ve high grade displazili adenomlarda %66.7 oranında p53 ekspresyonu bulmuştur. p53 ekspresyonu düşük olmasına rağmen p53 mutasyonunun malign transformasyon sırasında erken bir bulgu olabileceğini öne sürmüşlerdir(17,27).

Pignatelli ve arkadaşları poliklonal antikor kullanarak kolorektal adenomlarda p53 overekspresyon oranını %41 olarak bildirmiştir(17).

20 kolorektal polip vakasının yer aldığı çalışmamızda p53 immünreaktivite oranını %35 olarak bulduk. Adenomatöz poliplerin %50'si boyanma göstermişti. Juvenil ve hiperplastik poliplerde herhangi bir reaksiyon izlenmedi. High grade displazili olguların %40'ı low grade displazili olguların %50 'si pozitif immün boyanma göstermekteydi. Polip tipleri ile p53 boyanma yaygınlığı arasında herhangi bir ilişki yoktu. Displazi derecesi ile p53 overekspresyonu arasında zayıf bir korelasyon görüldü($p=0.568$, $r=0.30$).

Kolorektal poliplerde p53 ekspresyon oranımız literatürlerde (17,22,27,28,42,43) bildirilen oranlardan yüksekti. Ancak Sameshima'nın ağır displazili olgularındaki ve Pignatelli'nin poliklonal antikor kullanarak yaptığı çalışmada bulunduğu oranlara yakınlık göstermekteydi. Bu farklılık vaka sayımızın azlığına, kullandığımız antikora ve teknik şartlarımıza bağlı olabilir. Polip tipleri ile p53 boyanma yaygınlığı arasında korelasyon bulmamız

literatürle uyumluydu. Displazi dereceleri ile p53 arasında zayıf korelasyon bulmamız Sameshima ve ekibinin çalışmasıyla benzerlik gösteriyordu.

Literatürlerde kolorektal adenomların p53 ekspresyonları konusunda pek açıklık olmadığı ve her bir adenomun seri kesitler yapılarak çok sayıda vakanın yer aldığı çalışmaların yapılması önerilmektedir(28).

Düşük insidansta da olsa hafif ve orta displazi gösteren adenom olgularında bile p53 ekspresyonunun gözlenmesi p53 mutasyon varlığının malign transformasyon sırasında erken bir bulgu olabileceği hipotezini destekleyebilir ve adenom-karsinom ardışıklığını güçlü bir şekilde düşündürebilir(17).

bcl-2 fizyolojik ve neoplastik şartlarda pek çok hücre sisteminde apoptozu inhibe ederek hücrelerin ölümünün düzenlenmesinde rol alan bir protoonkogendir. Anormal uzamış hücre yaşamıyla bcl-2, tümör progresyonu için gerekli çok sayıda çevresel ve genetik etkilerin birikimine izin veren kalıcı etki gösterebilir.

bcl-2 nin gastrointestinal sistemde fizyolojik ekspresyonu stem hücrelerinde ve proliferatif zondadır. İntestinal ve kolonik mukozanın alt kriptalarındadır. Buradaki fonksiyonu hücre ölümünden regeneratif epitelyal kompartmanı korumaktır. Normal boyanma paterni minimal ve fokaldır, bir kaç kriptada lokalizedir. Artmış bcl-2 immünreaktivitesi komşu normal (internal kontrol) epitel ile karşılaştırılarak yapılabilir(31,42).

Kolorektal karsinom vakalarında yapılan bcl-2 çalışmalarda genellikle adenomlar da yer almıştır. Bazı çalışmalarda p53 ekspresyonu da çalışmaya dahil edilmiştir.

Öfner ve arkadaşları (1994), 104 kolorektal karsinom olgusu içeren çalışmalarında %55 oranında bcl-2 pozitifliği saptamışlar ve boyanma yoğunluğu ile Duker evrelemesi, lenf nodu metastazı arasında herhangi bir

ilişki bulmayıp, tümör boyutuyla ters bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. bcl-2 ekspresyonunun daha yavaş lokal tümör büyümesiyle ilişkili olduğu, iyi klinik gidişat gözlendiği belirtilmiş; ancak iyi klinik gidişle bcl-2'nin ilişkisi açıklanamamıştır. Bosari ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlar ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmaksızın diffüz bcl-2 pozitif boyananların daha iyi klinik gidiş gösterdiklerini belirtmişlerdir(29,30).

Bosari, adenomların hepsinin bcl-2 ile pozitif reaksiyon gösterdiğini, %84'ünde diffüz boyanma varken hiperplastik poliplerin normal kolonik mukozadakine benzer şekilde boyandığını gözleyip displazi derecesi ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını belirtmiştir(30).

Bir başka çalışmada Flohil ve arkadaşları (1995) tüm kolorektal adenomlarda neoplastik hücrelerde bcl-2 ile pozitif immün boyanma tespit edildiğini, hiperplastik poliplerin ise normal mukozadaki gibi boyanma gösterdiğini bildirmiştir. Karsinomlarda ise %33 oranında bcl-2 pozitifliği varken; bu farklılığın, adenomdan karsinoma geçişteki bu oran düşüklüğünün mekanizması açıklanamamıştır. p53, c-myc, fos gibi bir çok genin apoptosisin düzenlenmesinde tutulabileceğini ve kolorektal neoplazilerde bcl-2 ekspresyonunun apoptotik aktiviteyle direkt olarak açıklanamayacağını savunmuşlardır(32).

Bronner ve arkadaşları (1995) yaptıkları geniş bir çalışmada gastrointestinal neoplazilerin tüm evrelerinde anormal bcl-2 ekspresyonu gözlemişlerdir. bcl-2 anormalliklerinin non-displastik epitelde de olmasıyla bcl-2 anormalliğinin morfolojik displazilerin gelişmesine öncülük ettiğini düşünmüşlerdir. Karsinomlarda da daha az bcl-2 pozitifliği bildirmişlerdir(31).

Sinicrope ve arkadaşları kolonik adenomların %71'inde, adenokarsinomların ise %67'sinde, Hague ve ekibi (1994) ise kolorektal adenomların %90'ında bcl-2 ekspresyonu bulmuşlardır(42,43).

19 kolorektal adenom ve 53 kolorektal karsinomun yer aldığı bir çalışmada Watson ve arkadaşları (1995) adenomlarda %63.2, karsinomlarda %36.5 bcl-2 pozitifliği bulduklarını ve adenomların differensiasyon derecesiyle bcl-2 nin korelasyonunun olmadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada p53 ekspresyonu adenomlarda %31.6, karsinomlarda ise %62.3 oranında bulunmuştur. Hem bcl-2 hem de p53 ekspresyonuyla stage, grade, tümörün kolondaki lokalizasyonu arasında herhangi bir ilişki, bunların yanı sıra bcl-2 ve p53 arasında herhangi bir korelasyon bulamadıklarını bildirmişlerdir(43).

Baretton ve arkadaşları (1995), 44 kolorektal adenom ve 95 kolorektal karsinom içeren çalışmalarında, adenomlarda bcl-2 ekspresyonunu %84, p53 ekspresyonunu ise %16 oranında bulmuşlar ve polip tipleriyle bcl-2 immün boyanması arasında ilişki yokken, displazi ile p53 arasında korelasyon bildirmişlerdir. Karsinomlarda bcl-2 %67, p53 %42 oranında pozitif reaksiyon vermiş ve her ikisinde de yaş, seks, tümör lokalizasyonu, stage ve grade arasında herhangi bir ilişki gözlenmediği belirtilmiştir. Çalışma sonucunda bcl-2 ekspresyonunun p53 kaybı gibi diğer genetik değişikliklerle birlikte kolorektal karsinogenezisin erken evrelerinde karakteristik bir bulgu olabileceğini savunmuşlardır. Mosnier ve arkadaşları da (1995) benzer sonuçlar bulup çalışmalarının neticesinde bcl-2 onkogeninin deregülasyonunun p53 gen mutasyonuna bağımlı olmadığı belirtilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bcl-2 ve p53 gen regülasyonunun birbirine bağımlı olduğu ve p53 ile indüklenmiş apoptozun yükselmiş bcl-2 seviyeleriyle bloke edilebileceği de bildirilmiştir(41,42).

Çalışmamızda adenokarsinomlarda %70 oranında bcl-2 immünreaktivitesi gözledik. Olguların %30'u, %50 üzerinde boyama yaygınlığı gösteriyordu. Bulduğumuz oran literatürlerde (37,41,42) bildirilen oranlarla yakınlık gösterip bazı literatürlerden (29,30,32,43) daha yüksek değerdeydi. bcl-2 boyama yaygınlığıyla tümörlerin differensiasyon derecesi, evresi, lenf

nodu tutulumu, vasküler invazyon, lokal yayılım arasında herhangi bir ilişki görülmedi. Bu sonucumuz literatürlerle uyumluluk göstermekteydi.

Adenomatöz poliplerde ise bcl-2 ekspresyonunu %57.14 olarak bulduk. Bu değer literatürlerde bildirilen oranlardan daha düşüktü. Hiperplastik polip olgusunda negatif reaksiyon gözlemlendi. Juvenil polip olgularında ise %25 oranında immün boyanma tespit edildi. Bulduğumuz oranların düşük olması vaka sayımızın azlığına ve teknik şartlarımıza bağlı olabilir. Polip tipleri ve displazi dereceleriyle bcl-2 boyanma yaygınlığı arasında bir ilişki görülmedi($p>0.05$). Bu değerler literatürlerle uyumluydu.

Çalışmamız ve diğer çalışmalar sonucu elde edilen veriler bcl-2 anormal gen regülasyonunun kolorektal tümör genizde rol alabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Adenomlarda displastik hücrelerin pek çoğunda bcl-2 ekspresyonu olması, bcl-2'nin hücre transformasyonunun erken fazında önemli olduğunu düşündürmüştür. Adenomatöz bezlerin hücrelerinde bcl-2'nin düzenlenmemiş ekspresyonu bu hücrelerin apoptoza sebep olan sinyallere dirençli hale gelmesine neden olabilir. Uzun süre yaşayan hücreler daha sonra ardışık genetik değişikliklere uğrayıp malign özellik kazanabilirler. Bu progresyon sinsi seyir izler ve bazı çalışmalarda bunun c-myc'nin yeniden düzenlenmesi ile birlikte olduğu gösterilmiştir ve c-myc'nin malign fenomeni yaratmada bcl-2'nin tamamlayıcısı olduğu bildirilmiştir(30).

Adenomlarda artmış bcl-2 ekspresyonu, bu lezyonların patogeneğinde apoptotik faktörlerin devreye girmediğini veya kolorektal epiteldeki apoptozun düzenlenmesine ek faktörlerin de katılabildiğini gösterebilir(32).

bcl-2 boyanmasının anormalliklerinin non-displastik epitelde görülmesi, bcl-2'nin morfolojik displazilerin gelişmesine öncülük ettiğini düşündürmüştür(31).

Karsinomlarda adenomlara göre az bcl-2 pozitifliği saptanmasından dolayı bu onkoproteinin tümör progresyonu için gerekmediği ve p53, k-ras, DCC aberrasyonları ile diğer genetik anormalliklerin neoplastik hücrelerin büyümelerini sağlamak için yeterli olabileceği belirtilmiştir(30).

Adenom ve karsinomda proliferatif hücre kompartmanı apoptozdan korunmuş ve bcl-2 pozitif olabilir. Differensiyel olan hücre kompartmanı apoptoza gidebilir ve bcl-2 ekspresyonu görülmeyebilir(32).

Yapılan bazı çalışmalarda ve bizim çalışmamızda bcl-2 ve p53'ün neoplastik hücrelerin çoğunda ekspresyonlarının gözlenmesiyle apoptozun inhibisyonunun kolorektal karsinogenezde önemli rol oynayabileceği ve elde edilen bulguların bu onkogenlerin ekspresyonlarının olduğu kanserlerin tedavisinde önemli olabileceği düşünölmüştür(41).

Wild tip ve bazı p53 mutantlarının bcl-2 promoterinde transkripsiyonel susturucu eklere bağlanmasıyla bcl-2'yi transkripsiyonel olarak bastırabileceğini Miyashita ve arkadaşları (1994) bildirmiştir. bcl-2'nin wild tip p53 ile regölasyonu farelerde ve költüre meme karsinom hücrelerinde in vivo olarak tespit edilmiştir(Haldar ve ekibi 1994)(43).

Mutasyon ve p53 heterozigotluğunun kaybı tipik olarak adenomla karsinomun geçişinde olur. Yüksek oranda bcl-2 ile pozitif reaksiyon gösteren adenom gözlenmesi sonucu, bcl-2 ekspresyonunun adenom oluşumunda erken bir olay olduğu ve p53 teki değişikliklerden önce oluştuğu savunulmuştur(43).

İmmunhistokimyasal olarak tespit edilen bcl-2'nin postoperatif terapötik stratejilere etkisiyle bağımsız prognostik parametre olabileceği belirtilmiştir. İlave olarak tümör büyüme kontrolünde ve hücrelerde bcl-2'nin rolünü daha derin çalışmalarla araştırmanın gerekli olduğu bildirilmiştir(29).

Birçok malign tümörde anormal ekspresyon gösteren onkogenlerden biri olan c-myc, tümörlerin differensiasyonu ve tümör büyüme kontrolünde rol oynamaktadır. c-myc'nin karsinogenezdeki rolü hala tam açıklanamamıştır. c-myc'nin neoplastik hücrelerin büyüme karakteristikleriyle korele olduğu bulunmuştur. Kolorektal karsinomlarda bu genin yüksek seviyelerde ekspresyonunun gözlendiği belirtilmiştir(34,35).

Yamaguchi ve arkadaşları (1992, 99 kolorektal karsinom olgusu), Jones ve arkadaşları (1987 100 olgu), Sato ve ekibi (35 olgu), Matsumura ve arkadaşları (52 olgu, 1990) yaptıkları çalışmalarda c-myc ekspresyonunu kolarektal karsinomlarda sırasıyla %43.4, %100, %71, %46.2 oranında tespit etmişlerdir. Boyanmanın esas olarak stoplazmada, bir kaçında nukleusta ve bir kaç stromal hücrede görüldüğünü gözlemişlerdir. Yamaguchi, Jones ve Matsumura, tümörün differensiasyon derecesi, Dukes evrelemesi, DNA ploidy, lenf nodu metastazı, lenfatik invazyon ve survi ile c-myc boyanma yaygınlığı arasında korelasyon bulamadıklarını bildirmişlerdir. Yamaguchi venöz invazyon ile c-myc immunpozitifliği arasında ilişki olduğunu gözlemiştir. Sato ise differensiasyon derecesi, venöz invazyon, tümör derinliği, karaciğer metastazı ile c-myc pozitifliği arasında korelasyon bulmayıp lenf nodu metastazı, Dukes sınıflaması, lenfatik invazyon arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Sato, c-myc ile pozitif reaksiyon gösteren hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu ve kolorektal karsinomlarda biyolojik tümör davranışının önceden belirlenmesinde c-myc'nin katkıda bulunabileceğini savunmuştur(34,44,46,47).

Skora ve ekibinin (1987) 15 kolorektal karsinom olgusunu içeren çalışmalarında c-myc, mRNA transkriptlerinin 15 tümörün 12'sinde 32 kat artmış olduğu bildirilmiştir. Yine bu hastalarda c-myc gen ürünleri immunoblotting ve immünhistokimya ile belirlenmeye çalışılmış ve c-myc mRNA kopye sayısı ile c-myc boyanma yoğunluğu arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. İyi differensiyel tümörlerde daha yüksek transkript ve c-myc proteini, kötü differensiyelerde daha az seviyede c-myc tespit edilmiş ve

c-myc ile c-myc gen ürünlerinin tespitinin prognozu belirleme ve tedaviyi yönlendirmede yeni bir marker olabileceği belirtilmiştir(36).

Başka bir çalışmada ise Erisman ve arkadaşları (38 olgu) kolorektal karsinomlarda c-myc gen ekspresyon seviyeleriyle rekürrens oranı ve malignensi prognozu arasında korelasyon bulamadıklarını, ayrıca sex, yaş preoperatif CEA seviyeleri, Dukes sınıflaması, differensiasyon derecesiyle de herhangi bir ilişki gözlemediklerini bildirmişlerdir. Erisman, kolorektal karsinomların %68.4'ünde yüksek c-myc transkript seviyeleri bulmuştur(35).

Guillem ve arkadaşları (1990), Kimpfinger ve arkadaşları c-myc gen ve gen ürünlerinin ekspresyonunun tümör invazyon derinliği ve evresiyle korele olmadığını belirtmişlerdir. Rowley ve ekibi ise iyi survi gösterenlerde daha düşük c-myc seviyeleri bulmuş ve kolorektal karsinomlarda c-myc tespitinin DNA ploidyden daha iyi bir prognostik indeks olduğunu savunmuştur(44).

42 kolorektal karsinom ve 24 benign kolorektal polipin yer aldığı Stewart ve arkadaşlarının (1985) bir çalışmasında poliplerin tamamına yakınının da mutasyon zonuna denk gelen kript hücrelerinde değişik miktarlarda c-myc ekspresyonu gözlenmiş ve displazik alanların daha yoğun boyandığına dikkat çekilmiştir. Karsinomların da büyük çoğunluğu c-myc immunpozitifliği göstermiş ve iyi differensiye tümörlerde daha çok c-myc overekspresyonu bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda anormal c-myc aktivitesinin kolorektal neoplazm gelişiminde normal kolondan adenomatöz polipe ve karsinoma progresyonda rol aldığını belirtmişlerdir(48).

Çalışmamızda 30 kolorektal adenokarsinom vakasında %70 oranında c-myc pozitifliği gözledik. c-myc immünpozitifliği esas olarak stoplazmada daha az oranda nukleusta ve bazı stromal hücrelerde lokalizeydi. Grade I tümörlerin %80'i, grade II tümörlerin %69.56'sı, Grade III tümörlerin %50'sinde boyanma vardı. Boyanma oranımız Jones ve Sato'nun

çalışmalarıyla uyumluluk göstermekteydi(44,46). Literatürlerde bildirilen oranların farklılığı, antikor çeşitliliğine, teknik şartlara, ekspresyonları farklı yorumlamaya ve skorlamaya bağlı olabilir. Boyanma yaygınlığı ile karsinomların grade'i, evresi, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon, tümörlerin lokal yayılımı arasında korelasyon yoktu($p>0.05$). Bu da literatürlerle benzer özellikteydi.

Genel olarak 20 kolorektal polibimizde %50 oranında c-myc immunreaktivitesi gözledik. Adenomatöz poliplerde bu oran %57.14 tü. Boyanma esas olarak stoplazmada, bir kaç hücre de nukleusta ve bazı stromal hücrelerdeydi. Normal gibi görülen kolon mukozasında da zayıf boyanma mevcuttu. Hiperplastik polip olgumuz ve 4 juvenil polip olgusundan biri pozitif reaksiyon göstermişti. High grade displazi gösteren olgularımızda %40, low grade displazi olgularımızda ise %60 oranında c-myc overekspresyonu gözledik. Polip tipleri ve displazi dereceleriyle c-myc boyama yaygınlığı arasında korelasyon bulamadık ($p>0.05$). Elimizde var olan bir çalışmada sadece adenomatöz polipler mevcuttu ve adenomatöz poliplerin tamamına yakınında maturasyon zonuna denk gelen kriptalarda zayıf c-myc pozitifliği, displastik değişikliklerin olduğu yerlerde ise daha yaygın pozitiflikten bahsediliyordu. Ancak boyanma yoğunluğunun oranı ve displazi derecesi arasında istatistiksel bir korelasyon belirtilmemişti. Olgu sayımızın azlığı ve bu konuda yapılmış sadece bir çalışmaya ulaşabilmemiz nedeniyle kolorektal poliplerde c-myc ekspresyonu konusunda ileri bir yorumda bulunmadık; ancak, karsinomlar yanısıra normal kolon ve poliplerde, c-myc pozitifliği saptamamız c-myc'nin kolorektal karsinogeneziste erken bir bulgu olabileceği, normal dokudan adenom ve karsinoma geçişte rol alabileceği hipotezini destekleyici nitelikteydi.

Yamamoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kolorektal karsinomlu hastalarda, c-myc pozitif stromal hücreli hastaların c-myc negatif stromal hücreli hastalardan daha iyi prognoz gösterdikleri bildirilmiştir.

Stromal hücrelerdeki c-myc ürünlerinin tümör proliferasyonuna karşı biyolojik koruma sistemlerinde önemli rol oynadığı düşünülmüştür(34).

Yapılan çalışmalar sonucunda c-myc nin prognozu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede yeni bir marker olabileceği ve c-myc tespitinin yapılacak daha ileri ve daha kapsamlı çalışmalarla tümörün biyolojik davranışı hakkında bilgi verebileceği ve prognostik değerinin olabileceği belirtilmiştir.

p53, bcl-2, c-myc onkogenlerinin her üçünü içeren Bhatavdekar arkadaşlarının (1996) yaptıkları bir çalışmada, bcl-2 ve c-myc overekspresyonu gösteren hastalarda daha kötü survi izlenmiş ve p53 ile survi arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Bu üç onkoproteinin hepsini eksprese eden tümörlerin, hiçbirini eksprese etmeyen veya tek onkoproteini eksprese edenlerden daha kötü prognoz gösterdikleri belirtilmiştir. Çalışmalarının sonucunda bu üç onkoproteinin ekspresyonunun tümörün agresif fenotipini çok yüksek olarak gösterdiği ve 3 yıllık survinin daha az olduğu söylenmiştir. p53, bcl-2 ve c-myc onkoproteinlerin koekspresyonunun anlamlı prognostik potansiyel ve terapötik değere sahip olduğu belirtilip bu moleküler markerlerin daha ilerde prospektif deneylerle inkorporasyonu önerilmiştir(37).

SONUÇLAR

30 adet kolorektal adenokarsinom ve 20 adet kolorektal polip içeren çalışmamızda, kolorektal karsinomlar differensiasyon derecesi, Astler-Coller sınıflaması, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, tümörün lokal yayılımı açısından; polipler ise polip tipleri ve displazi dereceleri yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Bu parametrelerle p53, bcl-2, c-myc onkogenlerin ekspresyonları karşılaştırıldı.

Adenokarsinomlarda bulduğumuz p53, bcl-2, c-myc ekspresyon oranları literatürlerde bildirilen oranlara yakınlık gösterip hafif yüksek değerdeydi, p53, bcl-2, c-myc immünoreaktiviteleriyle olguların grade, stage, lenf nodu tutulumu, vasküler invazyon ve lokal yayılımları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ve bu da literatürlerle uygunluk göstermekteydi.

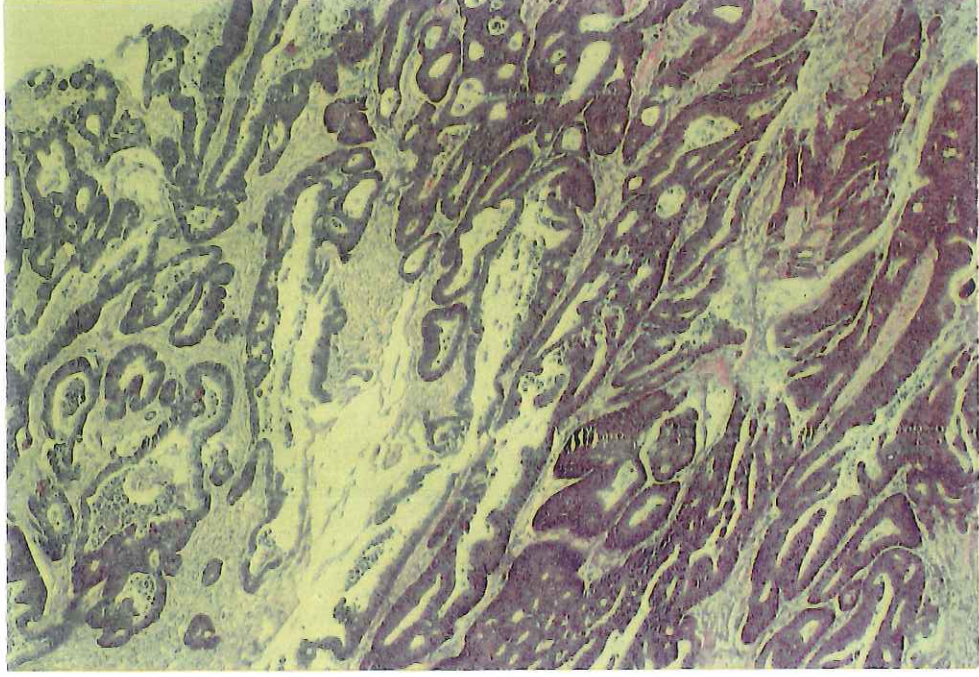
Polip ve adenomatöz poliplerde bulduğumuz p53, bcl-2 değerleri, p53 için bildirilenlerden yüksek, bcl-2 için bildirilenlerden daha düşük değerdeydi. c-myc için bulduğumuz değer % 50 idi. Bu konuda istatistiksel oran veren bir kaynak bulamadığımız için literatürlerle karşılaştırma olanağımız olmadı.

Polip tipleri ile p53, bcl-2, c-myc ekspresyonları arasında herhangi bir ilişki yoktu. Displazi dereceleriyle bcl-2 ve c-myc immünreaktivitesiyle korelasyon gözlenmezken, p53 zayıf bir ilişki göstermekteydi. Bu sonuçlarımız da bcl-2 ve p53 için literatürlerle benzerlik gösterirken c-myc için böyle bir yorumda bulunamadık. Ancak karsinomlar yanısıra poliplerde de c-myc pozitifliği saptamamız, c-myc 'nin kolorektal karsinogenezisde erken bir bulgu olabileceği, normal dokudan adenom ve karsinoma geçişte rol alabileceği hipotezini destekler nitelikteydi.

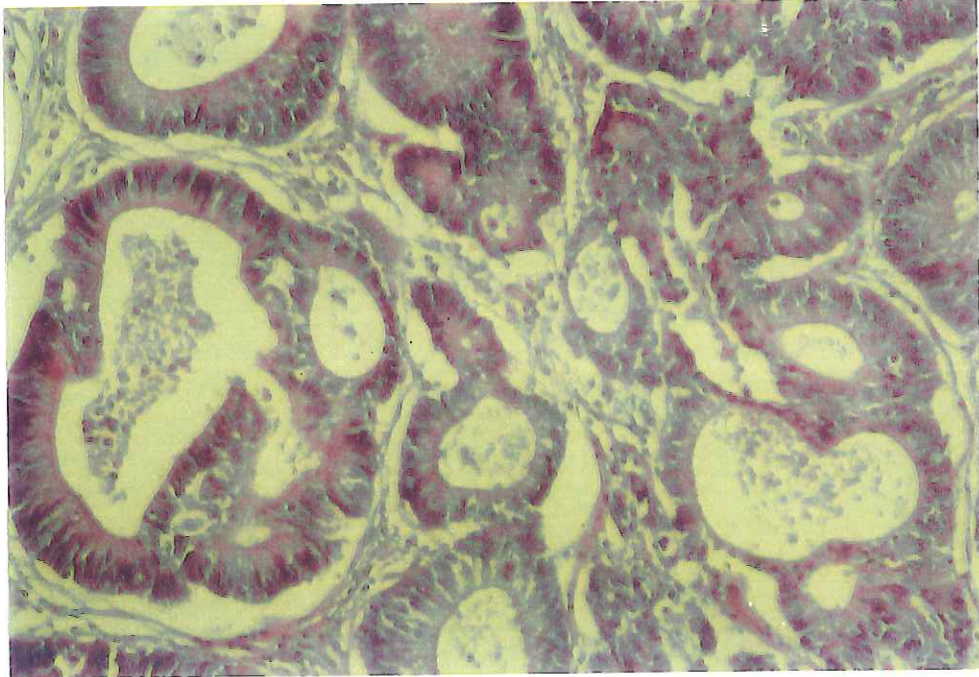
Yaptığımız bu retrospektif çalışmada olgu sayımızın azlığı ve hastaları postoperatif izleyemememiz nedeniyle bu markerların prognostik anlamı üzerinde yorumda bulunamadık.

Önceki çalışmalarda p53, bcl-2, c-myc'nin adenom-karsinom gelişimindeki rolleri ve prognoz tayininde bir indikatör olarak kullanılıp kullanılmayacakları araştırılmış ve bazı çalışmalarda prognostik parametrelerle ilişkileri genellikle bulunmasa da p53, bcl-2, c-myc'nin bağımsız prognostik indikatör olarak kullanılabilecekleri savunulmuştur.

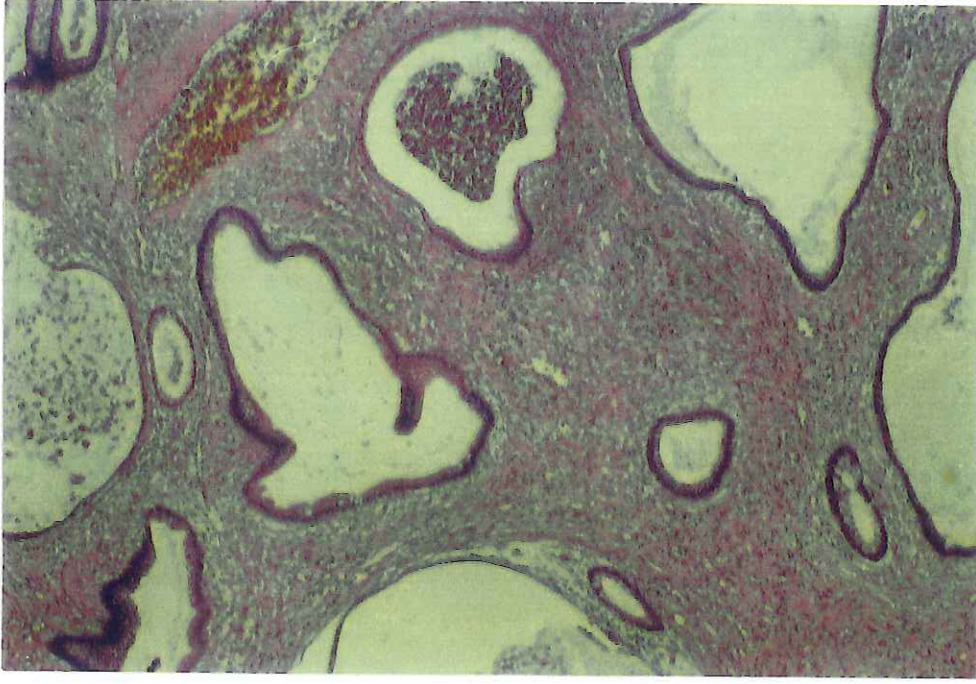
Kolorektal karsinomlarda adjuvan kemoterapide ilerlemelerin sağlanabilmesi için bundan fayda görecektir hasta grubunun önceden belirlenmesi gereklidir. Bu açıdan onkogenlerin ekspresyonlarının da değerlendirileceği prognostik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız ve bu konularda yapılacak daha kapsamlı çalışmaların sonuçları bizlere adenomlardan karsinoma gelişim süreci hakkında, tümör oluşum mekanizmalarını anlamada, tedaviyi belirlemede ayrıca prognoz tayininde önemli bilgiler sağlayacaktır. İmmünohistokimyasal teknik, klinik uygulanabilirliği ve ekonomik olmasıyla bu konularda yapılan araştırmalarda diğer yöntemlerden daha avantajlı görülmektedir. Onkogenlerin değişik epitoplarına karşı geliştirilen yeni antikorlar bu tekniğin değerini daha da arttırmaktadır; ancak yorum yapılırken bu antikor farklılıklarına dikkat edilmelidir.



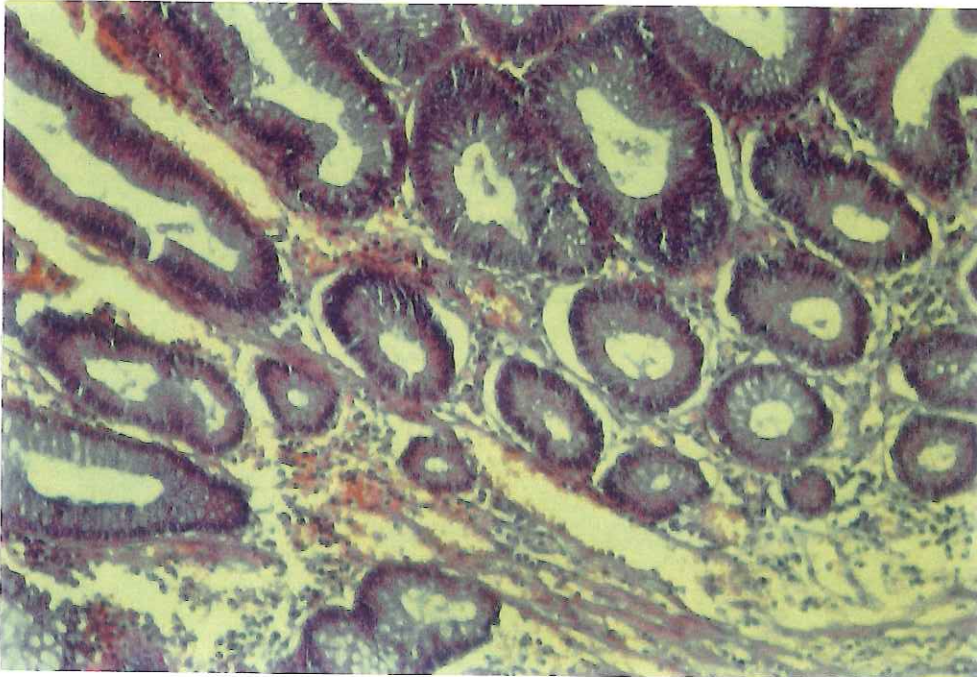
Figür 1: Orta derecede differensiye kolorektal adenokarsinom (HEx40)



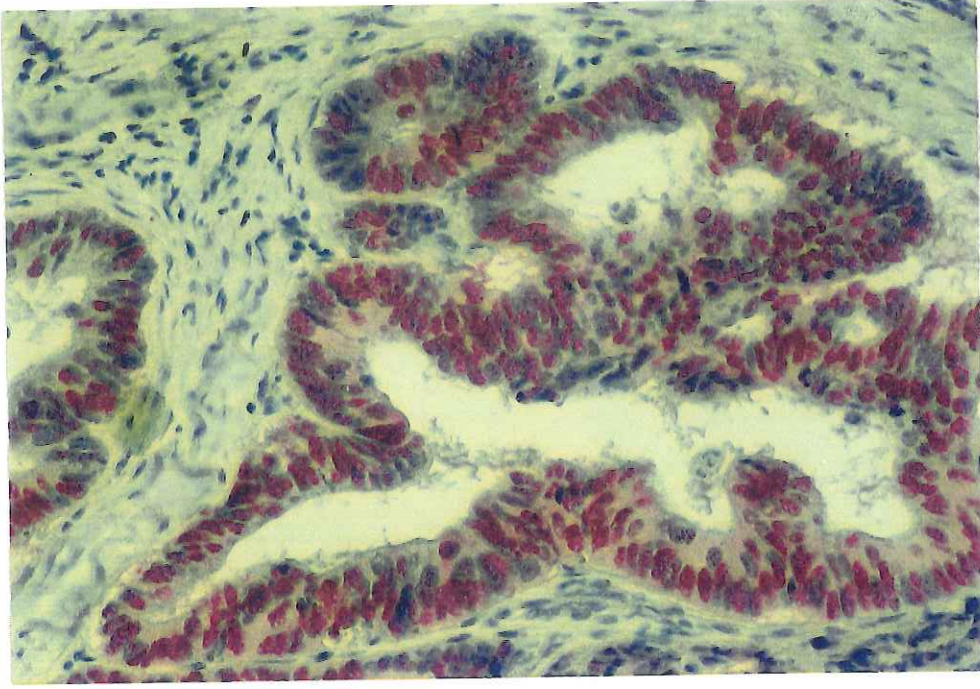
Figür 2: Orta derecede differensiye kolorektal adenokarsinom (HEx200)



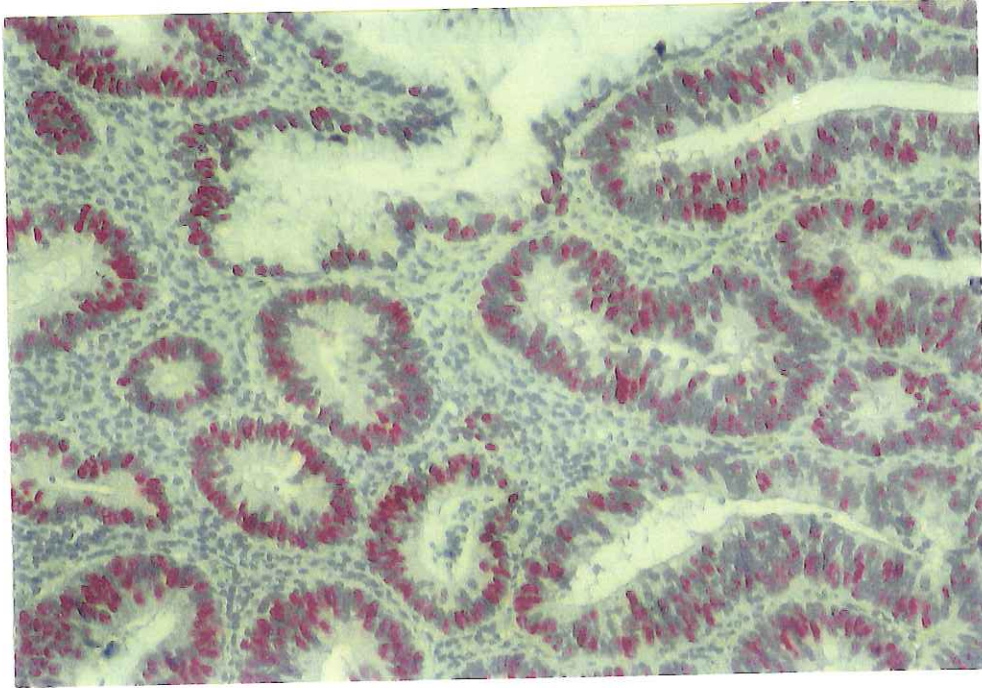
**Figür 3: Kolorektal juvenil polip
(HEx100)**



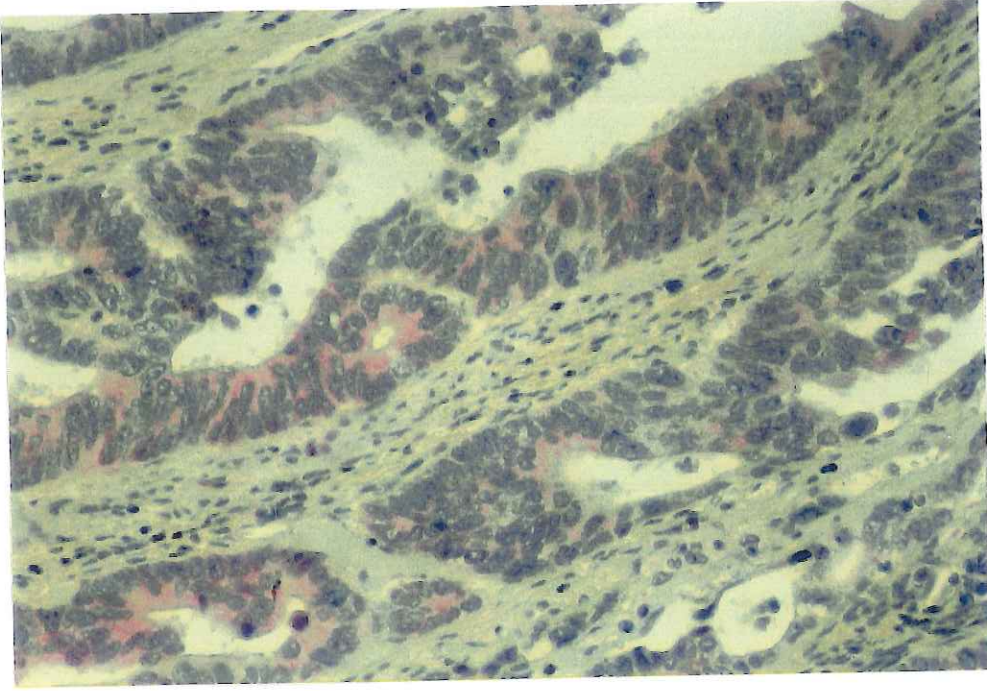
**Figür 4: Low grade displazi gösteren kolorektal adenomatöz polip
(HEx100)**



Figür 5: Kolorektal adenokarsinomda intranükleer boyanma (p53x200)



Figür 6: Kolorektal adenomatöz polipte intra nükleer boyanma (p53x100)



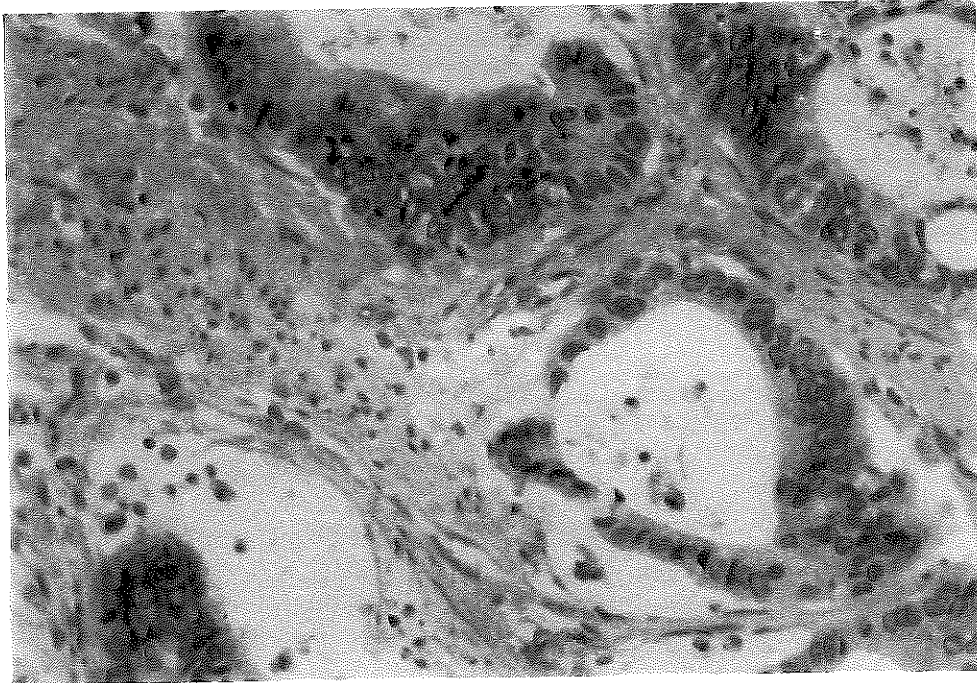
**Figür 7: Kolorektal adenokarsinomda stoplazmik boyanma
(bcl-2x200)**



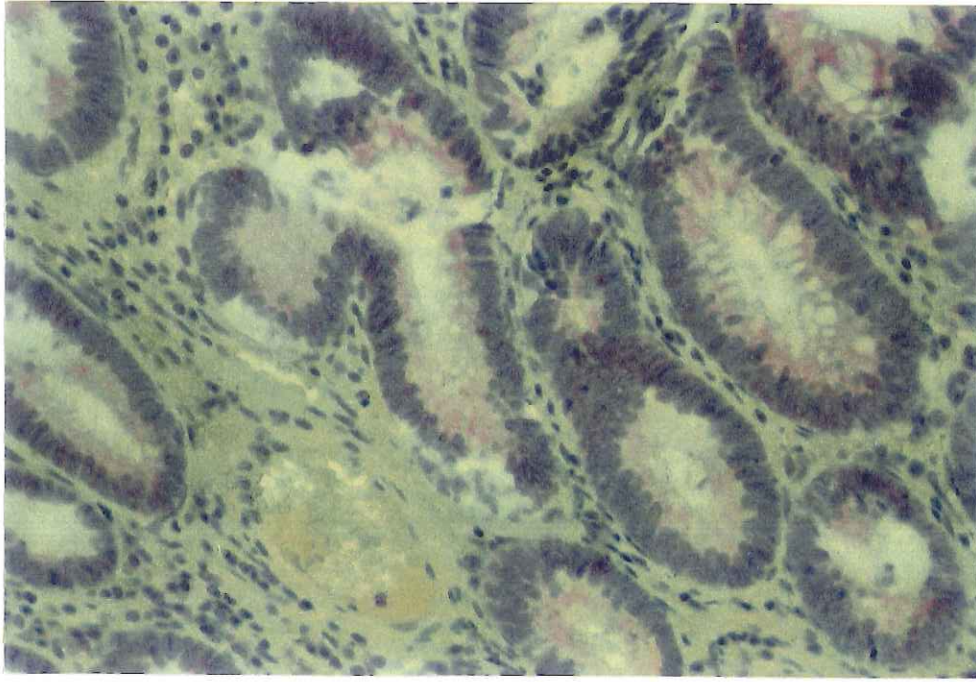
**Figür 8: Kolorektal adenomatöz polipte stoplazmik boyanma
(bcl-2x100)**



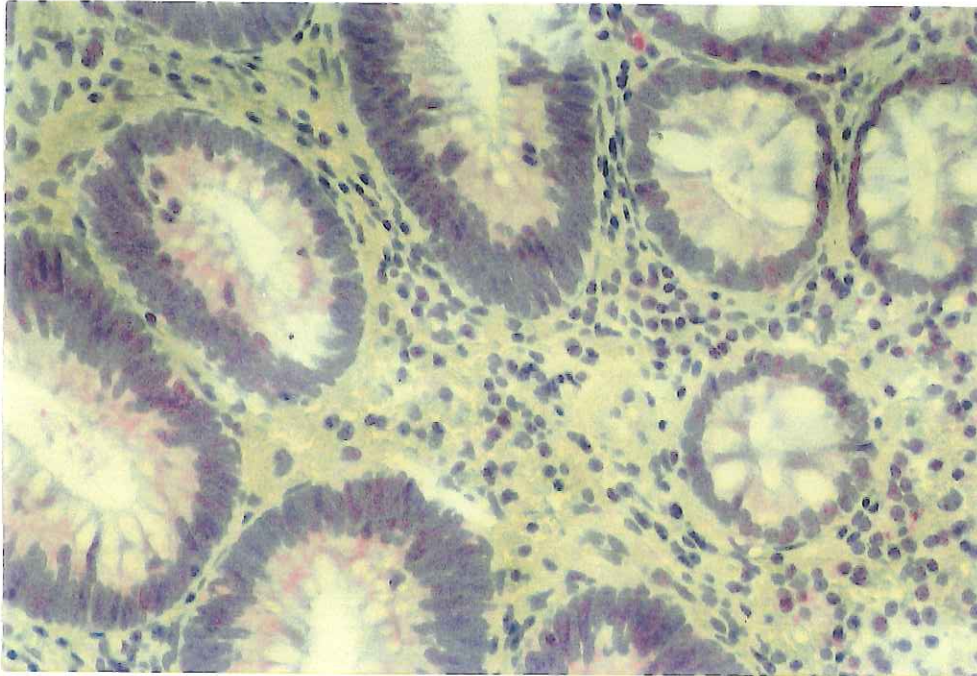
Figür 9: Kolorektal adenokarsinomda stoplazmik boyanma
(c-mycx200)



Figür 10: Kolorektal adenokarsinomda stoplazmik boyanma
(c-mycx400)



Figür 11: Kolorektal adenomatöz polipte stoplazmik boyanma
(c-mycx200)



Figür 12: Kolorektal adenomatöz polipte stoplazmik ve bazı hücrelerde
intranükleer boyanma
(c-mycx400)

KAYNAKLAR

- 1-Dere F: Anatomi, Adana, 1. Baskı, 1989, Cilt II, bölüm 6. Konu I, Sayfa: 615-629.
- 2-Odar İ.V: Anatomi. Salmanlar Ofset, Ankara. 7. Baskı, 1984, Cilt II, Sayfa: 95-114.
- 3-Sternberg SS: Colon, Chapter 29, in: Histology for Pathologists, ed Sternberg SS, Raven Press, New York, 1992, pp:573-588.
- 4-Rosai J: Large Bowel, Chapter 11. İn Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St Louis. Mosby 1996, 8 th. Ed. Pp: 729-799.
- 5-Owen AD, Kelly JK: Lange Intestinal and Anus, Chapter 56, in: Anderson's Pathology 10 th. Ed, Mosby-Year Book, inc.St. Louis Missouri, 1990, pp: 1741-1770.
- 6-Junquera LC, Carneiro J, Kelly RO: Sindirim Kanalı, Bölüm 15, Temel Histoloji: Ed: Prof. Dr. Yener Aytekin, Barış Kitabevi, İstanbul, I. Baskı, 1993. Sayfa: 368-369.
- 7-Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM: Large Bowel Polyps and Tumors, Chapter 26, in Gastrointestinal Pathology and 1 th ed. Igaku –Shoin Medical Publishers, Inc: New York, 1992, pp: 1200-1300.
- 8-Cotran RS, Kumar V. Robbins SL: The Gastrointestinal Tract, Chapter 17 and Neoplasia, Chapter 7, in: Robbins Pathologic Basis of Disease, WB Saunders Company. Tokyo. 1994; 5th ed, pp: 809-817, 257-272.
- 9-Cooper HS: Intestinal Neoplasm, Chapter 34, İn: Diagnostic Surgical Pathology, ed. Sternberg SS. Raven Press, New York, 1994, 2 nd ed, pp: 1371-1398.

10-Fenoglio –Preiser CM, Noffsinger AE: Other Tumours of the Large Intestine, Chapter 41, In: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, ed. Whitehead R, Churchill Livingstone, New York 1995; 2th ed, pp: 863-905.

11-Nassar VH, Butz WC: Intestines and Anus, Chapter 8 in: Practical Surgical Pathology, eds. Karcioğlu ZA. Someren A. The Collamore Press Toronto, 1985, pp: 280-284.

12-Gore, RM: Colorectal Cancer. Clinical and Pathologic Features, Gastrointestinal Cancer: Radiologic diagnosis and Staging, 1987; 35: 403-429.

13-Yao J, Goh HS, Smith DR: p53 Mutations in Primary Colorectal Adenocarcinomas And Liver Metastases. British Journal of Surgery. 1996; 83: 1245-1246.

14-Suma KS, Nirmala V: Mucinous Component in Colorectal Carcinoma – Prognostic Significance: A Study a Sout Indian Population. Journal of Surgical Oncology 1992; 51: 60-64.

15-Crissman JD, Zarbo RJ, Ma CK, et al: Histopathologic Parameters and DNA Analysis in Colorectal Adenocarcinomas. Pathol Annu. 1989; 24:103-147.

16-Smith DR, Ji C-Y, Goh H-S: Prognostic Significance of p53 Overexpression and Mutation in Colorectal Adenocarcinomas. British Journal of Cancer 1996; 74:216-223.

17-Sameshima S, Kubota Y, Sawada T: Overexpression of p53 Protein and Histologic Grades of Dysplasia in Colorectal Adenomas. Dis. Colon Rectum 1996;39(5): 562-567.

18-Scott N, Sagar P, Stewart J, et al: p53 in Colorectal Cancer: Clinicopathological Correlation and Prognostic Significance. *British Journal of Cancer* 1991; 63:317-319.

19-Wong SK, Seow-Choen F, Leong APK, et al: Mutant p53 Protein Levels: Prognostication in Colorectal Carcinoma: *British Journal of Surgery* 1997; 84: 664-665.

20-Sun F-X, Carstensen JM, Zhang H, et al: Prognostic Significance of Cytoplasmic p53 Oncoprotein in Colorectal Adenocarcinoma. *The Lancet* 1992; 340(5): 1369-1373.

21-Goh H.S, Chan C-S, Khine K, et al: p53 and Behaviour of Colorectal Cancer. *The Lancet* 1994; 344(23):233-234.

22-Campo E, Calle-Martin O, Miquel R, et al: Loss of Heterozygosity of p53 Gene Expression in Human Colorectal Carcinomas. *Cancer Res.* 1991; 51:4436-4442.

23-Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF, Kerr IB, et al: p53 Mutation in Colorectal Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 7555-7559.

24-Mulder J-WR, Baas JO, Polak MM, et al: Evolution of p53 Protein Expression as a Marker for Long-term Prognosis in Colorectal Carcinoma. *British Journal of Cancer* 1995; 71: 1257-1262.

25-Janis Kuby: *Cancer and the Immune System*, Chapter 25, in: *Immunology* ed Janis Kuby, W.H. Freeman and Company, 1994, 2 th ed, pp:578-586.

26-Lane DP: P53 Guardian of the Genome. *Nature* 1992; 358(2): 15-16.

27-Purdie CA, O'Grady J, Piris J, et al: p53 Expression in Colorectal Tumors. *American Journal of Pathology* 1991; 138(4): 807-813.

28-Kawasaki Y, Monden T, Morimoto H, et al: Immunohistochemical Study of p53 Expression in Microwave-Fixed, Paraffin Embedded Sections of Colorectal Carcinoma and Adenoma. *Am J. Clin Pathol* 1992; 97: 244-249.

29-Öfner D, Riehemann K, Maier H, et al: Immunohistochemical Detectable bcl-2 Expression in Colorectal Carcinoma: Correlation with Tumour Stage and Patient Survival. *British Journal of Cancer* 1995; 72: 981-985.

30-Bosari S, Moneghini L, Graziani D, et al: bcl-2, Oncoprotein in Colorectal Hyperplastic Polyps, Adenomas and Adenocarcinomas *Hum Pathol* 1995; 26:534-540.

31-Bronner MP, Culin C, Reed JC, et al: The bcl-2 Protooncogene and Gastrointestinal Epithelial Tumor Progression Model. *American Journal of Pathology* 1995; 146(1): 20-26.

32-Flohil CC, Janssen PA, Bosman FT: Expression of bcl-2 Protein in Hyperplastic Polyps, Adenomas and Carcinomas of the Colon. *Journal of Pathology* 1996; 178: 393-397.

33-Reed JC: bcl-2 and Regulation of Programmed Cell Death. *The Journal of Cell Biology* 1994; 124: 1-5.

34-Yamaguchi A, Ninomiya I, Ishida T, et al: Immunohistochemical Detection of c-myc Product in Colorectal Cancer and Proliferative Cell Rate. *Oncology*. 1992; 49:40-44.

35-Erisman MD, Litwin S, Keidan RD, et al: Noncorrelation of the Expression of the c-myc Oncogene in Colorectal Carcinoma with Recurrence of Disease or Patient Survival. *Cancer Research* 1988; 48(1): 1350-1355.

36-Sikora K, Chan S, Evan G, et al: c-myc Oncogene Expression in Colorectal Cancer. 1987; 59:1289-1295.

37-Bhatavdekar JM, Patel DD, Ghosh N, et al: Coexpression of bcl-2, c-myc, and p53 Oncoproteins as Prognostic Discriminants in Patients with Colorectal Carcinoma. *Dis Colon rectum* 1997; 40:785-790.

38-Hamelin R, Laurent -Puig P, Olschwang S, et al: Association of p53 Mutations with Short Survival in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 1994; 106:42-48.

39-Özdamar ŞO, Özyılkan E, Özyılkan Ö, ve arkadaşları: Kolorektal Karsinom, İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Villöz Adenom: Morfolojik Özellikler, p53 Tümör Baskılayıcı Gen ve Proliferating Cell Nuclear Antigen. *Türk Patoloji Dergisi* 1997; 13(1): 47-51.

40-Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S, et al: Expression of p53 Protein in Colorectal Cancer and its Relationship to Short-Term Prognosis; *Cancer* 1992; 70:2778-2784.

41-Mosnier J-F, Perret AG, Vindiamian M, et al: An Immunohistochemical Study of the Simultaneous Expression of bcl-2 and p53 Oncoproteins in Epithelial Tumors of the Colon and Rectum. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 654-659.

42-Baretton GB, Diebold J, Christoforis G, et al: Apoptosis and Immunohistochemical bcl-2 Expression in Colorectal Adenomas and Carcinomas. *Cancer* 1996; 77: 255-264.

43-Watson AJM, Merritt AJ, Jones LS, et al: Evidence for Reciprocity of bcl-2 and p53 Expression in Human Colorectal Adenomas and Carcinomas. *British Journal of Cancer* 1996; 73:889-895.

44-Sato K, Miyahara M, Saito T, et al: c-myc mRNA overekspresyon is associated with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *European Journal of Cancer* 1994; 30 A (8): 1113-1117.

45-Bosari S, Viale G, Bossi Paola, et al: Cytoplasmic A cumulation of p53 Protein: an Independent Prognostic Indicator in Colorectal Adenocarcinomas. Journal of the National Cancer Institute 1994; 86(9): 681-687.

46-Jones DJ, Ghash AK, Moore M, et al: A Critical Appraisal of the Immunohistochemical detection of the c-myc Oncogene Product in Colorectal Cancer. British Journal Cancer. 1987; 56: 779-783.

47-Matsumura T, Dohi K, Takanashi A, et al: Alteration and Enhanced Expression of the c-myc Oncogene in Human Colorectal Carcinomas Pat Res. Pract. 1990; 186:205-211.

48-Stewart J, Evan G, Watson J, et al: Detection of the c-myc Oncogene Product in Colonic Polyps and Carcinomas. Br J Cancer 1986; 53:1-6.

