

T.C.  
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLAR:  
KLİNİKOPATOLOJİK İNCELEME, ÖSTROJEN VE  
PROGESTERON RESEPTÖR EKSPRESYONLARI İLİŞKİSİ

**Dr. Tulu Emre EKEM**

UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıştır

ZONGULDAK  
2006

T.C.  
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL ADENOKARSİNOMLAR:  
KLİNİKOPATOLOJİK İNCELEME, ÖSTROJEN VE  
PROGESTERON RESEPTÖR EKSPRESYONLARI İLİŞKİSİ

Dr. Tulu Emre EKEM  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
**Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR**

ZONGULDAK  
2006

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Klinikopatolojik İnceleme; Estrogen ve Progesteron Reseptör Ekspresyonları İlişkisi

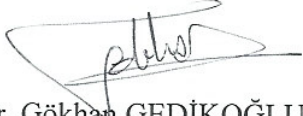
**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Tulu Emre EKEM

**Tez Savunma Tarihi:** 22/12/2006

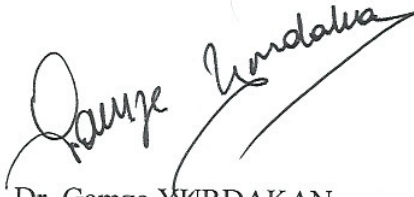
**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR



Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR  
Jüri Başkanı



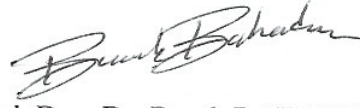
Prof. Dr. Gökhan GEDİKOĞLU  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Gamze YURDAKAN  
Üye



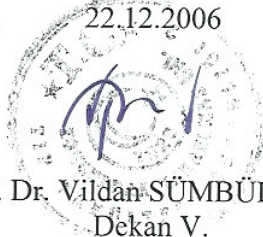
Yrd. Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Burak BAHADIR  
Üye

UYGUNDUR

22.12.2006



Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU  
Dekan V.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda destek veren, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şükrü Oğuz Özdamar olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Gamze Yurdakan, Yrd. Doç. Dr. Banu Doğan Gün, Yrd. Doç. Dr. Burak Bahadır, Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Onak Kandemir, Öğr. Gör. Dr. Figen Barut ve Öğr. Gör. Dr. Sibel Bektaş'a teşekkür ediyor, saygılarımı sunuyorum.

Tezimin hazırlanmasındaki desteğinden dolayı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şükrü Oğuz Özdamar'a, tezimin hazırlanmasındaki katkıları nedeniyle Yrd. Doç. Dr. Burak Bahadır, Öğr. Gör. Dr. Sibel Bektaş ve Dr. Gürkan Kertiş'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalımız laboratuvarları, arşivi ve sekreterliği çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgi ve özverileriyle her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve eşim Süreyya'ya teşekkür ederim.

Dr. Tulu Emre Ekem

Aralık 2006,

ZONGULDAK

## ÖZET

**Tulu Emre Ekem, Kolorektal Adenokarsinomlar: Klinikopatolojik İnceleme, Östrojen ve Progesteron Reseptör Ekspresyonları İlişkisi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi. Zonguldak, 2006.**

Kolorektal adenokarsinomlar, her iki cinste de viseral kanserler arasında dördüncü, kanserden ölüm nedenleri arasında ise ikinci sırada yer alır. Meme kanseri ve kolon kanseri arasındaki mortalite ilişkisi ve meme kanserli kadınlarda kolon kanserinin görülme sıklığının yüksek olması, etiyolojilerinde ortak faktörlerin olduğunu düşündürür. Meme kanserinde olduğu gibi kolon kanserinde de parite artışının koruyucu etkisi, seks steroid hormonlarının ortak bir rolü olduğunu akla getirir. Kolorektal kanserler erkeklerde daha sık görülür ve prognozları kadınlarda daha iyidir; bu durum seks stereoid hormonlarının rolünü destekler. Ayrıca hormon replasman tedavisinin koruyucu etkisini destekleyen kanıtlar yanısıra anti-östrojen tedavinin kolorektal kanser riskini arttırabileceği yönündeki görüşler de östrojen ve progesteron reseptörlerinin potansiyel önemini vurgular.

Bu çalışmada, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, Kasım 2001 ile Mart 2006 tarihleri arasında tanı almış 60 kolorektal adenokarsinom olgusunun klinikopatolojik parametreleri değerlendirilmiş, östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonları araştırılmıştır. Olguların 31'i erkek, 29'u kadın olup; yaş dağılımı 33 ile 90 arasında (ortalama yaş: 65,8; SD:  $\pm$  13.55) değişmektedir. Altmış olgunun 18'i rektosigmoid (%30), 13'ü rektum (%22), 6'sı sigmoid (%10), 5'i çıkan kolon (%8), 5'i inen kolon (%8), 4'ü transvers kolon (%7), 4'ü çıkan kolon ve transvers kolon (%7), 3'ü çekum (%5) ve 2 tanesi çekum, çıkan ve inen kolon (%3) yerleşimlidir. Histolojik incelemede iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflanan olguların sayısı sırası ile 17 (%28.3), 37 (%61.7) ve 6 (%10.0) olarak saptanmıştır. Astler-Coller evreleme sistemine göre olguların çoğu B2 (28 olgu; %47) veya C2 (21 olgu; %35) evresinde yer alırken, B1 (5 olgu; %8) ve D (6 olgu; %10) evreleri geri kalan olguları oluşturmaktadır. Yirmi üç olguda vasküler ve perinöral invazyon, 24 olguda ise lenf nodu tutulumu saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak, östrojen ve progesteron reseptör antikoları uygulanmıştır; %5'ten fazla nükleer boyanma gösteren tümörler pozitif olarak

değerlendirilmiştir. Altı olguda sitoplazmik östrojen immünreaksiyonu belirlendi, östrojen ve progesteron reseptörleri için nükleer reaksiyon görülmedi.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal adenokarsinom, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü.

## ABSTRACT

**Tulu Emre Ekem, Colorectal Carcinomas: Clinicopathologic Investigation, Correlation with Expression of Estrogen and Progesterone Receptors, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis in Medical Pathology. Zonguldak, 2006.**

Colorectal adenocarcinoma is the fourth most frequently diagnosed visceral and the second leading cause of cancer mortality in both genders. The correlation in mortality data between breast cancer and colonic cancer and the increased incidence of colonic cancer in individual women with breast cancer suggest shared factors in their etiology. The protective effect of increasing parity from risk of colonic cancer as from breast cancer suggests a common role for sex steroid hormones. Colorectal carcinoma is more frequent in men, however, women have a better prognosis; supporting the role of sex steroid hormones.

Furthermore, women who develop large bowel cancer have a better prognosis than men. A male preponderance is also seen in experimentally induced large bowel cancer. The potential importance of estrogen and progesterone receptors is emphasized by evidence of protection by hormone replacement therapy in women and, by a suggestion that the anti-estrogen tamoxifen may enhance the risk of colorectal cancer.

In this study, clinicopathologic parameters and estrogen and progesterone receptor expressions of 60 cases previously diagnosed as colorectal adenocarcinoma in the Department of Pathology in Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine from November 2001 to March 2006 were investigated. 31 cases were men and 29 were women with an age distribution ranging from 33 to 90 (average 65.8; SD:  $\pm$  13.55). 18 of the sixty (30%) cases were from rectosigmoid, followed by 13 (22%) from rectum, 6 (10%) from sigmoid, 5 (8%) each from ascending colon and descending colon, 4 (7%) from transverse colon, 4 (7%) ascending-transverse colon, 3 (5%) from cecum and 2 (3%) from cecum-ascending-descending colon. Histologic grading for well, moderately and poorly differentiated tumors were consecutively found 17 (28.3%), 37 (61.7%) and 6 (10.0%). Most cases were classified either in B2 (28 cases) or C2 (21 cases) according to the Astler Coller staging; stages B1 (5) and

D (6) constituted the remainder. There were vascular and perineurial invasion in 23 cases and lymph nodes metastases in 24 cases. Immunohistochemistry was carried out by using antibodies against estrogen and progesterone receptors; tumors with more than %5 nuclear staining were considered positive. Six cases displayed cytoplasmic reaction for estrogen receptor; no nuclear staining was demonstrated for estrogen or progesterone receptors.

**Key words:** Colorectal adenocarcinoma, estrogen receptor, progesterone receptor

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
GRAFİKLER.....	x
TABLolar.....	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kolonun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.1. Kolon Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Kolon Anatomisi.....	4
2.1.3. Kolon Histolojisi.....	8
2.2. Kolorektal karsinom.....	9
2.2.1. Epidemiyoloji.....	9
2.2.2. Etiyoloji.....	10
2.2.3. Klinik Bulgular.....	12
2.2.4. Tanı Yöntemleri.....	15
2.2.5. Tümör Yerleşim Yeri ve Makroskopik Görünüm.....	16
2.2.6. Mikroskopik Görünüm ve Alt Tipler.....	17
2.2.7. Histokimyasal, İmmünohistokimyasal ve Elektron Mikroskopik Görünüm.....	20
2.2.8. Kolorektal Kanserlerde Moleküler Genetik.....	22
2.2.9. Histolojik Derece (Grade).....	25
2.2.10. Evreleme (Stage).....	26

2.2.11 Tedavi.....	31
2.2.12. Prognoz.....	31
2.3. Östrojen ve Progesteron.....	35
2.3.1. Östrojen ve Östrojen Reseptörleri .....	35
2.3.2. Progesteron ve progesteron reseptörleri .....	38
GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması .....	40
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme.....	40
3.3. İmmünohistokimyasal yöntem.....	40
3.4. İmmünohistokimyasal değerlendirme.....	42
BULGULAR.....	43
4.1. Klinik, Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular.....	44
TARTIŞMA.....	50
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	57
OLGU LİSTESİ ve SONUÇLAR.....	66

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

FAP	Famılyal Adenomatöz Polıpozıs
HNPCC	<i>Hereditary nonpolyposıs colorectal cancer</i>
CEA	<i>Carcinoembrınıc antıgen</i>
APC	Adenomatous polyposıs colı
TCF	<i>T cell factor</i>
DCC	<i>deleted in colonic carcinoma</i>
TGF- $\beta$	<i>Transform.ıng growth faktör- <math>\beta</math></i>
MSI	Mıkrosatellite instabilitesi
AJCC	<i>American joint committee on cancer</i>
UICC	<i>Union Against Cancer</i>
5-FU	<i>5-fluorouracil</i>
BBA	Büyük büyüme alanı
ER	<i>Estrogen receptor</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
SÖRM	Selektif östrojen reseptör modülatörleri
PR	Progesteron reseptörü
H&E	Hemotoksilen eozin
AR	Andojen reseptörü

## GRAFİKLER

1. Grafik 4.1. Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı.....43
2. Grafik 4.2. Tümörlerin lokalizasyonu.....44
3. Grafik 4.3. Çalışma grubundaki adenokarsinomların histolojik farklılaşma dereceleri.....44
4. Grafik 4.4. Tümörlerin evrelere göre oransal dağılımı (Astler Coller sınıflaması)..... 45
5. Grafik 4.5. Çalışma grubunda vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu tutulum oranları.....45

**TABLolar**

1. Tablo 2.1. Sağ ve sol kolon kanserlerinin klinik semptomları.....	13
2. Tablo 2.2. Modifiye Duker evrelemesi.....	27
3. Tablo 2.3. Astler Coller evrelemesi.....	27
4. Tablo 2.4. TNM sınıflaması.....	28
5. Tablo 2.5. TNM evre sisteminde evre gruplaması ve diğer sistemler ve sağkalım ile ilişkisi.....	29
6. Tablo 2.6. Farklı evreleme sistemlerine göre kolorektal karsinomlarda evreleme kriterleri.....	30
7. Tablo 3.1. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorlar.....	41
8. Tablo 4.1.: Lenf nodu metastazı ile farklılaşma dereceleri arasındaki ilişki.....	46
9. Tablo 4.2.: Kolorektal adenokarsinomlarda farklılaşma derecesi-evre ilişkisi.....	46

## GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan kanserlerden biri olan kolorektal karsinomun görülme sıklığı, her geçen gün artış göstermektedir. Kolorektal karsinomlar, viseral kanserler arasında dördüncü, kanserden ölüm nedenleri arasında ise ikinci sırayı almaktadır (1). Bu tümörlerin etiolojisinde çevresel ve genetik faktörler rol aldığı gibi, bazı kanser öncülü lezyonlar da tümör gelişimine sebep olabilir. Kolorektal kanserlerde klinik bulgular; tümörün lokalizasyonu, makroskopik yapısı ve oluşturduğu komplikasyonlara göre farklılıklar gösterir. Yaklaşık olarak %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, %20'si ise kolonun diğer kısımlarında gelişir (2, 3). Kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam süresinin %40-60 arasında olduğu belirtilmektedir. Rekürrenslerin %71'i ilk iki yılda, %91'i ise beş yıl içinde meydana gelir (3,4). Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Kadınlardaki prognoz, erkeklere göre daha iyidir (2,5). Tümörün lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Tümör boyutu ve prognoz arasında da belirgin bir ilişki saptanmasına rağmen, bu ilişkinin güvenilir bir belirleyici olmadığı da ileri sürülmüştür. Histopatolojik tip ve farklılaşma derecesi ile prognoz arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (2,4).

Epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda kolon kanserinin aynı yaştaki erkeklere göre daha az sıklıkta görüldüğünü ortaya koymuştur. Hiç doğum yapmamış kadınlarda kolon kanseri gelişme riski, doğum yapmış kadınlara göre daha yüksektir ve hormon replasman tedavisinin de kolon kanseri gelişimini azalttığı düşünülmektedir (2,6-8). Postmenopozal kadınlarda, kolon kanseri sıklığı ve hormon replasman tedavisi arasında zıt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca meme kanseri ve kolon kanserinin birlikte görülme olasılığının yüksekliği de dikkati çekmektedir (9-12).

Normal ve malign kolon mukozasında östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) varlığı tespit edilmiştir (13-16). Özefagus, mide, pankreas ve safra

kesesi adenokarsinomlarında da ER ve PR ekspresyonu gösterilmiş, ancak özefagus ve safra kesesinde bunun önemi tam olarak belirlenememiştir (9,17-20).

Kolorektal karsinomların gelişimi ve prognozunda, steroid hormonların potansiyel bir rolü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş, estradiolün gastrik ve kolorektal kanser hücrelerinin gelişimini uyardığı ileri sürülmüştür (19). Kolorektal adenokarsinomlar için karsinogenezde ve tedavinin yönlendirilmesinde ER ve PR'nin rolü açık olmadığı gibi, prognostik anlamı da tam olarak belirlenememiştir. ER pozitif meme kanserli kadın hastalarda tamoksifen ve diğer ilişkili ilaçların kullanımı ile etkili bir tedavi sağlanabilmektedir (16). Kolon kanseri tedavisinde ise, bu gibi ilaçların kullanımı araştırma evresindedir. Bazı çalışmalarda, kolon kanserinde tamoksifen kullanımının tedavideki etkinliği gösterilmiştir, ancak bu etkinin ER ve PR'lerine dayanmasının dışında başka bir mekanizmaya bağlı olmadığını anlaşılmaması gerekmektedir (20).

Bu retrospektif çalışmada, Kasım 2001 ile Mart 2006 tarihleri arasında, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 60 kolorektal adenokarsinom olgusunun klinikopatolojik özelliklerini değerlendirmek ve bu tümörlerde ER ve PR varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolonun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

#### 2.1.1. Kolon Embriyolojisi

Primitif barsak intrauterin hayatın 3. haftasında embriyoda, ön barsak (foregut), orta barsak (midgut), ve arka barsak (hindgut) olarak farklılaşır. Mide, embriyonel gelişimin 4. haftasında foregut distal bölümünde fuziform bir genişleme şeklinde belirir. Midgut duodenum distal bölümünü, ince barsaklar ve kolonun sağ yarısını meydana getirir. Midgut ventralde geniş olarak yolk sak'a açılır. 3. ve 4. haftada embriyo hızla gelişir. 5. haftada yolk sak ile arasındaki bağlantı dar bir duktus aracılığı ile (duktus omfalomezenterikus) olur. Midgut'un ventralinde, yolk sak'ın hemen posteriorundaki şişlik çekumun yerini belirler ve böylece ince ve kalın barsak arasındaki sınır ortaya çıkar. Başlangıçta midgut kısa mezenter ile posterior abdominal duvara tutunmuştur. Midgut'un gelişimi ile mezenter de uzar. Fötal abdominal kavite hızla büyüyen barsaklara küçük gelmeye başlar; karın içindeki basınç artar. Gelişimin 6. haftasında midgut, ortada omfalomezenterik duktus olmak üzere mezenteri ile birlikte umbilikal kord içine doğru herniye olur. Midgut'un kranial ve kaudal bacakları mezenterin iki bandı ile posterior abdominal duvara fiksedir. Bu bandlar foregut ve hindgut'un ekstraembriyonik çöloma herniye olmasını engellemektedir. Umbilikal lupun kranial (prearteryel) bacağından jejunum ve ileumun küçük bir bölümü, kaudal (postarteryel) bacağından ise ileumun terminal bölümü, çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolonun 2/3'ü gelişir.

İntestinal rotasyon, midgut'un prearteryel ve postarteryel segmentlerinde a. mezenterika süperior aksis olmak üzere saat yönünün aksine olur. Midgut başlangıçta 90 derecelik rotasyon yaptığından distal ileum ve proksimal kolon fetusun sol tarafında, jejunum ve proksimal ileum sağ tarafındadır. Daha sonra karın boşluğu hızla genişler, içindeki basınç düşer ve intestinal luplar abdominal kavite içine döner. Jejunal luplar süperior mezenterik arter arkasında abdominal kavitenin sol posterioruna yerleşir. Sol anteriorda ise ileum ve asendan kolon bulunur. Fizyolojik umbilikal herni fötal hayatın 11. haftasında tamamıyla küçülür.

Kolonun rotasyonu çekumun abdominal kavite içinde sağ üst kadrana uzanmasına kadar devam eder. İleoçekal bölge saat yönünün aksine 180 derecelik

dönüş yapar ve süperior mezenterik arter etrafında 270 derecelik rotasyon tamamlanmış olur. Böylece çekum ve distal ileum sağ üst abdominal kaviteye gelir. Sonradan intestinal luplar geliştikçe ve kolon uzadıkça çekum ve terminal ileum sağ alt kadrana iner.

Primitif barsak kanalından transvers kolonun üçte bir kısmı, inen kolon 1/3 kısmı ve sigmoid kolon gelişir. Rektum ile anüsün iç kısmı ise kloakanın dorsal parçasından gelişir (21).

### **2.1.2. Kolon Anatomisi**

İleumun bitiminden anüse kadar uzanan ve ortalama 150 cm uzunluğunda olan kalın barsak, sindirim kanalının 1/5'ini oluşturur. Periton içinde ve retroperitoneal alanda karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsak, böbrekler, üreterler ve mesane gibi çok sayıda organla komşuluk gösterir (22).

İnce barsaktan farklı olarak çapı daha geniştir ve uzunluğu daha kısadır. Buna ek olarak, düzgün bir dış yüzeyi bulunan ince barsağın tersine kalın barsağın dış yüzü rektum hariç düz değildir. Kalın barsağın dış yüzünde uzun eksen boyunca seyreden ve tenya koli adı verilen üç kas şeridi görülür. Bu kas şeritleri, kalın barsağın tunika muskularis tabakasında bulunan stratum longitudinale'yi oluşturan kas liflerinin üç yerde toplanmasından oluşur. Her bir tenyanın genişliği 6-10 mm, kalınlığı ise 1 mm kadardır. Apendiks vermiformisin çekum ile birleştiği yerden başlayan üç tenya arasındaki uzaklık genellikle aynıdır. Tenya libera, kalın barsağın bütün bölümlerinde ön yüzde bulunurken; tenya mezokolika, çıkan kolon ve inen kolonun arka yüzünün iç tarafında, tenya omentalis ise çıkan kolon ve inen kolonun arka yüzünün dış yan tarafında izlenir. Rektuma yaklaştıkça tenyalar tamamıyla ayırt edilemez hale gelir ve sonuçta rektumda stratum longitudinale'ye ait kas lifleri tam bir kat haline dönüşürler. Kalın barsak duvarının tenyalar arasında kalan kısmında üç sıra halinde ve enlemesine oluklar ile birbirinden ayrılan haustra koli adı verilen kabartılar vardır. Tenya kolilerin uzunluğu kalın barsağın uzunluğuna nazaran daha az olduğundan, tenya koliler çıkarılırsa kalın barsak uzun, silindirik bir şekil alır ve dolayısı ile haustra koliler de kaybolur. Kalın barsağın iç yüzünde haustra kolileri birbirinden plika semilunaris adı verilen, iki ucu ve iki yüzü bulunan mukoza

plikaları ayırır. Barsağın dış yüzünde yağ dokusundan oluşan yaprak şeklinde, periton ile örtülü “appendices epiploica”lar vardır (22,23).

Kalın barsak çekum, çıkan kolon (asendan kolon), transvers kolon, inen kolon (desendan kolon), sigmoid kolon ve rektum olmak üzere bölümlere ayrılmıştır.

Sağ iliak fossada intraperitoneal olarak yerleşen çekum, kalın barsağın ilk parçasıdır. Uzunluğu ortalama 6 cm, genişliği 7.5-8.5 cm olan çekum, kolonun en geniş kısmıdır. Alt tarafta inguinal ligamenti biraz aşar, yukarıda çıkan kolon ile devam eder. Arka yüzü iliak ve psoas majör kasları ile komşudur. İleumun çekuma açıldığı yerde ince barsağın kolon içine girmesi ile oluşan ileoçekal valf (Bauchini valfi) bulunur. Yarımay şeklinde iki dudaktan oluşan valf, hem ileum içeriğinin kolona hızlı geçmesini hem de kolon içeriğinin ileuma geri dönmesini engeller. Çekum, geniş bir lümeneye sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon alan kısmıdır. Alt iç duvarında ve ileoçekal valfin yaklaşık 2-3 cm altında appendix vermiformis bulunur. Göbek ile spina iliaca anterior superioru birleştiren çizginin 1/3 dış kısmı (Mc Burney noktası) appendiks kökünü gösterir. Appendiks retroçekal, retrokolik ve pelvik yerleşimde olabilir.

Çıkan kolon, çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve sola, biraz öne doğru bükülerek burada hepatik fleksurayı yapar. Kolonun bu kısmı duodenum ikinci kıtasının ön yüzünde yer alır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda olan çıkan kolon, arkada kuadratus lumborum kası ve sağ böbreğin alt kısmı ile komşudur. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arka duvarı gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına tutunmuştur. Bazen arka yüzü peritonla örtülü olabilir.

Transvers kolon, hepatik fleksuradan başlar, aşağıya doğru konveks bir kavis yaparak umbilikal ve sol hipokondriyak bölgeyi çaprazlayarak geçer. Dalağın alt ucundan aşağıya doğru bükülerek splenik fleksurayı oluşturur. Ortalama 50 cm uzunluğuyla kolonun en uzun kısmıdır. Oysa, her iki fleksura arası mesafe 30 cm kadardır. Transvers kolonun sağ ucu duodenum ikinci parçasına ve pankreas başına tutunmuştur; üstte ise mide büyük kurvaturu ile komşudur. Pankreas başından splenik fleksuraya kadar tamamı peritonla örtülüdür ve mezokolon ile karın arka duvarına tutunur.

İnen kolon, splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Çıkan kolona göre daha derindedir. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, kolonun en dar lümenine ve en kalın kas tabakasına sahip olan bölümüdür. Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas majör ve kuadratus lumborum kası arasından iliak kristaya kadar iner; küçük pelvis giriminde sigmoid kolonla sonlanır. Yan ve ön yüzü periton ile örtülüdür; arka yüzü gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına yapışır.

Sigmoid kolon, krista iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından minör pelvis giriminde başlar; 3. sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Kıvrımın üç parçası vardır. Birinci parça pelvisin sol duvarını takip ederek aşağıya doğru iner. İkinci parça erkekte rektum ile mesane, kadında rektum ile uterus arasında pelvis boşluğunu çaprazlar ve pelvisin sağ duvarına uzanır. Üçüncü parça geriye doğru bükülür, sakrumun önünde orta hatta aşağıya doğru devam eder. Ortalama uzunluğu 40 cm olup çapı kolonun dar yeridir (ortalama 2.5 cm). Tamamen peritonla sarılıdır ve uzunluğu değişebilen mezokolon ile karın arka duvarına tutunmuştur. Sigmoid kolonun şekli ve pozisyonu kendi uzunluğuna, mezokolonun büyüklüğüne, gerilme durumuna, rektum, mesane ve kadınlarda uterusun durumuna bağlıdır. Fazla gerildiği zaman küçük pelvisten karın boşluğuna doğru yükselir; boş iken tekrar pelvis içine iner.

Rektum, 3. sakral vertebra hizasından başlayıp sakrum eğilimini takip ederek anal kanalla devamlılık gösterir. Sakrumla koksiksin konkavlığına uygun bir eğrilik göstererek aşağıya doğru uzanır. Bu antero-posterior eğriliğe fleksura sakralis denir. Bu eğrilik önce aşağıya ve arkaya, sonra öne doğrudur. Rektum pelvik diaframdan geçerek anal kanalla devam eder. Anorektal kavşak, koksiks ucunun biraz aşağısında 2-3 cm önünde yer alır. Rektumun alt ucundan itibaren anal kanal aşağıya ve arkaya doğru uzanır. Bu seviye prostatın alt ucu hizasındadır. Rektumun arkaya doğru yaptığı bu eğriliğe fleksura perinealis denir. Rektumun üst ve alt uçları orta çizgi üzerindedir. Ortalama 12 cm uzunluğundaki rektumun üst kısmı boş iken 4 cm çapındadır, alt kısmı ise geniştir ve ampulla adını alır. Rektum, başlangıç yeri olarak kabul edilen sakral promontorium hizasından pelvik tabana doğru ilerlerken, proksimalde ve distalde sağa, orta bölümde sola konveksite gösteren üç kavis yapar. Bunlar lümen içinde mukoza çıkıntıları olarak görülürler ve Houston valfleri olarak adlandırılırlar. Sigmoid kolondan farklı olarak rektumun haustraları, appendices

epiploikaları, mezenteri ve tenyaları yoktur. Rektumun üçte iki ön üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzünü örten periton mesaneye geçerek erkeklerde "excavatio rectovesicalis"i, kadınlarda uterusu geçerek "excavatio rectouterina"yı (Douglas çıkması) oluşturur. Bu çıkmanın düzeyi erkeklerde daha yüksektir. Burası batının en derin noktalarıdır. Rektovezikal çıkma anüsten 7.5 cm uzaklıktadır. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Burada 4. sakral vertebra korpusundan başlayıp o bölgedeki damar ve sinirleri örterek rektuma uzanan Waldeyer fasyası vardır. Retroperitoneal rektumun önünde ise erkekte mesaneye kadında vaginaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur.

Kalın barsaklar inferior ve süperior mezenterik arterden beslenir. Süperior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik ve orta kolik dalları çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısını; inferior mezenterik arter ise sol kolik, sigmoid ve süperior hemoroidal dalları sol fleksura, inen kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektumun proksimalinin kanlanmasını sağlar. Rektumun orta 1/3'lük kısmı arteria hemoroidalis media, alt 1/3'lük kısmı ise arteria pudenda internanın dalı olan arteria hemoroidalis inferior ile beslenir. Sol ve orta kolik arterler birbirine dal vererek Riolan kavsini oluşturur. Kolonun tüm arterleri kendilerine komşu arterlerle, kalın barsağın tüm uzunluğu boyunca anastomoz yapar, bunlara Drummond'un marjinal arterleri adı verilir. Arterler kolon duvarına ulaşmadan önce vasa recta'ları oluşturur. Kolonun venöz dönüşü bu arterlere eş giden venlerle olur. Özelliği portal sisteme dökülmeleridir. Süperior ve inferior mezenterik venler vena lienalis ile birlikte portal sistemi oluşturur. Rektumun ve anal kanalın çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı süperior rektal ven ile inferior mezenterik vene, bir kısmı da medial ve inferior rektal venler ile internal iliak vene dökülür.

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7-12'den çıkar ve submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile, sol kolonda L1-3'den gelen liflerle olur. Sempatik sistem sekresyonu ve hareketleri inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir. Rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatik dallarını sempatik trunkusun lomber kısmından ve süperior hipogastrik pleksustan, parasempatik dallarını pelvik splanknik sinirlerden alırlar. Alt kısımları

ise sempatik innervasyonu hipogastrik sinir yoluyla, parasempatik innervasyonu S2-4'ten çıkan lifler olur.

Kolon ve rektumun mukoza ve seroza altında lenfatik pleksusu vardır. Bu lenfatik pleksus mezokolon içinde bulunan lenf nodlarına drene olur. Mezenter içindeki lenfatikler ve lenf nodları o barsak segmentini besleyen damarlar boyunca yer alırlar. Bu lenf nodları dört grupta toplanır: Epikolik, parakolik, ara ve ana lenf nodları.

Epikolik lenf nodları, kolonun üzerinde, parakolik lenf nodları ise marjinal damar ile kolonun arasında yer alırlar. Daha ileri bölgede ara lenf nodları kolik damarlar, ana lenf nodları da süperior ve inferior mezenterik damarlar boyunca yer alırlar. Rektum ve anal kanal lenfatikleri de o bölgeyi destekleyen damarlar boyunca bulunur. Bu lenfatikler yukarı, yana ve aşağıya doğru drene olabilirler. Yukarı doğru drenaj inferior mezenterik arter boyunca olurken, yana doğru drenaj arteria rektalis media boyunca internal iliak nodlara ve dolayısıyla pelvik duvara doğrudur. Aşağı doğru akım ise, rektumun arkası ve anal kanal etrafında olan pleksustan iskiorektal yağ dokusuna, inguinal lenf nodlarına veya internal iliak lenf nodlarına olur (2, 22, 23).

### 2.1.3. Kolon Histolojisi

Çekumdan rektuma kadar olan kolon kısmı hemen hemen aynı histolojik yapıya sahiptir. Mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza (rektumda perimuskuler doku) olmak üzere başlıca dört tabakadan oluşur.

**a- Tunika mukoza:** Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup absorbtif hücreler ve goblet hücreleri içerir. Mukozal yüzeye açılan Liberkühn kriptleri de matür absorbtif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık gösterir. Buna ek olarak, immatür ve farklılaşmamış prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri de kriptlerin bazalinde bol miktarda bulunur. Absorbtif hücreler su ve elektrolitleri absorbe ederken goblet hücreleri müsin sentez, depo ve salınımından sorumludur. Kolon mukozası ince barsak mukozasından daha fazla goblet hücresi içerir. İmmatür hücreler diğer bütün epitel hücrelerinin öncülüdür. Normalde çekum ve proksimal sağ kolonda bulunan Paneth hücrelerinin

çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur ve lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içerir. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda özellikle rektumda bulunur. Lamina propria; fibroblastlar, damar, sinir, düz kas ve inflamatuvar hücreleri içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiyositlerdir. Epitelyal hücreler arasında 100 epitelyal hücre başına 5 adet T lenfosit bulunur. Fibroblastlar tüm lamina propria boyunca izole hücreler ya da kriptaların yüzeyel bölümünün bazal membrana komşu bir yerinde perikriptal fibroblastlar olarak bulunabilirler. Yüzey epitelinin altındaki bazal membran genellikle 1-2 mm'dir. Ancak yetişkinlerde 7 mm, çocuklarda 4 mm kalınlığa dek erişebilir. Lamina propria germinal merkezleri olan, boyutları yaş ile değişen, rektumda daha büyük ve ayrıca sayıca daha fazla olma eğiliminde olan lenfoid nodüller içerebilir. Lenfoid dokunun fazla olmasının nedeni, kalın barsaktaki oldukça yüksek bakteriyel popülasyona bağlıdır. Muskularis mukoza kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir. Mukozayı daha derin submukozadan ayırır.

**b- Tunika submukoza:** Lamina proprianın hücresel içeriği tunika submukozada da yer alır. Submukoza iki nöral pleksus (Meissner ve derin submukozal pleksus), arterioller, venüller ve lenfatikleri içerir.

**c- Tunika muskularis:** İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakalarından meydana gelmiştir. Auerbach pleksusu iki kas tabakası arasında uzanır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya koli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır.

**d- Tunika seroza:** Tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşur. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar; inen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır.

Kalın barsağın epitel hücreleri, bezlerin 1/3 alt kısımlarındaki hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu ile yaklaşık her altı günde bir yenilenir. Bu yüksek yenilenme oranını, kanser kemoterapisinde olduğu gibi antimitotik ilaçların verilmesi süratle değiştirir. Bu ilaçlar hücre proliferasyonunu inhibe ederek epitel atrofisini hızlandırır ve sonunda besinlerin yetersiz emilimi, aşırı sıvı kaybı ve diyare ortaya

çıkar. Kriptlerdeki Paneth hücrelerinde ise yenilenme çok yavaştır; bu hücrelerin yaşam süresi yaklaşık 30 gündür (24, 25).

## **2.2. Kolorektal karsinom**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Kolorektal karsinomlar, Kuzeybatı Avrupa'da, Kuzey Amerika'da ve diğer Anglosakson kökenli insanların yaşadığı bölgelerde yaygındır; Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın bir kısmında da daha az sıklıkta görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde viseral kanserler arasında dördüncü; kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır. Her yıl yaklaşık 145.000 yeni olgu tespit edilmekte ve yaklaşık 66.000 kişi bu kanser nedeniyle ölmektedir.

Daha çok ileri yaş grubunu etkileyen bu kanser, 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Ortalama yaş erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir. Predispozisyon olmadıkça 40 yaş altında nadir görülürler. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazla iken, kadınlarda mortalite oranı daha yüksektir. Proksimal kolon kanserleri siyah ırkta artış gösterirken, rektum kanserleri beyaz ırkta daha sıktır (1-4, 26).

Kolon ve rektumda kanserin yerleşim yeri değişik kaynaklarda farklılıklar gösterir. Ortalama olarak tüm kolorektal kanserlerin %50'si rektum, sigmoid ve inen kolonda, %30'u çekum ve çıkan kolonda, %10'u transvers kolonda, %12'si çekumda yerleşim gösterir. Senkron kanser, hastaların yaklaşık %3-6'inde görülür (2,5).

Kolorektal kanserlerin %75'i, kolorektal kansere hazırlayıcı risk faktörü taşımayan kişilerde ortaya çıkar. Kalan %25 olgu genel nüfusa kıyasla artmış risk taşıyan hastalarda görülür. Kolorektal karsinomların çoğu ailesel sendromlar olmaksızın sporodik olarak meydana gelir. Diğer organlardaki kanserlerin çoğu gibi, tümör gelişimi ile ilgili risk faktörleri vardır (2).

### **2.2.2. Etiyoloji**

Kolorektal karsinomlar hem çevresel hem de genetik faktörler ile ilişkilidir. Bunun dışında bazı kanser öncülü lezyonlar da, tümör gelişimine sebep olabilir.

Adenomlar, displastik kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Kanser gelişme sıklığı benzer

olmakla birlikte adenomlar, erkeklerde kadınlardan üç kat fazla görülür. Boyutlarına, makroskopik görünümüne (sesil, pedinküllü, düz), mikroskopik yapısal görünümüne (tübüler, villöz, tübülovillöz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Yetmiş yaş ve üstünde görülme sıklıkları %53-63 arasındadır; elli yaş altında sık görülmezler. Kolondaki tüm adenomların malign potansiyelleri vardır. Adenomların kansere dönüşme riski polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi ile ilişkilidir (1,2). Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda %10-18, tübülovillöz adenomda %6-8, tübüler adenomda %2-3'tür. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tübüler adenomlarda % 0.3, tübülovillöz adenomlarda % 1.5, villöz adenomlarda % 2.5 iken; 2 cm'nin üstündeki tübüler adenomlarda % 6.5, tübülovillöz adenomlarda % 11.4, villöz adenomlarda % 17'dir. Adenom sıklığı yüksek olan populasyonlarda kolorektal kanser sıklığı da yaygın olup, bunun tersi de geçerlidir. Kolorektal adenomların yaygınlığı kolorektal karsinomlara göre daha fazladır. Erken dönemde bir invazif karsinom tespit edildiğinde çevresinde sıklıkla bir adenomatöz doku vardır (5,28-32).

Kolon kanserlerinin %5-10'u ailesel eğilimi olan bireylerde görülür. Kolorektal kanseri olan bireylerin yaklaşık 1/3'nün birinci derece akrabalarında da kanser olduğu saptanmıştır. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Gardner sendromu gibi kalıtsal hastalıklar, kolonda çok sayıda poliplerin bulunması ile karakterizedirler. Ortalama başlama yaşı 25 olan bu hastalıklarda polip sayısı genellikle 100'den fazladır. Koruyucu cerrahi tedavi uygulanmayan hemen hemen her FAP'lı hastada kanser gelişir (33).

Herediter non-polipozis kolorektal kanserler (Lynch sendromu, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ HNPCC) otozomal dominant geçiş gösterirler. Bunlar, kolon dışı tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar:

**a- Lynch I:** Kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör, genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlayıp, %70 oranında proksimal kolonu tutar.

**b- Lynch II:** DNA "mismatch"lerinin onarımından sorumlu olan genlerdeki mutasyonlar yüzünden başta endometriyum, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur (5, 33, 34).

Kolon kanserlerinin ülkeler arasındaki görülme sıklığının farklı olmasından beslenme alışkanlıkları da sorumlu tutulmuştur. Bitkisel liflerden fakir, karbonhidrat ve yağdan zengin, antioksidan içermeyen, vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme tarzı, kolorektal kanser gelişiminde etkili olmaktadır. Özellikle sığır eti tüketimi ile ve hayvansal yağın aşırı miktarlardaki alınması arasında nedeni tam olarak anlaşılamayan yakın bir ilişki dikkati çekmektedir. Fazla posa bırakan diyetle beslenen kimselerde kolorektal kanser gelişme sıklığı daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni posalı diyetin barsak geçiş zamanını kısaltarak, mukozanın karsinojenik maddelerle temas süresini azaltmasıdır (35,36).

Bazı flora bakterilerinin, gıdaların kimyasal yapılarını değiştirerek kanserojen madde üretebilecekleri ileri sürülmektedir. Bunların başında normal populasyonun %40'ının, kolon kanserli hastaların ise %80'inin barsak florasında bulunan *klostridialar* gelir (36).

Deney hayvanlarına oral olarak verilen cycasin ile kolorektal adenom ve karsinoma oluşturulabilmektedir. Ayrıca 1-2 dimetilhidrazin ve nitrozamidlerin de kanser gelişiminde etkili olduğu ileri sürülmektedir (27,35,37).

Ülseratif koliti olan hastalarda kalın barsak karsinomu sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu oran önceki serilerde %5-10 arasında bulunurken, günümüzde %2'ye yakındır ve tüm kolorektal karsinomların yalnızca %1'ini oluşturmaktadır. Bu risk, çocukluk çağında başlayan, 10 yıldan uzun süredir ve aralıksız devam eden tüm kolonu tutmuş olgularda daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada karsinom gelişme riski 10 yıl içinde %3, 20 yıl içinde %23, 35 yıl içinde %43 olarak bulunmuştur. Kalın barsak karsinomu, Crohn hastalığının da önemli bir komplikasyonudur. Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski, normal populasyondan daha yüksek (yaklaşık üç kat) iken ülseratif kolitten daha düşüktür.

Karsinomun oluşmasında radyasyon tedavisi nadir fakat iyi tanımlanmış etiyojik bir nedendir. Hormonal faktörler, safra asiti artışı ve kolesistektomi, ureterosigmoidostomi, ileostomi ve anastomozlar, mesleki faktörler de (asbest ve organik çözücülere maruziyet) karsinom gelişiminde rol alabilir (1, 4, 27, 35-37).

### 2.2.3. Klinik Bulgular

Kolorektal kanserlerde klinik bulgular; tümörün lokalizasyonu, makroskopik yapısı ve oluşturduğu komplikasyonlara göre farklılıklar gösterir. Çekum ve çıkan kolonun çapı inen kolona göre daha geniştir. Ayrıca dışkıının burada daha sulu olması nedeni ile sağ kolon tümörlerinde genellikle intestinal obstrüksiyon bulguları görülmez. Ancak tümörün ileoçekal valvi infiltre ettiği olgularda ince barsak obstrüksiyonu tipinde bir tıkanma olabilir. Bu hastaların çoğunda karın sağ alt kısmında çok şiddetli olmayan bir ağrı, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri mevcuttur. Hastaların büyük bir kısmında genellikle kronik kan kaybına bağlı olan anemi görülür. Dışkıda makroskopik bir kanama olmamasına rağmen, gizli kan hemen daima pozitiftir. Çekum tümörleri apendiks lümenini tıkayarak akut apendisit tablosuna yol açabilirler. Çoğunlukla ülserovejetan tipte olan sağ kolon tümörleri, geç semptom verdiklerinden genellikle ileri evrelerde tanı alır. Olguların yaklaşık % 70' inde sağ alt kadranda palpabl kitle mevcuttur.

Sol kolon kanserleri genellikle annüler tümörlerdir. Kolonun bu segmentlerinde lümenin daha dar olması ve dışkıının daha şekilli olması nedeni ile daha çok intestinal obstrüksiyon belirtileri ile ortaya çıkar. İlk bulgular dışkılama alışkanlığında ve dışkı şeklindeki değişikliklerdir. Hastalar sık sık defekasyon ihtiyacından şikayet ederler. Bu şikayetler rektosigmoid bölge tümörlerinde daha belirgindir. Bazen tam obstrüksiyon gelişebilir. İleoçekal valf iyi çalışıyorsa, kolondaki distansiyon lümeni daha geniş ve duvarı daha ince olmasından dolayı çekumun perfore olmasına neden olabilir. İleoçekal valf iyi çalışmıyorsa kolon içeriği ileuma geçer ve hastalarda fekaloid kusmalar görülür. Sol kolon ve rektum tümörlerinde sık görülen bir bulgu da dışkıya bulaşmış şekilde taze kan gelmesidir.

Tablo 2.1. Sağ ve sol kolon kanserlerinin klinik semptomları.

Sol kolon		Sağ kolon	
Klinik bulgu	%	Klinik bulgu	%
Karın ağrısı	72	Karın ağrısı	74
Hematokezya	53	Halsizlik	29
Konstipasyon	42	Melena	27
Bulantı	25	Bulantı	24
Kusma	23	Karında kitle	23

Rektosigmoid bölge kanserleri, sarmal veya lümeneye doğru büyüme paterni göstermelerine göre farklı bulgular verirler. Sarmal kanserlerde önce dışkıının şeklinde ve dışkılama alışkanlığında değişiklikler görülür. Hastalar dışkılarının kalem gibi incelendiğini ifade ederler. İleri evrelerde barsak obstrüksiyonu tablosu oluşur. Tenezm daha çok rektumda yerleşen tümörlerde görülen bir semptomdur. Lümeneye doğru büyüyen tümörlerin en sık bulgusu ise hematokezyadır.

Ayrıca tüm kolon kanserleri perforasyon, intestinal obstrüksiyon, kanama, rektovajinal ve rektovezikal fistül gibi komplikasyonlarla da ortaya çıkabilir. Tüm intestinal obstrüksiyonların % 15-20'si kolon patolojileri sonucunda oluşurken, bunların da % 70'i kolorektal kanserlere aittir. Hastaların yaklaşık %5'i kemik ağrısı, sarılık, patolojik kırık, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz bulguları ile başvururlar. Ne yazık ki belirtilen bu semptomlar ilerlemiş hastalığın belirtileridir. Bu nedenle tümörün erken evrede yakalanabilmesi için 40 yaş üstü erkek ve kadınlara belli aralıklarla proktosigmoidoskopik inceleme yapılmalıdır. Bu tip bir araştırma ile olguların yaklaşık %50'si saptanabilir.

Kolorektal kanserler direkt, lenfatik, hematojen, intramural olarak ve transperitoneal implantasyon yoluyla yayılım gösterirler.

Direkt yayılımda tümör barsak duvarına ve komşu organlara invazyon gösterir. Barsak duvarında distale doğru yayılım çok azdır. Makroskopik olarak tümör sınırının bittiği yerden proksimalde 8 cm, distalde ise 5 cm'e kadar tümör yayılımı olabileceğinin bilinmesi cerrahi teknik açısından önem taşır. Yakın zamana kadar klasik kaynaklar kanser nüksünün önlenmesi için, barsağın tümörün 5 cm distalinden rezekt edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Son yayınlarda distalde mikroskopik yayılımın daha az olduğu, bu nedenle tümör sınırından itibaren 2-2,5 cm'lik distal rezeksiyonun yeterli olacağı bildirilmektedir. Bu konu, özellikle rektum tümörlerinde sfinkter koruyucu operasyonların tercih edilmesinde önem kazanmaktadır.

Lenfatik yayılım, kolorektal kanserlerde en sık görülen yayılım şeklidir. Tüm barsak duvarını invaze etmiş tümörlerin yaklaşık yarısında lenfatik yayılım saptanmıştır. Rektum kanserlerinde lenfatik yayılım genelde yukarı doğrudur. İnguinal lenf nodlarına yayılım, daha çok dentat çizgiyi geçen alt rektum

kanserlerinde görülür. Lenf nodlarında tümör varsa, tümör lenf nodu kapsülünü aşp venleri invaze edeceğinden lenf nodu çevresindeki doku da araştırılmalıdır. Bir kolorektal karsinom rezeksiyon materyalinde en az 14-15 lenf nodu çıkarılmalıdır. Bazen muskularis proprianın ilerisinde perinöral, perivasküler veya intravasküler yerleşimli tümör nodülleri bulunur. Bunlara perikolonik tümör birikimleri denir ve lenf nodları metastazlarından ayırt edilmelidir.

Kolorektal kanserlerin hematojen yolla en çok yayıldıkları organ karaciğerdir. Daha sonra sırasıyla akciğer, kemik, periton ve beyin metastazları görülür. Operasyon sırasında kitlenin manipülasyonu ile tümör hücrelerinin venöz sisteme geçebileceği ileri sürülmektedir. Bunu önlemek için önce rezeke edilecek kısmın mezenterik venlerinin bağlanması önerilmektedir.

Kolorektal adenokarsinomun bazı metastazları, o organın primer tümörlerini taklit edebilir. Bu overler için kısmen doğrudur. Kolonun overe metastazı endometrioid veya berrak hücreli karsinoma benzerlik gösterebilir. Ayırımında immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar yapılır. Mesanenin sekonder invazyonu bu organın primer tümörünü, karaciğerde intrabilyer büyüme de biliyer sistemin primer neoplazisini taklit edebilir (2,5,38-40).

#### **2.2.4. Tanı Yöntemleri**

**a-Fizik Muayene:** Dikkatli bir fizik muayenenin kolorektal kanser tanısında önemi büyüktür. Batın muayenesinde palpabl kitle tespit edilebilir. İnguinal bölgede lenfadenomegali olup olmadığı kontrol edilmelidir. Ayrıca tüm hastalara mutlaka rektal tuşe yapılmalıdır. Kolorektal kanserlerin %60' ının rektosigmoid bölgede yerleşim gösterdiği düşünülürse, rektal muayenenin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

**b-Baryumlu kolon grafisi:** Kolorektal kanser tanısında en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Çift kontrast kolon grafisi daha doğru sonuçlar verir. Baryumlu grafi çekilmeden önce barsak temizliği çok iyi yapılmalıdır. Yine de bazı lezyonlar atlanabilir; olguların %15'inde hatalı değerlendirme görülebilir.

**c-Rektosigmoidoskopi:** Kolon kanserlerinin yaklaşık %55-60'ı rektosigmoid bölgede yerleşmiş olması nedeniyle rektosigmoidoskopinin tanıda önemi büyüktür. Fleksibl sigmoidoskop ile 60 cm'lik kolon kısmı incelenebilir. Rektosigmoidoskopi, ayrıca lezyondan biyopsi alma imkânı da sağlar.

**d-Kolonoskopi:** Kolonun fiberoptik endoskop ile incelenmesi bütün kolonun görüntülenmesini sağlayan çok önemli bir tetkiktir. Lezyondan biyopsi almanın yanı sıra kolonun başka bir yerinde patoloji olup olmadığının saptanmasına yardımcı olur. Ayrıca, radyolojik olarak şüpheli lezyonların kesin tanısında da önemli bir yer tutar.

Hastalığın evresinin belirlenmesi için diğer tetkiklerden yararlanır. Karaciğer ve abdominal lenf nodu tutulumunu belirlemek amacıyla batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografi; üreter ve böbrek invazyonunu belirlemek için intravenöz pyelegrafi çekilmelidir. Akciğer ve kemik metastazlarını araştırmak için akciğer grafisi ve kemik sintigrafisi tetkikleri yapılmalıdır.

**e-Laboratuvar:** Kolorektal karsinomlu hastaların %72 ile 97'sinin serumlarında glikokaliks ilişkili bir antijen olan karsinoembriyonik antijen (CEA) tespit edilir. CEA ilk kez 1965'de kolon kanserli dokularda ve insan fetus barsağında saptanmıştır. Kolorektal kanserlerin erken tanısında CEA'nın yeri yoktur; ancak hastaların izlenmesinde yararlıdır. Bu antijen, tümörün rezeksiyonundan sonra kaybolur ve rekürrens veya metastaz varlığında yeniden ortaya çıkar. CEA düzeyi yüksek bulunan tümörlerde, barsak duvarı boyunca yayılım vardır ve kan damarı, lenfatik ve perinöral invazyonlarla ilişkilidir. Yüksek CEA düzeyleri mide, pankreas, meme ve prostat bezi karsinomlarında da görülebilir. Normal insanlarda serum CEA düzeyleri pratikte yükselmez. Buna karşın, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda, uzun süre sigara içenlerde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, meme ve prostat kanserlerinde CEA seviyeleri yükselebilir. Ne yazık ki, bu test kolorektal karsinomun erken dönemlerinde sıklıkla negatiftir ve bu yüzden iyi bir tarama metodu sayılamaz. Asıl yararı tedavinin takibinde ve metastazların erken saptanmasındadır. Normal ve karsinomatöz dokuyu birbirinden ayırmada kolorektal karsinomla ilişkili bulunan diğer antijenler olan CA-19,9, CA-125 ve CA-195'e göre daha iyi olan CEA; tümör dokusunda immünohistokimyasal, radyoimmünometrik veya enzim immünometrik ölçümlerle de saptanabilir (38-40).

### **2.2.5. Tümör Yerleşim Yeri ve Makroskopik Görünüm**

Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, kalanı kolonun diğer kısımlarında oluşur. Son birkaç dekatta proksimal kolonda görülen karsinomların oranının artmasıyla bu dağılım değişmektedir.

Tümörün kliniği ve yerleştiği anatomik bölge ile ilgili birkaç ilişki vardır. Sağ tarafa yerleşmiş tümörler yaşlılarda, siyahlarda ve divertiküler hastalığı olan hastalarda daha sık olarak görülür. Olguların %3-6'sında multisentrik karsinomlar olarak gelişebilir.

Makroskopik olarak, kolorektal karsinomların çoğu polipoid veya ülseratif/infiltratif olarak tanımlanır. Polipoid olanlar yuvarlak sınırlı, normal barsak dokusundan keskin bir hatla ayrılan belirgin büyük kitleler şeklinde olup, daha çok sağ kolonda yerleşir. Daha çok sol kolonda izlenen ülseratif/infiltratif karsinomlar ise yüzeyden hafif kabarık ve ortası ülseredir. Bu tümör tipinin özel bir varyantı düz veya basıklaşmış karsinomdur ve bunların adenom zemininde gelişen malign dönüşümden daha ziyade de novo olarak ortaya çıktığına inanılır. Bu düz karsinomlar daha yaygın olan polipoid tiplere göre lenfovasküler invazyon ve derin stromal invazyon yapmaya daha fazla eğilimlidirler.

Genel olarak, tümörün makroskopik görünümü ve mikroskopik sınırları arasında bir ilişki vardır. Mide tümörlerinde sıklıkla görülen yoğun lateral yüzeyel yayılım şekli kolorektal tümörlerde çok nadirdir. Geriye doğru intramural yayılım olguların %5'inden daha azında görülür. Kenarlar düzgün sınırlı veya asıl kitleden uzanan parmak şeklinde çıkıntılar biçiminde olabilir. Çok müsinoz tümörler jelatinöz, parlak görünümüdür ve mukus tabakaları barsak duvarı katmanlarını ayırabilir.

Makroskopik incelemeyi yorumlamada tümörün barsak duvarında sınırlı olup olmadığı veya perikolik dokulara uzanıp uzanmadığı, damarlarda makroskopik invazyon varlığı ve kolonun geri kalanında polip ve/veya karsinom olup olmadığı önemli kriterlerdir (1,2,27).

### **2.2.6. Mikroskopik Görünüm ve Alt Tipler**

Kalın barsakların yaygın malign tümörü, çeşitli miktarlarda müsün salgılayan iyi-orta derecede farklılaşmış adenokarsinomdur. Tümör hücreleri kolumnar ve goblet hücrelerin, nadiren endokrin hücrelerin ve bazı durumlarda Paneth hücrelerinin değişen oranlarda katılımını yansıtır. İyi diferansiye tümörler; tek sıralı uzun kolumnar epitel hücrelerinin döşediği, yuvarlak veya köşeli, tek büyük veya orta boyutlu glandlar oluşur. Nükleuslarının sitoplazmalarına oranı düşüktür,

nükleuslara bazale yerleşmiştir, mitoz nadiren görülür. Orta derecede diferansiye tümörlerde sağlam glandlar da görülmesine rağmen daha karışık bir görünümüleri vardır. Yer yer kribriiform yapılar oluşturan glandları küboidal veya alçak kolumnar hücreler döşer. Lümen içerisinde nekrotik materyal içeren büyük glandlar veya infiltratif adalar şeklinde olabilirler. Az diferansiye adenokarsinomda hücreler yuvarlak veya küboidal hücrelerden oluşurlar ve belirgin gland yapıları oluşturmazlar. Nükleuslarının boyutları sitoplazmalarına göre artmıştır. Desmoplastik stroma içinde gömülmüş tek hücreler veya solid adalar halinde bulunurlar. Karsinomla eş zamanlı olarak, özellikle tümörün kenarında belirgin olan inflamatuvar ve desmoplastik bir reaksiyon ortaya çıkar. İnflamatuvar hücrelerin çoğu T hücreleridir, fakat B hücreler, plazma hücreleri, histiyositler ve S-100 pozitif boyanan dentritik hücreler bulunabilir. Nadiren IL-5 üretimine bağlı olduğu düşünülen çok sayıda eozinofil vardır (1,2).

Tümör barsağın bütün katlarını invaze edip perikolik yağ içine uzanabilir; perinöral boşlukları tutabilir ve damar invazyonu gösterebilir. Prognostik önemi olan damar invazyonu elastik lif boyası (Verhoeff-van Gieson) veya anti-düz kas aktin (immünhistokimya) ile daha iyi gösterilebilir. Nadiren tümör stromasında metaplastik kemik oluşumu görülür.

Tümör kenarında rezidüel polip odağı bulunabilir, fakat bu alanda normal mukozadan daha kıvrıntılı, daha uzun ve daha fazla goblet hücresi içeren glandlarda hiperplastik değişiklikler daha yaygındır. Histokimyasal olarak saptanabilen müsin sekresyonunun eşlik ettiği bu değişiklik transizyonel mukoza olarak adlandırılır. Bu büyük ihtimalle anastomoz alanlarını içeren neoplastik olmayan durumlarda ve malign lenfoma ve metastatik karsinom gibi diğer tümörlerin kenarlarında da görülebilen reaktif bir değişikliktir (2).

Olağan adenokarsinomun dışında kolonda daha nadir olarak görülen mikroskopik alt tipler de bulunur.

Müsinöz karsinom tümör hücreleri ile karışmış geniş ekstraselüler müsin gölleri oluşturan kolorektal karsinomun özel bir tipidir. Tanıma göre, müsinöz alanlar tümörün en az yarısını oluşturmaktadır. Bazı olgularda ekstraselüler ve taşlı yüzük görünümüne neden olan intraselüler müsin birikimi vardır. Bu tümörler MUC-

2 protein korları içeren belirgin O-asetile müsin formları sekrete ederler. Genellikle ekzofitik büyüme gösteren bu tümörlere saf taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilmemelidir. Kolorektal karsinomların %15'ini oluşturan müsinöz tümörler en sık rektumda görülür. 132 kolorektal karsinomdan olgusundan oluşan bir çalışmada %31'i villöz adenom, %7'si ülseratif kolit, %8'i kolit, %5'i pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuştur. Müsinöz karsinomlar, kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma göre, adenomlarla daha sıkı bir ilişki gösterirler ve daha ileri evrede olma eğilimindedir.

Taşlı yüzük hücreli karsinom (linitis plastica tip karsinom), sıklıkla genç hastaları etkileyen nadir görülen bir kolorektal kanser tipidir. Adenomatöz poliplerden de gelişebildiği halde, sıklıkla makroskopik olarak duvarı diffüz olarak infiltre eder. Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır ve hiç glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur. Müsinöz karsinomdakinin aksine müsinin önemli bir kısmı ya da tümü intraselülerdir. Bu hücre içi birikim, nükleusu bir kenara iterek hücrelerin tipik taşlı yüzük görünümünü almasına neden olur. Lenf düğümleri ve karaciğer yerine peritoneal yüzeylere ve overe metastaz yapma eğiliminde olan taşlı yüzük hücreli karsinomun prognozu oldukça kötüdür. Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı vermeden önce, primer gastrik veya meme kanserinin kolorektal metastazı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. İmmünohistokimyasal olarak CK7(-)/ CK20(+)'liği primer olarak kolonu, CK7(+)/ CK20(-)'liği metastazı düşündürür. Taşlı yüzük hücreli karsinom, psödomembranöz kolit ve diğer inflamatuvar durumlara eşlik edebilen benign taşlı yüzük hücreli değişiklikten ayırt edilmelidir (2,4,38).

Bazaloid (kloakojenik) karsinom, kolorektumda oldukça az sayıda bildirilmiştir; anal kanalda görülen bazaloid karsinoma benzer. Metaplastik zeminde geliştiği düşünülmektedir.

Berrak hücreli karsinom, tümör hücre sitoplazmalarında glikojen birikimine bağlı berrak bir görünümün izlendiği nadir bir adenokarsinom varyantıdır; spesifik bir antite değildir.

Hepatoid adenokarsinom, kolonda gelişebilir. Daha sıklıkla görüldüğü midedeki hepatoid adenokarsinoma benzer.

Medüller (solid, az diferansiye) adenokarsinom, genellikle kadınlarda çekumda ya da sağ kolonda görülür. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, veziküler nükleuslu malign hücre tabakalarından oluşan, belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü nadir bir tiptir. Bazı hücrel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte, nöroendokrin belirleyiciler negatiftir. Davranışları morfolojik görünümün düşündürdüğü kadar agresif değildir. Genetik olarak mikrosatellit kararsızlığı ile karakterizedirler.

Skuamöz farklılaşma gösteren karsinom, çekumu tutan neoplazilerde yaygındır, ancak kalın barsağın diğer alanlarında da görülebilir. Birçok olguda skuamöz komponent glandüler komponent ile birlikte (adenoskuamöz karsinom). Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Daha önceden var olan adenomatöz poliplerdeki skuamöz diferansiyasyon alanlarından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bildirilmiştir. Rektumun distalindeki skuamöz tümörlerde anal kanaldaki bir tümörün yukarıya doğru yayılımı veya submukozal metastazı olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ortalama tanı yaşı klasik adenokarsinoma benzer şekilde 67'dir. Irk ya da cinsiyet ayrımı gözetmez. Klinik bulgular klasik adenokarsinoma benzer. Nadiren tümörün ürettiği paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle hiperkalsemi bulguları görülür. Prognozu nispeten daha kötü olan bu tipte beş yıllık sağkalım oranı %31 olarak bildirilmiştir.

Trofoblastik farklılaşma gösteren adenokarsinom, mide ve safra kesesinde görülebildiği gibi kolon ve rektumda da görülebilir. Trofoblastik hücreleri taklit eden koryokarsinomatöz alanlar bulunabilir. Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak hCG tespit edilebilir. Nadiren tümör koryokarsinom veya 'glassy cell' karsinom şeklinde olabilir. Bazen koryokarsinom yönünde tümörün tamamı hCG ile boyanabilir. Bu durum, morfolojik olarak klasik adenokarsinomda görülen hCG reaktivitesinden ayırt edilmelidir.

Endokrin farklılaşma gösteren karsinomlar, gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kendini değişik şekillerde gösterebilir. Tüm adenokarsinomların %15-50'sinde immünohistokimyasal yöntem ya da hibridizasyon teknikleri kullanılarak kromogranin gibi nöroendokrin belirleyicilerin varlığı ile gösterilebilir. Bu tümörler, radyoterapi ve kemoterapi sonrasında-bu tedavi

şekilleri ile ilişkili olduğunu düşündürecek şekilde-daha sıktır (1,2,5).

### **2.2.7. Histokimyasal, İmmünohistokimyasal ve Ultrastrüktürel Görünüm**

Histokimyasal olarak kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunda müsin boyaları pozitifdir. Culling ve arkadaşları özellikle alt intestinal sistemdeki müsin boyayan modifiye bir PAS tekniği bulmuşlardır. Diğer alanların adenokarsinomlarında bu boya sıklıkla negatifdir. Ancak bu lokalizasyonlardaki intestinal tip tümörleri de boyanması tanısız yararını azaltır. İmmünohistokimyasal olarak kalın barsak adenokarsinomları tarafından eksprese edilen asıl müsin protein korları MUC1 ve MUC3'tür (müsinöz karsinomdaki MUC2'nin aksine). Pankreatikobiliyer karsinomda da MUC5AC ekspresyonu sıklıkla yoktur (2,4,42).

Kolorektal adenokarsinomlar daima keratin pozitiflerdir. Keratin 20 pozitifliği ve keratin 7 negatifliği yaygın bir paterndir; tersi çok nadirdir. Bu durum akciğer ve over gibi diğer bölgelerin adenokarsinomları ve kolorektal adenokarsinomlar arasında ayırıcı tanıda çok önemli bir bulgudur. Bununla birlikte az diferansiye adenokarsinomlarda değişik immünreaktiflik paternleri bulunabilir.

Benzer şekilde CEA reaktifliği de kolorektal adenokarsinomlar için bir kuraldır. Bir adenokarsinomda CEA pozitifliği gösterilemiyorsa primer olarak kolorektal kaynaklı değildir. Bu belirleyici için pozitiflik olguların çoğunda hücre yüzeyi boyunca eşit olarak dağılmıştır, aksine normal mukozada ve iyi diferansiye tümörlerde polar dağılım görülür. Serum düzeyleri ve immünohistolojik paternleri arasında belirgin bir ilişki vardır; ancak tümörün evresi ve farklılaşma derecesi ile ilişkisi bulunmaz. CEA molekülünün farklı epitoplarına karşı çok sayıda monoklonal antikor vardır.

CDX2 son zamanlarda klonlanmış barsak epitelyum hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü kodlayan kaudal tip "homebox" genidir. İmmünohistokimyasal olarak kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunda bulunduğu gibi, over ve mesanenin primer müsinöz karsinomlarında da saptanmıştır.

B72.3 monoklonal antikor olarak bilinen tümör ilişkili protein (TAG 72,3) yalnızca invazif kolorektal karsinomların %100'ünde değil, normal mukozada

olduğu gibi hiperplastik ve adenomatöz poliplerin çoğunda da vardır. Bununla birlikte reaksiyonun sıklığı ve boyanma paterni duruma göre değişir.

Diğer tümör ilişkili antijen, large external antijen (LEA), kolorektal karsinom olgularının serumlarında ve tümör dokusunda gösterilmiştir. Kalın barsak karsinomları özellikle az diferansiye olduklarında sıklıkla kan grubu izo antijenleri ve HLA, B ve C ekspresyonu gösterirler. İmmünglobulinin sekretuar komponentinin immünreaktivitesi olguların yaklaşık yarısında ve özellikle iyi diferansiye olanlarda güçlü olarak görülür.

Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğu hCG ile reaksiyon gösterir. Bu özellik, müsinöz ve kötü diferansiye tümörlerde daha belirgin görülür. Plasental alkalin fosfataz (PLAP) da % 10 olguda pozitif bulunmuştur (2,5).

Ultrastrüktürel olarak, kolorektal karsinomların belirgin bir özelliği, mikrofilament birikimlerinin hücre membranına dik olarak yerleşmesi ve fırçamsı kenarlara doğru girmesidir. Bu özellik tanıda yardımcıdır, fakat diyagnostik değildir. Aynı zamanda mide, ince barsak, safra kesesi ve pankreasın intestinal tip adenokarsinomlarında da görülür (2).

### **2.2.8. Kolorektal Kanserlerde Moleküler Genetik**

Çok sayıdaki araştırmadan elde edilen bilgiler ışığında, genetik değişikliklerin kolorektal malignitelere yol açtığı bilinmektedir. Kolorektal karsinogenezis, kanser gelişimindeki genel mekanizmaların yapısının kavranmasına yardımcı olur. Kolon kanseri gelişimi için iki ana yol vardır. Her iki yolda da birden fazla sayıda mütasyonun aşamalı olarak birikimi söz konusudur. Adenom-karsinom dizgesi olarak tanımlanan ve 1980'lerin sonunda Fearon ve Vogelstein tarafından önerilen karsinogenez modeli, kolorektal kanser gelişimi için prototipik zincirleme olay olarak yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (43). Adenomatöz polipozis koli (Adenomatous polyposis coli/APC)/β-katenin yolu olarak adlandırılan ilk yol, bir dizi onkogen ve tümör baskılayıcı gen mütasyonunun adım adım birikimiyle sonuçlanan kromozomal kararsızlık ile karakterizedir. Bu yolda, kolon kanserinin moleküler gelişimi bir dizi morfolojik olarak da belirlenebilen evrede ortaya çıkar. Başlangıçta kolon epiteli proliferasyonu belirli bir alanda sınırlıdır. Bunu zamanla

genişleyen, daha displastik hale gelen ve sonunda invazif karsinom gelişen küçük adenomların oluşumu izler (1,2,43,44).

APC geni 5q21'e lokalizedir. Bu genin mütasyonu FAP sendromunun genetik temelidir; 1970'lerde Knudson tarafından geliştirilen "ilk vuruş" kavramını tamamlar. Adenomların gelişimindeki ilk basamağın bu genin kaybı olduğuna inanılır. Bu tümör baskılayıcı genin kodladığı proteinin iki fonksiyonu vardır. Hücre göçü ve adhezyonuna yardımcı olur; mikrotübül destelerini bağlar. APC, aynı zamanda Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunda önemli bir mediyatör olan,  $\beta$ -katenin düzeylerini kontrol eden kapı koruyucu bir protein gibi de davranabilir. Bu sinyal yolu normal barsak epiteli gelişiminde önemli bir rol oynar; aynı zamanda kolorektal karsinom gelişiminde de görev alır. Kolorektal karsinomların %80'inde APC inaktivasyonu vardır ve APC mütasyonu olmayan genlerin %50'sinde  $\beta$ -katenin mütasyonları vardır.  $\beta$ -katenin, protein nükleusa transloke olduğunda bir transkripsiyon faktörü gibi rol oynayan cadherin temelli hücre adhezyon kompleksinin bir üyesidir. E-kaderin'e bağlanmadığında ve hücre hücre adhezyonuna katıldığında bir sitoplazmik degradasyon kompleksi,  $\beta$ -katenin fosforilasyonuna ve degradasyonuna yol açar. APC mütasyonları varlığında (normal fonksiyonun kaybında)  $\beta$ -katenin sitoplazmada birikir ve lenfoid çoğaltıcı faktör veya T hücre faktörü (T cell factor/ TCF) olarak adlandırılan transkripsiyon faktörleri ailesine bağlanmak için nükleusa taşınır. TCF DNA bağlayıcı alana bağlanır ve  $\beta$ -katenin transaktivasyon etki sahasına katkıda bulunur.  $\beta$ -katenin TCF kompleksince aktive olan genlerin, c-myc ve cyclin D1 gibi apoptozis ve hücre siklusunu düzenleyen genleri içerdikleri düşünülür. Bu nedenle normal APC fonksiyonu, hücre adezyonunu ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesini artırır; APC fonksiyonun yokluğu azalmış hücre adezyonuna ve hücre proliferasyonunun artışına yol açar. APC genindeki mütasyonlar, kısalmış APC proteinlerinin senteziyle sonuçlanan hatalı mütasyonlar ve delesyonları içerir. Mutant  $\beta$ -katenin; normal hücrelerde  $\beta$ -katenini azaltan ve fosforilleyen kinaz olan GSK-3 $\beta$ 'ye bağlanma afinitesini kaybeder. Sporadik karsinomaların %80'inde APC mütasyonları vardır (2,44).

k-ras geni adenomlarda ve kolon kanserlerinde en sık izlenen aktif onkogendir. k-ras hücre içi sinyal transdüksiyonunda rol oynar. 1 cm'den küçük

adenomların %10'undan azında, 1 cm'den büyük adenomların yaklaşık %50'sinde ve kanserlerin hemen hemen %50'sinde k-ras mütasyonu bulunur (1,2,43,44).

Kolon kanserindeki yaygın bir allelik kayıp 18q21'dedir. İlk olarak, kolon kanserinde tutulan baskılayıcı gen olduğuna inanılan DCC (*deleted in colonic carcinoma*) geni bu bölgede bulunur. DCC geninin her iki allelini de kaybetmiş mutant farelerde anormallik görülmemesinden dolayı, kolorektal karsinogenezde DCC geninin rolü araştırılmaktadır. "Transforming growth" faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sinyal yolunda görev alan SMAD2 ve SMAD4 18q21'de lokalizedir. SMAD4'ün yokluğu gastrointestinal tümör oluşumunu arttırmaktadır.

Kromozomal delesyonlar, 17. kromozomdaki p53 genini adenomlara göre daha sık olarak etkilerler. Kolon kanserlerinin %70-80'inde kromozom 17'nin kaybı bulunur. p53 genini etkileyen kromozomal delesyonlar; mütasyonların kolorektal karsinogenezde geç bir olay olduğu düşündürmektedir. p53 mütasyonları, kolorektal karsinomların çoğunda moleküler tekniklerle saptanmıştır. Bu anormal gen ile kodlanan ve immünohistokimyasal tekniklerle ortaya konan proteinlerin aşırı üretimi p53 mütasyonu ile uyumlu bulunmuştur. Tümörlerin yaklaşık yarısı pozitif boyanma gösterirler; bunlar tutuldukları alanlar, farklılaşma veya DNA ploidieleri açısından diğerlerinden farklı değildir. Umulduğu gibi, normal mukoza ve karsinomun kenarı arasındaki transisyonel mukozada bu belirleyici negatiftir (1,2,27,43,44)

Hücresinin bölünmesini kısıltan telomerazın kromozom kararlılığında önemli bir rolü vardır. Telomeraz, katalitik alt grup gibi telomerik "reverse" transkriptazlı ribonükleoprotein kompleksidir. Telomeraz kararlılığının devamı ve kanser hücrelerinin ölümsüzlüğü için telomeraz aktivitesi gereklidir (2).

Yukarıda özetlenen bu olayların zincirinin genel olarak bilinmesine rağmen, mütasyonların birikiminin özel bir düzende meydana gelmeleri önem taşır (43,44).

Bütün kolorektal kanserler karsinogenez sırasında aynı genetik yolu izlemezler. Karsinogenezdeki ikinci yol DNA "mismatch" onarım genlerindeki genetik lezyonlarla karakterizedir. Sporadik vakaların %10-15'inde ve HNPCC sendromlu hastalarda saptanmıştır. APC/ $\beta$ -katenin şemasında olduğu gibi mütasyon birikimi vardır, fakat tutulan genler farklıdır ve adenokarsinom sekansından farklı olarak iyi tanımlanmış morfolojik değişiklikler yoktur. HNPCC olgularında DNA

“mismatch” onarım yetmezlikleriyle sonuçlanan mikrosatellit instabilitesi (MSI) alternatif bir yol olarak bulunmuştur. Hiperplastik polipler ve “serrated” (testere dişi görünümlü) adenomlardan gelişen kanserler için bir belirleyici olabilir. Bu yolla gelişen kolorektal kanserlerde başlangıç noktası DNA “mismatch” onarım genlerinin-beş adettir-inaktivasyonu sonucu DNA onarımında oluşan aksaklıklardır. Bu genler, hMSH2 (kromozom 2p22), hMSH6 (kromozom 2p21), hMLH1 (kromozom 3p21), hPMS1 (kromozom 2q31-33) ve hPMS2 (kromozom 7p22), DNA onarımı sırasında genetik düzeltmede etkilenirler. Bunlardan birindeki kalıtsal mütasyonlar HNPCC ile sonuçlanır. Mütasyonların %90’ı MSH2 ve MLH1’i etkiler. Spesifik olarak, DNA “mismatch” onarım genlerinin kaybı sonucu mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA dizileri, DNA replikasyonu sırasında dengesizleşir ve bu durum tekrarlayan dizilerde devam ederek mikrosatellit dengesizliği oluşturur. Mikrosatellit dengesizlik, hatalı DNA onarımının moleküler işaretidir. Mikrosatellit dizilerinin çoğu, genlerin kodlama yapmayan bölgeleri üzerinde bulduklarından, bu genlerde meydana gelen mütasyonlar zararsızdır. Bununla birlikte, bazı mikrosatellit dizileri, hücre büyümesinin düzenlenmesi ile ilişkili genlerin kodlama yapan bölgelerinde yer alırlar. Bu genler arasında tip II TGF-beta reseptörü ve “bax” da vardır. TGF- $\beta$  sinyalizasyonu, kolon epitel hücrelerinde büyümeyi engeller, “bax” geni ise apoptoza neden olur. “Mismatch” onarım genlerinin kaybı, bu genlerde ve diğer büyüme düzenlenmesi yapan genlerde mütasyonların birikmesine ve kolorektal karsinomların ortaya çıkmasına yol açar. Bu tümörlerde proksimal kolon yerleşimi, müsinöz karakter ve lenfosit infiltrasyonu-bir çalışmada mikrosatellit instabilitesinin en önemli histolojik parametresi olduğu ileri sürülmüştür-gibi bazı özellikler de saptanmıştır. Tutulan onarım geninin spesifik tipine bağlı olarak tümörlerde morfolojik farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu tümörler genel olarak, aynı evredeki APC/ $\beta$ -katenin yolundan kaynaklanan tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (2,27,43-45),

Kolorektal karsinomların patogeneğinde önemli rol oynayan diğer bir grup molekülde e-kadherinler ve kateninlerdir.  $\beta$ -katenin APC proteini ile ilişkilidir ve adenom-karsinom sürecinin tüm evrelerinde regülasyonu bozulmuştur. Kolorektal karsinomlarda E-kadherin ve  $\alpha$ -katenin ekspresyonu lokal invazyon ve metastaz ile ilişkilidir.

Von Hippel Lindau geninin delesyonu kolorektal adenokarsinom olgularının büyük bir kısmında belirlenmiştir. c-myc onkogenlerinin artmış ekspresyonu kolorektal karsinomların yaklaşık %90'ında görülür. Kolorektal karsinomun artmış proliferasyon aktivitesi, Ki-67 veya PCNA (proliferating cell nuclear antigen) boyanması, AgNOR sayımı ve basit mitotik sayım ile S-fazı belirlenmesine dayalı olarak ölçülebilir (2).

### **2.2.9. Histolojik Derece (Grade)**

Adenokarsinomlar, glandüler yapıların baskınlığına göre iyi, orta ve az farklılaşmış ya da düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. İyi ve orta derecede farklılaşmış adenokarsinomlar düşük dereceli, az farklılaşmış adenokarsinomlar ve farklılaşmamış karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir. Karsinomda heterojen görünüm mevcutsa derece, en az farklılaşmış olana göre verilmelidir.

Mikroskopik olarak kolorektal karsinomlar I (iyi farklılaşmış), II (orta derecede farklılaşmış) ve III (az farklılaşmış) olarak derecelendirilebilir. İyi farklılaşmış tümörler olguların yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu tümörlerde genellikle papiller yapılar da içeren yüksek kolumnar epitelle döşeli büyük glandlar vardır. Yapısal karmaşıklığı az olup, hücrelerde hiperkromazi ve pleomorfizm mevcuttur. Orta derecede farklılaşmış adenokarsinomlar, değişik miktarlarda müsin sekrete ederler. Mikroskopik olarak kribriform yapı oluşturma eğilimindedirler. Kolorektal kanserlerin %10'unu oluşturan az farklılaşmış tümörlerde gland sayısı azdır veya hiç yoktur. Glandlar küçük ya da yapısal olarak komplekstir. Müsin üretimi azalmıştır ya da mevcut değildir. İnfiltrasyon tek hücreler halinde veya genellikle lümen içermeyen küçük hücre kümeleri şeklinde olabilir. Varolan glandlar küboidal kolumnar arası hücrelerle döşelidir. Yoğun periferik kromatin birikimi göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir (1,2,27).

### **2.2.10. Evreleme (Stage)**

Kolorektal karsinomalarda evreleme; ancak tümör rezeke edildikten ve cerrahi eksplorasyonla anatomik inceleme sonrası yayılma boyutu belirlendikten sonra yapılabilir. Evrelemenin amacı beklenen yaşam süresini belirlemektir. Kolorektal kanserlerin tedavilerinin düzenlenmesi ve prognozlarının belirlenmesi

amacıyla histoloji, makroskopi, uzak ve yakın metastaz kriterleri dikkate alınarak evrelemede üç farklı sistem kullanılır. Bunların en önemlileri Dukes, Astler-Coller ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer/AJCC)'nin TNM sınıflamasıdır.

Kolorektal karsinomalar ilk kez Dukes tarafından 1929'da bir evre sistemiyle değerlendirilmiş olup bu sistemin modifiye şekli geliştirilmiştir. Geniş kullanım alanı bulan bu sistem, orijinal olarak rektal kanser için tanımlanmış, daha sonra tüm kolon için kullanılmıştır. Bu sistem beklenen yaşam süresi ile lokal tümör derinliği, yayılımı ve nodal metastaz arasında ilişki kurmaktadır. Sınıflama tümörün derinliği ve lenf bezi tutulumuna göre A, B, C olarak düzenlenmiştir. 1936 yılında Dukes, kendi sınıflamasını modifiye ederek, C evresini C1 ve C2 şeklinde ayırmıştır. Dukes sınıflaması kolay ve anlaşılır olması nedeniyle önemini korumaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Modifiye Dukes evrelemesi

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış
Evre B	Tümör kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiş, lenf bezi tutulumu yok
Evre C1	Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yok
Evre C2	Mezenterik kan damarları etrafındaki lenf bezlerinde metastaz mevcut

1954'te Astler ve Coller daha öncesinde Kirklin ve ark., tarafından düzenlenen bir şemaya dayanan farklı bir evreleme sistemi öne sürmüştür. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesi yönünden farklılık gösterir. Daha kullanışlı olmasına rağmen Dukes sistemi ile karıştırılır (Tablo 2.3) (2,4,46).

Tablo 2.3. Astler-Coller evrelemesi

A	Mukozada sınırlı tümör
B1	Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriaya kadar tümör tutulumu
B2	Lenf nodu metastazı olmadan barsak duvarını aşan tümör tutulumu
C1	Barsak duvarını aşmamış tümör ile beraber lenf nodu metastazı
C2	Barsak duvarını aşmış tümör ile beraber lenf nodu metastazı
D	Uzak organ metastazı

Daha ayrıntılı, fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi olan TNM; AJCC ve Uluslararası Kanser Birliği (Union Against Cancer/ UICC)'nin tümör, lenf bezi ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya konmuştur (Tablo 2.4). Kolorektal karsinomların farklı evreleme sistemlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları, tablo 2.5'te ve farklı evreleme kriterlerinin birbirleri ile ilişkisi tablo 2.6'da verilmiştir (1,47).

Tablo 2.4. TNM sınıflaması

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre III	T4	N0	M0
	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Primer Tümör (T):

Tx-Primer tümörü bilinmeyen

T0-Primer tümör yok

Tis-İn situ karsinom

T1-Tümör mukoza ve submukozada

T2-Tümör muskularis propriada

T3-Tümör tüm barsak duvarını tutmuş

T4-Tümör serozayı aşmış çevre dokuları tutmuş

Bölgesel Lenf Nodu (N):

Nx-Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte

N0-Lenf nodu metastazı olmayan

N1-1-3 lenf nodu metastazı var

N2-4 veya daha fazla lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M):

Mx-Uzak metastaz değerlendirilememekte

M0-Uzak metastaz yok

M1-Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.5. TNM sisteminde evre gruplamasının diğer sistemler ve sağkalım ile ilişkisi

TNM evre gruplaması	TNM kriteri	Dukes	Astler-Coller	5 yıllık sağkalım oranı (%)
Evre 0	Tis, N0, M0	A	A	100
Evre I	T1, N0, M0	A	B1	90
	T2, N0, M0	A	B1	80
Evre II	T3, N0, M0	B	B2	55
	T4, N0, M0	B	B2	45
Evre III	Herhangi bir T N1-3 M0	C	C1/C2	40
Evre IV	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	D	D	5↓

Tablo 2.6. Farklı evreleme sistemlerine göre kolorektal karsinomlarda evreleme kriterleri

	Dukes	Astler-Coller	TNM
Mukozaya sınırlı tümör invazyonu	A	A	Tis, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B1	T1, N0
Submukozaya sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C1	T1, N1-3
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu yok	A	B2	T2, N0
Kas tabakasına sınırlı tümör invazyonu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C1	T2, N1-3
Kas tabakasını tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T3, N0
Kas tabakasını tamamı boyunca tümör tutulumu, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C2	T3, N1-3
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu yok	B	B2	T4, N0
Tümör komşu organları tutmuş, lenf bezi tutulumu mevcut	C	C2	T4, N1-3
Diğer faktörlere bakılmaksızın uzak metastaz varlığı	D	D	T1-4, N0-3, M1

### 2.2.11 Tedavi

Kolorektal karsinomlarda standart tedavi tümörün bulunduğu yere göre değişen cerrahi rezeksiyondur. Kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir.

Cerrahi tedavi prensipleri tümörün evresine göre değişir. Uzak organ metastazı olmayan tümörlerde küratif rezeksiyon uygulanır. Karaciğerde metastaz olması operabilite yönünden en önemli kriterlerden biridir. Karaciğer metastazı rezeksiyon için kesin kontrendikasyon değildir. Primer tümörün rezeksiyonu ile beraber mümkünse metastatik kitle de çıkarılmalıdır.

Tümörün lokalizasyonuna göre uygulanan segment rezeksiyonları değişkendir. Klasik olarak tümörün proksimalinde 15-20 cm, distalinde ise 5 cm'lik sağlam barsak ansını içine alacak şekilde bir rezeksiyon yapılmalıdır. Son yıllarda tümörün distal yayılımının 1,5 cm' yi geçmediği, bu nedenle distalde iki cm'lik rezeksiyonun yeterli olabileceği savunulmaktadır. Kanserli barsak segmenti, bu segmentin damar ve lenfatiklerini içeren mezenteri ile birlikte çıkarılmalıdır.

Günümüzde kolorektal kanser tedavisinde en çok kullanılan kemoterapötik ajan 5-fluorouracil (5-FU)'dir. 5-FU'in leucovorin, interferon alfa veya levamisol ile kombine edilmesi etkisini arttırmaktadır. Küratif cerrahi rezeksiyon sonrasında nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanabilir.

Kolorektal kanserler genellikle radyoterapiye dirençlidirler. Ancak preoperatif dönemde adjuvan olarak, postoperatif dönemde ise nüksleri önlemek amacıyla kullanılabilir. Ameliyat öncesinde radyasyon tedavisi, tek başına radyasyon tedavisi veya tek başına cerrahi ile ortadan kaldırılamayan malign hücrelerin yaşayabilme ve metastaz yapma potansiyelini önleyebilir; ancak cerrahiye geciktirme ve pelvik yapışıklıklar gibi dezavantajları da vardır (48).

### 2.2.12. Prognoz

Kolorektal karsinom için küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam süresi büyük serilerde %40 ile 60 arasındadır. Rekürrenslerin %71' i ilk iki yılda, %91'i beş yılda meydana gelir. Kolorektal karsinomlarda, tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemiş ise beklenen 5 yıllık sağkalım %95, tamamını penetre etmiş, fakat

lenf nodu yayılımı yoksa %80, lenf nodu metastaz varsa % 20-40'tır. Küratif cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım % 40-60 arasındadır. Yetersiz rezeksiyon yapılanlarda lokal rekürrens ve/veya lenf nodu metastazı %90'ın üzerindedir. Rekürrenslerin %71'i ilk iki yılda, %91'i ilk 5 yılda görülür (2).

Kolorektal karsinomun prognozu aşağıda sıralanan klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir:

Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Gençlerdeki kötü prognoz, tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüçük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ile ilişkilidir (2,4,5).

Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir (2,5,26).

Serum CEA düzeyinin 5 ng/ml'den yüksek olması, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoza kötü etki eder.

Tümörün lokalizasyonu prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada sol kolonda yerleşmiş tümörlerin iyi prognozlu olduğu, sigmoid kolon ve rektumda yerleşmiş tümörlerin ise kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise tümör lokalizasyonunun prognostik öneminin minimal olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada uzun dönem izlemde sol taraf yerleşimli tümörlerin geç rekürrens eğilimi gösterdiği belirlenmiştir (2,4).

Kolorektal karsinomlar multifokal olabilirler. Kalın barsakta senkron veya metakron malignite bulunan hastaların beklenen yaşam süreleri soliter kolorektal karsinomlu hastalara benzerdir.

Polipte insidental olarak keşfedilen, sıklıkla mukoza ve submukoza arasında sınırlı mikroskopik karsinom odağının prognozu mükemmeldir. Tümör serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf nodu metastazı olduğunda prognoz kötüdür.

Tümör boyutu ve prognoz arasında belirgin bir ilişki olmasına rağmen bunun güvenilir bir belirleyici olmadığına dair kanıtlar vardır. Aynı şekilde tümörün boyutu ve lenf nodu metastazlarının sıklığı arasındaki ilişki zayıftır.

Polip zemini içermeyen ilerlemiş kolorektal karsinomlar polipoid tümörlere göre daha kötü prognozludur (1,4,5).

Obstrüksiyon Dukas evrenmesinden bağımsız olarak bazı serilerde kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (2).

Barsak duvarının yaygın tümör invazyonuyla sonuçlanan perforasyon kötü prognozla ilişkilidir.

İlerleyici karsinom ile komşu normal mukoza arasında dejeneratif değişiklikler yapan lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrat oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Belirgin peritümöral lenfosit infiltrasyonu ve Crohn'a benzer şekilde müküler tabaka ya da perikolik dokuda lenfoid agregat varlığı; yanısıra tümör stromasının eozinofiller ve S-100 protein pozitif dendritik hücreler ile infiltrasyonu iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (2). 30 BBA'da 4 veya daha fazla mast hücresi varlığının beklenen yaşam süresini kısalttığı ileri sürülmüştür (1,27).

Damar invazyonu olduğunda 5 yıllık yaşam süresi belirgin olarak azalır. Bu, ektramural damarlarda olduğunda barsak duvarında bulunanlardan daha önemli prognostik bulgudur. Lenf damarı invazyonu kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte evre III hastalarda yoğun olduğunda prognozu kötüleştiren bir faktördür (1,47).

Perinöral invazyon sıklıkla ilerlemiş hastalığın bir işaretidir ve diğer kötü prognostik bulgulara eşlik etme eğilimindedir (1,4).

Bazı tümörler barsak duvarı içinde lateral olarak yayıldığı için, proksimal, distal ya da lateral sınırlarda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Bu durumda büyük olasılıkla lokal nüks gelişir. Rektal karsinomlarda barsak duvarı boyunca lokal yayılım, kanıtlanmış prognostik göstergedir. Rektal karsinomda cerrahi sınırların tümör tarafından tutulumu rektal karsinomun lokal rekürrensini belirleyen en önemli faktör olabilir. Ek olarak, total mezorektal rezeksiyondan sonra radial cerrahi sınıra 2 mm'den daha yakında tümör varsa rektal adenokarsinomun lokal rekürrens riski yüksektir (48).

Santral basıklaşmış alanda tümör kalınlığının ölçümü lenf nodu ve karaciğer metastazlı prognozla ilişkilidir (47).

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve farklılaşma derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinomun prognozları sıradan adenokarsinomaya göre daha kötüdür. Medüller karsinomun ise daha iyi prognozlu olduğuna inanılır (2).

Mikroasiner büyüme paterni kötü prognozla ilişkilidir, fakat tek başına bir prognostik faktör değildir (2).

Neovaskülarizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar. Mikrodamarlanmanın fazla olması kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. Çok sayıdaki bağımsız çalışmada, tümör anjiogenezinin rekürrensi önceden bildirdiği ve kolorektal karsinomda beklenen yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir.

Müsin ilişkili antiijenler Sialy-Tn ve Sialy-Lewis (x) eksprese eden kolorektal karsinomların daha agresif bir klinik gidişleri vardır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada MUC1 ve Sialy-Lewis (x) reaktif tümörlerin tümör progresyon insidansı daha yüksek olduğu ve MUC1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (2). Bir seride, güçlü HLA-DR ekspresyonu gösteren tümörlü hastaların en iyi hayatta kalma süresine sahip olduğu belirlenmiştir (27). Kolorektal adenokarsinomda hCG immünreaktifliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu az sayıdaki çalışmada gösterilmiştir (2). bcl-2'nin immünohistokimyasal ekspresyonu iyi prognozla ilişkilidir (27).

Flow sitometrik bulguların, tümör progresyonu ve farklılaşmasının mikroskopik derecesi ile ilişkili oldukları bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda özellikle rektal tümörlerde anöploidi ve rekürrens riski arasında belirgin ilişki gösterilmiştir. Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1,2,5).

Kromozom 18q allelinin kaybı kolorektal karsinomda bu karyotipik değişiklik oldukça güçlü bir negatif prognostik faktördür. Evre III kolon karsinomu için mikrosatellite kararlılığı bulunan tümörlerde 18q allelinin tutulması adjuvan kemoterapi sonrası olumlu sonuca işaret eder (1).

Yüksek düzeylerde mikrosatellit kararsızlık gösteren kanserlerde TGF- $\beta_1$  reseptör genindeki mutasyonların iyi prognostik önemi vardır.

Bazı kodonlardaki k-ras mutasyonu rekürrens yapan bazı hastalarda daha sık olarak bulunabilir. Bu immünohistokimyasal olarak saptanan ras p21 aşırı ekspresyonunu için de doğrudur. Bir çalışmaya göre, aşırı p53 eksprese eden tümörlerin diğerlerine göre daha fazla ölümle sonuçlanması ve daha fazla riske sahip olarak görülmesine rağmen, p53 ekspresyonu ile tümörün histolojik derecesi ve evresi arasında ilişki yoktur (1,2).

Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağkalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf nodunun lokalizasyonu da önemlidir. Tutulan lenf bezi sayısının fazla olması, bunların tümör apikalinde ve mezenter damar köklerinde olması ve perikapsüler yayılım bulunması kötü prognoz göstergesidir. Pozitif lenf nodu sayısı 6'dan fazla ise beş yıllık sağkalım oranı %10'dan daha azdır. İmmünohistokimyasal ya da moleküler tekniklerle saptanan mikrometastazlar da tartışmalı olmakla birlikte kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Parakortikal immünoblastlar ve/veya sinus histiyositlerinde artma şeklinde hücre sel immünite bulguları izlenen lenf düğümü bulunan kolorektal karsinomlu hastaların sağkalımı, bu değişiklikleri içermeyenlere göre daha uzundur (1,39).

Hücre ilişkili immün yanıtın izlendiği bölgesel lenf nodu olan kolorektal karsinomlu hastalarda hayatta kalma şansı lenf nodlarında bu değişiklikler izlenmeyen hastalara göre daha yüksektir .

Kolorektal karsinomlarda prognozu belirlemede en önemli faktör, evrelemedir (47).

## **2.3. Östrojen ve Progesteron**

### **2.3.1. Östrojen ve Östrojen Reseptörleri**

Östrojenler, 18 karbonlu steroid hormonlardır. Kanda bulunan başlıca östrojenik hormon, östrojenlerin en önemli aktif şekli olan östradioldür ve daha az aktif olan östron ile dengededir. Östronun hormonal etkileri östradiolün yarısı kadardır. Östrondan oluşan östriol, gebelerde bulunan başlıca östrojendir.

Plazma östrojeninin kadınlarda ana kaynakları; menopoz öncesinde over, böbrek üstü bezleri ve plasentadır. Postmenopozal dönemde ise adrenal korteksten

salgılanan andrestenodiondan oluşan östrondur. Testesteron ise, her iki cinste de aromataz enzimi ile estradiole dönüşebilir.

Östrojenler, diğer steroid hormonlar gibi, nükleer düzeyde gen aktivasyonu ile hormonal etki gösterirler. Kadınlarda menstrüasyon kanaması durduktan sonra, yavaş yavaş artarak uterus mukozasını progestasyonel hormonların daha sonraki etkisi için hazırlar; endometriumun proliferatif büyümesini ve uterus bezlerinin derinleşmesini, endometriumun damarlanma artışı sağlarlar; fallop tüplerini ve vaginal epiteli değiştirirler. Bu değişiklikler, menstrüasyon kanaması dindikten hemen sonra başlar.

Östrojenin hedef dokusu yalnızca ürogenital sistem ile sınırlı değildir. Kadınlarda sekonder seks karakteristiklerinin sürdürülmesinde etkilidirler; iç ve dış genital organların gelişmesi ve olgunlaşmasını da sağlarlar. Östrojenlerin karaciğer yağlanmasını önleyici, kolesterol düzeyini düşürücü metabolik etkileri de vardır; düşük dansiteli lipoproteinleri (low density lipoprotein/LDL) azaltıp yüksek dansiteli lipoproteinleri (high density lipoprotein/HDL) artırıcıdır; ayrıca osteoblastların kalsiyum depolamasını uyarırlar. Kognitif fonksiyonların sürdürülebilmesi için östrojen de gereklidir (15,56).

Östrojenler hücrel değişiklikleri farklı mekanizmalarla etkilerler. Bu mekanizmaların en önemlisi, östrojenin proteine yani östrojen reseptörlerine (ER) bağlanmasıdır. Bunu genomik (gen ekspresyonu aracılı klasik yol) ve genomik olmayan yol (gen ekspresyonu aracısız) ile gerçekleştirir. Östrojen etkisinin klasik mekanizmasında, östrojenler hücre içine dağılırlar ve nükleusta bulunan ER'ü ile bağlanırlar. Nongenomik yolda ise östrojen, plazma membranında veya yakınında lokalize ER'leri sayesinde veya plazma membranında olmayan ER'leriyle ilişkili östrojen bağlayıcı proteinler aracılığıyla, kalsiyum ve nitrik oksit düzeylerini arttıracak şekilde selüler olaylar oluşturur (49,50).

Steroid yapıdaki ER'leri farklı kromozomal lokalizasyonlarda bulunan ESR1 ve ESR2 adındaki iki farklı gen tarafından kodlanırlar. Normal ve hastalıklı dokuda her iki reseptör için de çok sayıda bağlantı noktası vardır (51,52). ER- $\alpha$  düz kas hücrelerinde, ER- $\beta$  endotel hücrelerinde ve myokard hücrelerinde daha fazla bulunur. ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$  farklı insan doku ve organlarında doğal östrojenlerin büyüme, gelişme ve homeostazın devamı gibi etkilerine arabuculuk ederler (53). Lindberg ve ark.,

normal kolorektal mukozada arasında, ER ilişkili gen transkripsiyonunun ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$  alt tipleri tarafından düzenlendiğini gösteren ilişki bulmuşlardır (54). ER- $\alpha$  kolonda bulunur, ancak immünohistokimyasal olarak genellikle gösterilemez, ER- $\beta$  ise kolonda daha fazla eksprese edilir ve malign kolon tümörlerinde immünohistokimyasal olarak da gösterilebilir (71-74).

Östrojen reproduktif ve nonreproduktif dokularda hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenler ve meme ve endometrium karsinogenezinde de önemli rol oynar (57). Meme kanseri hücrelerinin çok sayıda eksonlarını kaybeden ER varyantlarını içerdikleri bilinmektedir. Normal meme ve meme kanseri dokularındaki ER varyantlarının miktarlarındaki ve moleküler yapılarındaki farklılıklar; tümör gelişimi sırasında ER bağımlı ER cevapsızlığının gelişebileceğini göstermektedir (58). Klinik deneyler östrojen reseptörü pozitif meme kanserli menapoz sonrasındaki kadınlarda adjuvan antiöstrojen tedavinin iyi prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (16).

Yapılan çalışmalarda özefagus, mide, akciğer pankreas ve safra kesesi adenokarsinomlarında ER varlığı gösterilmiştir (59,60). ER'nin bulunması meme ve endometrium kanserlerinde beklenen yaşam süresi için iyi bir belirleyicidir ancak gastrik karsinomda ER varlığının, mide adenokarsinomlu hastaların beklenen yaşam süreleri için bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğuna dair kanıtlar ileri sürülmüştür (18). Japonya'da gastrik karsinomlu hastaların operasyon sonrası kemoterapilerinde tamoksifen kullanılmasının beklenen yaşam sürelerini uzattığı bildirilmiştir (9).

Potter endojen ve ekzojen steroid hormonların kolon kanseri riskini arttırdığını belirtmiştir (6,36). Diyetlerinde aşırı yağ tüketen insanlarda, kolon mukozalarının aşırı safra asidi hasarına uğramasına bağlı olarak ve hiç doğum yapmamış kadınlarda kan östrojen seviyelerinin yüksekliği nedeniyle daha fazla kolon kanseri görüldüğünü ileri sürmüştür (6). Kolorektal karsinomun genç yaşta nadir görülmesinin nedeni olarak, reproduktif yaşta en yüksek seviyede olan endojen östrojen üretiminin zamanla kolorektal karsinomun gelişmesini ve metastazını arttırdığı bildirilmiştir (61). Menopoz sonrası hormon yerine koyma tedavisiyle

kolorektal kanser insidansının ve bu hastalıktan ölüm riskinin azaldığı gösterilmiştir (57).

Kolon karsinomunda ER varlığını destekleyen, desteklemeyen ve tümör çevresindeki normal dokulardaki ER reaksiyonu ise değişkenlik gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (68-70). Yapılan biyokimyasal araştırmalarda, kolon tümörlerinin östrojen pozitifliği oranı %20-54 arasında olarak bildirilmiştir (11,59,65). Bir çalışmada kolon kanserlerinde immünohistokimyasal olarak ER izlenmediği; bununla birlikte tümör çevresindeki mukozada ER reseptörünün bulunduğu bildirilmiştir (66). Buna karşın, Kaklamanos ve ark., kolon adenokarsinomlarının %32'sinde ER pozitifliği bildirmişlerdir (67).

Seks steroid reseptörleri (ER, PR ve AR), ratlarda dimetilhidrazin'in (DMH) indüklediği kolon kanserinde yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (62). Estradiol tedavisinin farelerde deneysel geliştirilen kolon kanseri hücrelerinde büyümeyi arttırdığı, erkek farelere göre dişi farelerde oluşan tümör boyutunun daha büyük olduğu, ilave olarak uygulanan tamoksifen tedavisinin DMH'nin indüklediği kolon kanserinin sıklığını azalttığı bulunmuştur (63,64).

Tamoksifen ve raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri (SÖRM) dokuya spesifik östrojenik aktivite gösteren bileşik örneklerdir. Tamoksifen; uterus ve kemikte ER agonisti olmasına rağmen memede bir antagonisttir ve yaklaşık 20 yıldır meme kanserinin adjuvan endokrin tedavisinde güvenle kullanılan etkili bir ilaçtır. Raloksifen de tamoksifenin dokudaki spesifik agonist/ antagonist etki profiline benzerdir; ancak kemikte ve daha az olarak uterusu daha fazla agonistik aktivite gösterir ve osteoporozu önlemede kullanılır (55,56). Meme kanseri tedavisinde tamoksifen kullanımıyla insidanda %45, mortalitede %25 azalma görülür (15).

### **2.3.2. Progesteron ve progesteron reseptörleri**

Progesteron, 21 karbonlu bir steroid hormondur ve sürrenal korteks steroid hormonlarının sentezinde ara üründür. Progesteron, kadında over ve plasentadan salınır. Progesteron, pregnanolondan sentezlenir. Progesteron ve metabolitlerinin yaklaşık %75'i, safra yoluyla bağırsaklara salgılanır ve feçes içinde atılır. Progesteronun idrarla atılan başlıca metaboliti pregnandioldür.

Progesteron, hedef hücrelerde sitozolik spesifik bir bağlayıcı proteine bağlanır; oluşan hormon reseptör kompleksi nükleusa taşınır ve kromatinle etkileşerek RNA sentezini etkiler ve böylece hormonal etki gösterir. Progesteron, uterusu embriyoyu kabul etmeye ve onu beslemeye hazırlar. Ovülasyonu ve başlangıçta korpus luteum oluşmasını uyarmış olan LH üretimini ortadan kaldırır. Gebelik oluştuğunda korpus luteum korunur, menstruasyon kanaması ve ovulasyon ertelenir, gebelik süresince meme bezlerinin gelişimi sağlanır; miyada yakın da progesteron konsantrasyonu azalır. Progesteron, serviks mukozası, vagina epiteli ve fallop tüpleri dahil çeşitli dokularda östrojenlerin etkilerine zıt etki gösterir.

Progesteron reseptörü (PR) nükleer reseptör süper familyasının bir üyesidir ve PR ligand yokluğunda transkripsiyonel olarak inaktiftir. Bununla birlikte, ligandın bağlanması ile monomerik reseptör yapısal değişikliğe uğrar ve aktive olur. PR diğer bütün nükleer hormonlarla ortak yapıya sahiptir; bir DNA bağlanma bölgesi, bir hormon bağlanma bölgesi ve bir de değişken N-terminal bölgesi mevcuttur. PR'nin üç ana ve iki minör olmak üzere beş izoformu bulunmaktadır. Dominant izoform olan PR-B'nin (116 kDa) değişmez bölümüne karşı spesifik antikor geliştirilmiştir. PR-A'nın (94 kDa) değişmez bölümü olmadığı için spesifik PR-A reseptörü yoktur (75,76). PR-B transkripsiyon aktivatörü, PR-A ise transkripsiyon inhibitörü olarak işlev görür. Progesterona dokunun biyolojik cevabından, her iki PR izoformunun dokudaki varlığı ya da yokluğu değil her iki izoformun relatif ekspresyonu sorumludur (76,77,81).

Meme, uterus, over, mide, akciğer ve pankreas adenokarsinomlarında biyokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler ile PR ekspresyonu gösterilmiştir (16,57,58). PR-A ve PR-B arasındaki oranın karsinogenez sırasında PR-A yönünde değiştiğini gösteren bulgular saptanmıştır. İnvazif meme karsinomlarının yaklaşık olarak %60'ında PR-A ve PR-B reseptörü vardır (78).

Yapılan biyokimyasal çalışmalarda, kolon tümörlerinin progesteron pozitifliği oranı ise %3-42.8 olarak bildirilmiştir (59,65,68).

İmmünohistokimyasal olarak kolorektal kanserlerde yaklaşık PR varlığı konusundaki çalışmalar değişik veriler kazandırmıştır. Bir seride olguların ¼'ünde

PR pozitifliği bildirilmiř olmasına rağmen Slattery ve ark., 156 olguluk bir seride bir olguda tümörde ve tümör çevresindeki mukozada PR göstermiştir (66,67).

ER- $\alpha$  ve PR'  içeren meme tümörlerinin endokrin tedaviye cevapları steroid reseptörler içermeyen tümörlere göre daha iyidir (77).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmanın kapsamını Kasım 2001 ile Mart 2006 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda tanı konan kolorektal karsinom nedeniyle opere edilmiş 60 olgu oluşturmaktadır.

Olguların klinik verileri, patoloji raporları ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen olgular, patolojik tanı, hasta yaşı ve cinsiyeti ve tümör yerleşim yeri ile beraber lenf nodu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı ve sonuç olarak tümör evresi ve derecesi açısından incelenmiştir.

### 3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

60 olguya ait patoloji raporunun incelenmesi ile elde edilen tümör yerleşim yeri, histolojik tip ve farklılaşma derecesi, lenf nodu metastaz durumu, varsa lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon gibi prognoz ile ilişkili parametreler, olgulara ait H&E boyalı hazır lam ve bloklar, gerekli görüldüğünde histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler eşliğinde tekrar değerlendirilerek gözden geçirilmiştir.

### 3.3. İmmünohistokimyasal yöntem

İmmünohistokimyasal inceleme %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş olan dokuların parafin bloklarından hazırlanan kesitlerde yapılmış olup, her olgu için tek bir blok seçilmiştir. Seçilen blokların tümöral gelişimini en iyi yansıtan örnek olmasına ve tümörlü dokuların yanı sıra normal kolon mukozası içermesine de dikkat edilmiştir. immünohistokimyasal uygulama tüm olgulara her bir antikor için tek seansta uygulanmıştır. Streptavidin–biotin–peroksidaz saptama yöntemi ile gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmalarda kullanılan primer antikorlar ve yapılan uygulamalar Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikörler

Primer Antikor	Klon; tip	Dilüsyon	İnkübasyon süresi	Antijen açığa çıkarma işlemi	Firma
Östrojen reseptör antikor 14	1D5+6F11, mouse	1:50	30	Sitrat tamponu (pH:6.0) Mikrodalga 10 dakika	NeoMarkers, Amerika Birleşik Devletleri
Progesteron reseptör antikor 8	hPRa2+hPRa3, mouse	1:50	30	Sitrat tamponu (pH:6.0) Mikrodalga 10 dakika	NeoMarkers, Amerika Birleşik Devletleri

Poli-L-Lysin ile kaplanmış lamlara hazırlanan 4-6 µm kalınlığındaki parafin kesitler, 80°C'lik etüvde 1 saat bekletildikten sonra aşağıdaki immünohistokimyasal çalışma basamakları uygulanmıştır:

- a-** Üç kez, yenilenen ksilolde 5'er dakika bekletildi.
- b-** İki kez, yenilenen %95'lik etanolde 5'er dakika bekletildi.
- c-** İki kez, yenilenen distile suda 5'er dakika bekletildikten sonra, primer antikora antijen açığa çıkarma işlemi uygulandı.
- d-** Fosfate buffer saline (PBS, pH:7.4) solüsyonu ile yıkama sonrası, endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksit solüsyonu ile oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
- e-** PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkandıktan sonra primer antikörlerle oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- f-** PBS solüsyonuyla 5 dakika yıkandıktan sonra biyotin ile işaretli bağlayıcı sekonder antikor ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.
- g-** PBS solüsyonuyla 5 dakika yıkandıktan sonra streptavidin-konjuge peroksidaz ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyon uygulandı.

**h-** PBS solüsyonuyla 5 dakika yıkandıktan sonra kromojen olarak kullanılan diaminobenzidin solüsyonunda (Neomarkers-DAB substrate-chromogen system, USA) 10 dakika bekletildi.

**i-** Distile su 5 dakika yıkanan kesitlere daha sonra 5 saniye Harris hematoksilenle nükleus boyanması yapıldı.

**j-** Musluk suyunda yıkama sonrası 5 dakika alkolde dehidratasyon yapıp kurutuldu.

**k-** Ksilolde şeffaflandırılan kesitler Entellan® ile kapatıldı.

### **3.4. İmmünohistokimyasal değerlendirme**

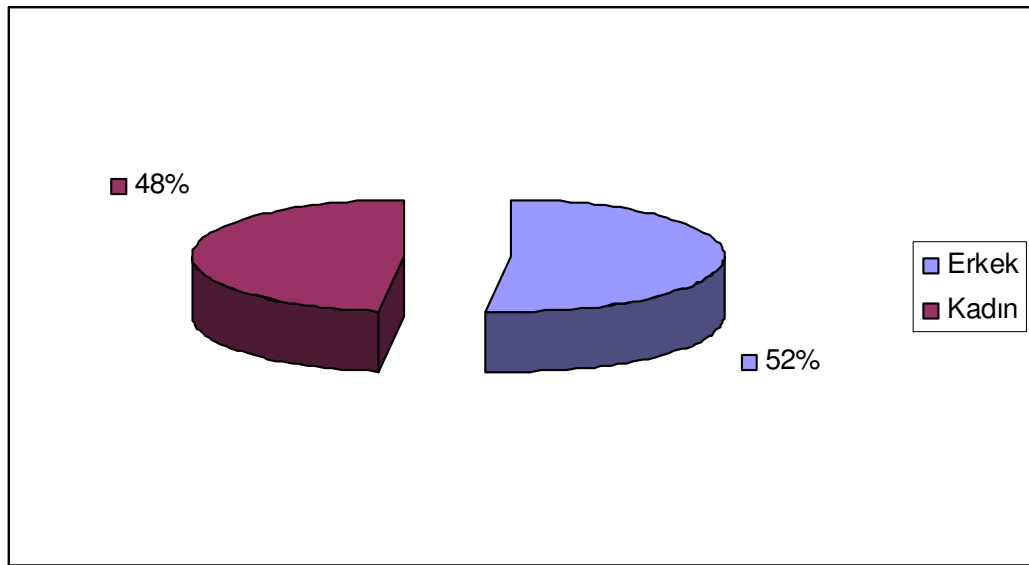
İmmünohistokimyasal değerlendirmede pozitif kontrol olarak, daha önce östrojen ve progesteron reseptörleri ile (+++/+++) immünreaktif kabul edilmiş, meme dokusuna ait invazif duktal karsinom tanısı almış bir olguya ait parafin bloklar kullanıldı (Resim 1). Tümör hücre nükleuslarındaki %5'ten fazla boyanma pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

### 4.1. Klinik, Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

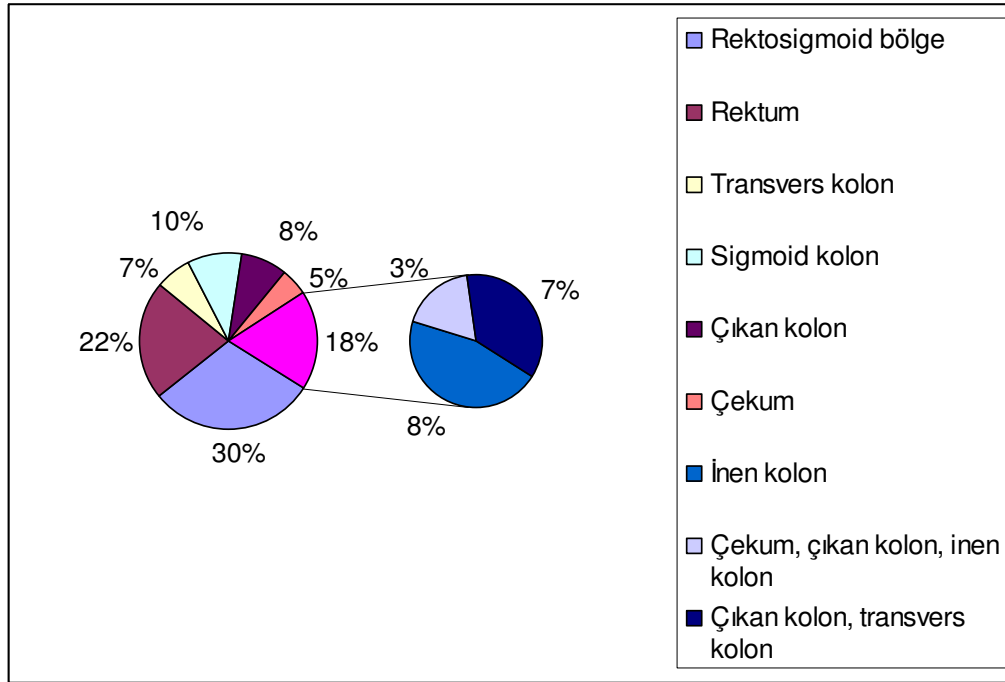
Farklılaşma aşamaları değişkenlik gösteren 60 adenokarsinom olgusunun 31'i erkek 29 kadın olup dağılımı Grafik 4.1'de verilmiştir. Olguların yaşları 33 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 65.86 (S.D:  $\pm 13.55$ ) olarak saptanmıştır. Kırk yaş altında iki olgu bulunmaktadır.

Grafik 4.1. Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı



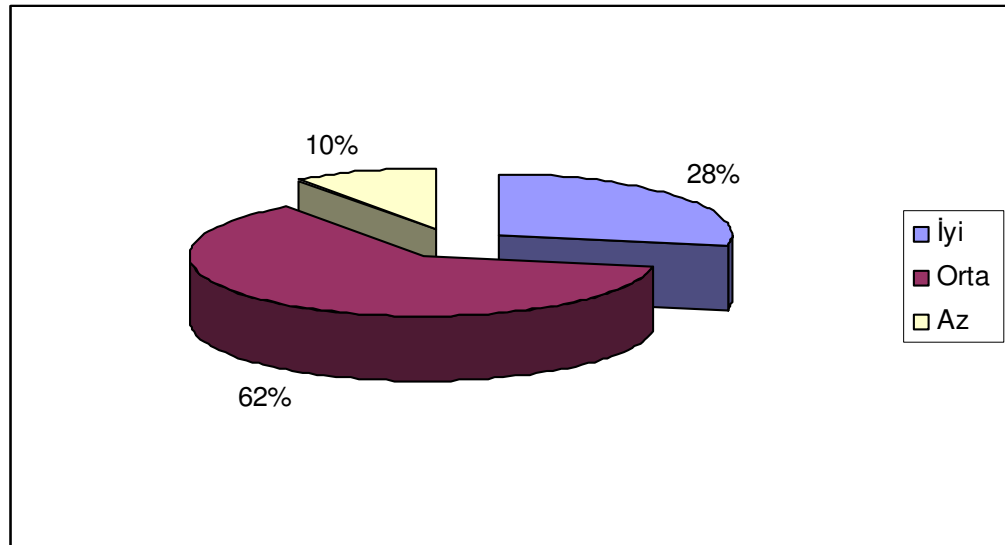
Tümörlerin yerleşim yerine göre dağılımları incelendiğinde 18 olgu rektosigmoid, 13 olgu rektum, 6 olgu sigmoid, 5 olgu çıkan kolon, 5 olgu inen kolon, 4 olgu transvers kolon ve 3 olgu çekumda yerleşim gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, 4 olgunun hem çıkan hem transvers kolonda, 2 olgunun ise çekum, çıkan kolon ve inen kolonda aynı anda tümör içerdiği bulunmuştur (Grafik 4.2.).

Grafik 4.2. Tümörlerin lokalizasyonu



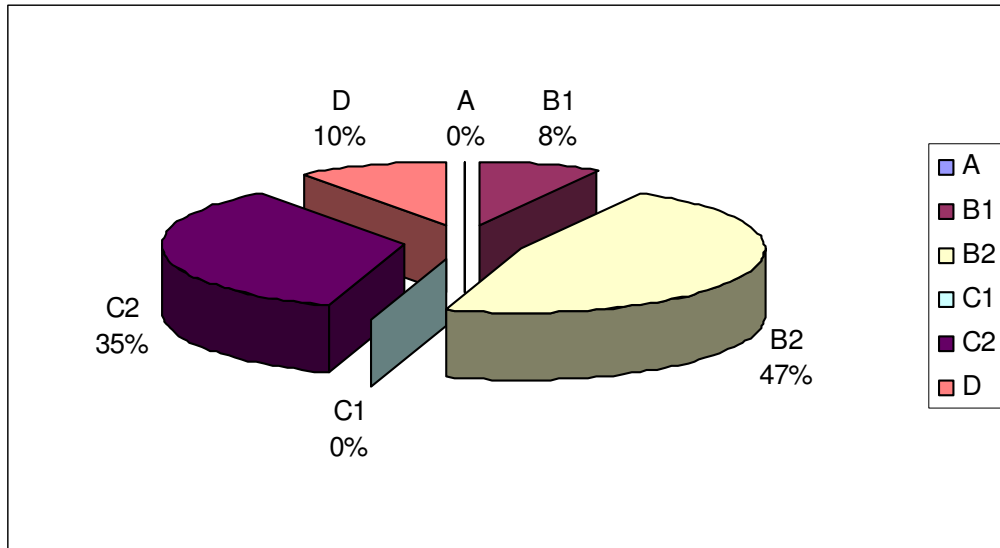
Histolojik olarak 6 olgu az, 37 olgu orta ve 17 olgu iyi derecede farklılaşma gösteren adenokarsinom olarak sınıflandırıldı (Grafik 4.3.).

Grafik 4.3. Çalışma grubundaki adenokarsinomların histolojik farklılaşma dereceleri



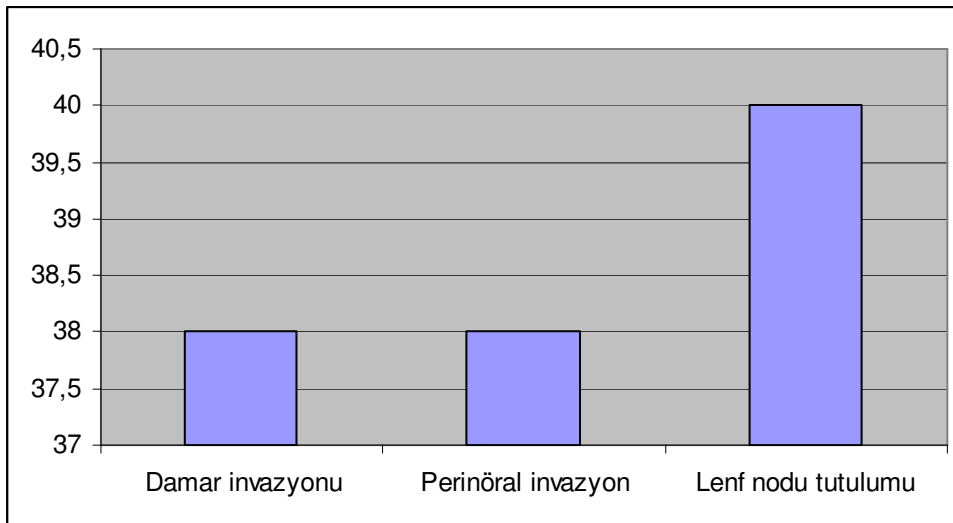
Astler-Coller evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde 5 olgunun B1, 28 olgunun B2, 21 olgunun ise C2 ve 6 olgunun ise D evresinde bulunduğu saptandı (Grafik 4.4).

Grafik 4.4. Tümörlerin evrelere göre oransal dağılımı (Astler-Coller sınıflaması)



Olgularımızın 23'ünde vasküler ve perinöral invazyon, 24 olguda ise lenf nodu tutulumu saptanmıştır (Grafik 4.5.).

Grafik 4.5. Çalışma grubundaki vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı oranları



Olgularımızın iyi derecede farklılaşmış olanlarından 7 tanesinde, orta derecede farklılaşmış olanlarından 16 tanesinde lenf nodu metastazı vardır. Az derecede farklılaşmış olanlarından hiçbirinde lenf nodu metastazı yoktur.

Tablo 4.1.: Lenf nodu metastazının histolojik farklılaşma derecelerine göre dağılımı

	Lenf nodu metastazı	
	Var	Yok
İyi derecede farklılaşmış	7	10
Orta derecede farklılaşmış	16	21
Az derecede farklılaşmış	0	6

Çalışma grubundaki iyi derecede farklılaşmış olguların 8 tanesi Astler Coller sınıflamasına göre B2, 7 tanesinde C2 evresinde iken 1 olgu B1 ve bir olgu D evresindedir. Orta derecede farklılaşmış olguların 17 tanesi B2, 13 tanesinde C2 evresindedir. Az derecede farklılaşmış olguların 3 tanesi B2, 2 tanesi D evresindedir.

Tablo 4.2.: Kolorektal adenokarsinomlarda histolojik farklılaşma derecesinin Astler-Coller evrelemesine göre dağılımı

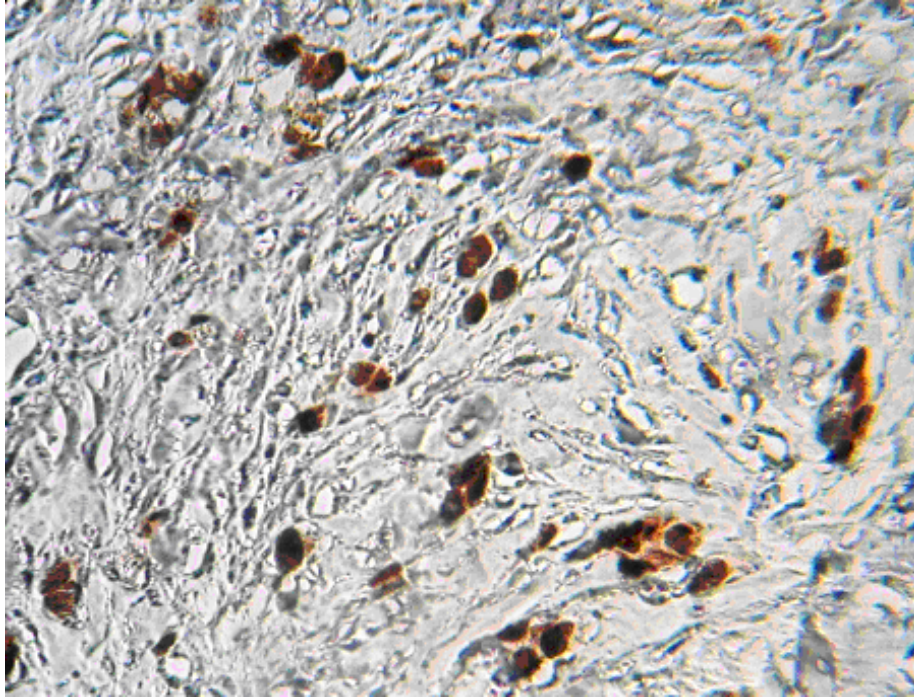
Histolojik Farklılaşma Derecesi	Astler-Coller evrelemesi					
	A	B1	B2	C1	C2	D
İyi derecede farklılaşmış	0	1	8	0	7	1*
Orta derecede farklılaşmış	0	3	17	1	13	3**
Az derecede farklılaşmış	0	1	3	0	0	2***

\* İyi derecede farklılaşmış ve uzak organ metastazı bulunan olguda lenf nodu metastazı mevcut değildir

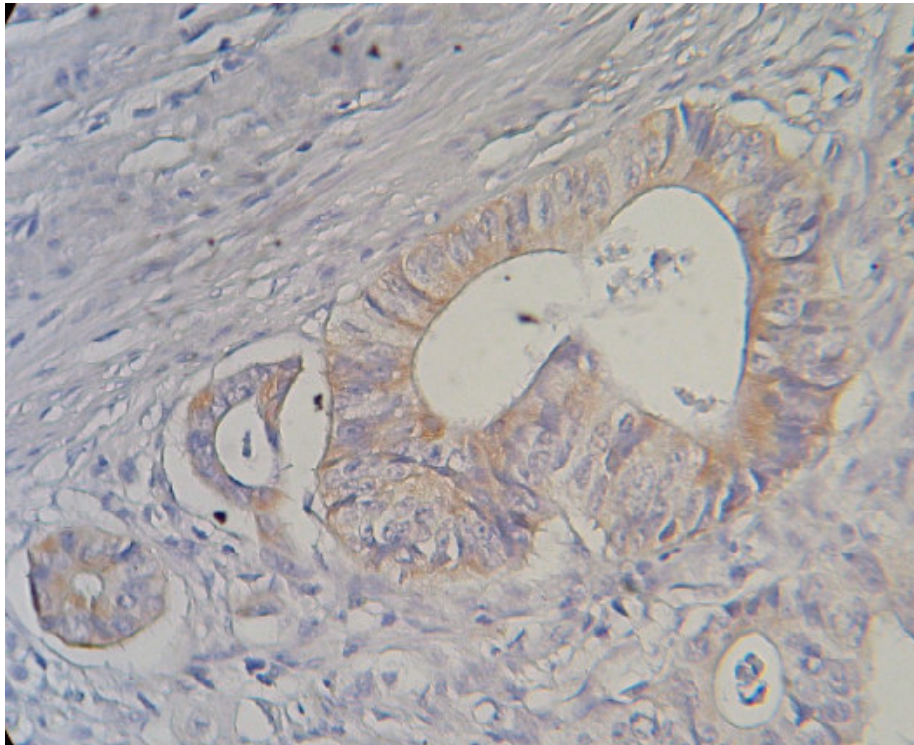
\*\* Orta derecede farklılaşmış ve uzak organ metastazı bulunan 2 olguda lenf nodu metastazı mevcut, bir olguda mevcut değildir

\*\*\* Az derecede farklılaşmış ve uzak organ metastazı bulunan 2 olguda lenf nodu metastazı mevcut değildir.

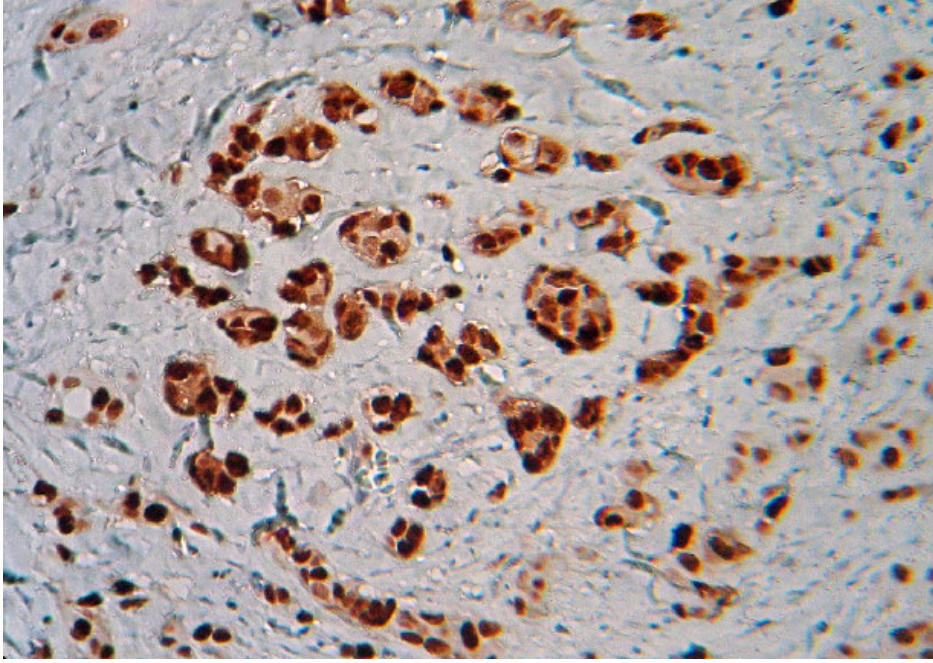
İmmünohistokimyasal olarak olguların hiçbirinde östrojen ve progesteron reseptör antikoruna ile nükleer reaksiyon izlenmedi. Yalnızca 6 olguda östrojen reseptörü ile tümör hücre sitoplazmalarında reaksiyon gözlemlendi. Östrojen ve progesteron reseptör antikoruna ile normal kolon mukozasında boyanma saptanmamıştır.



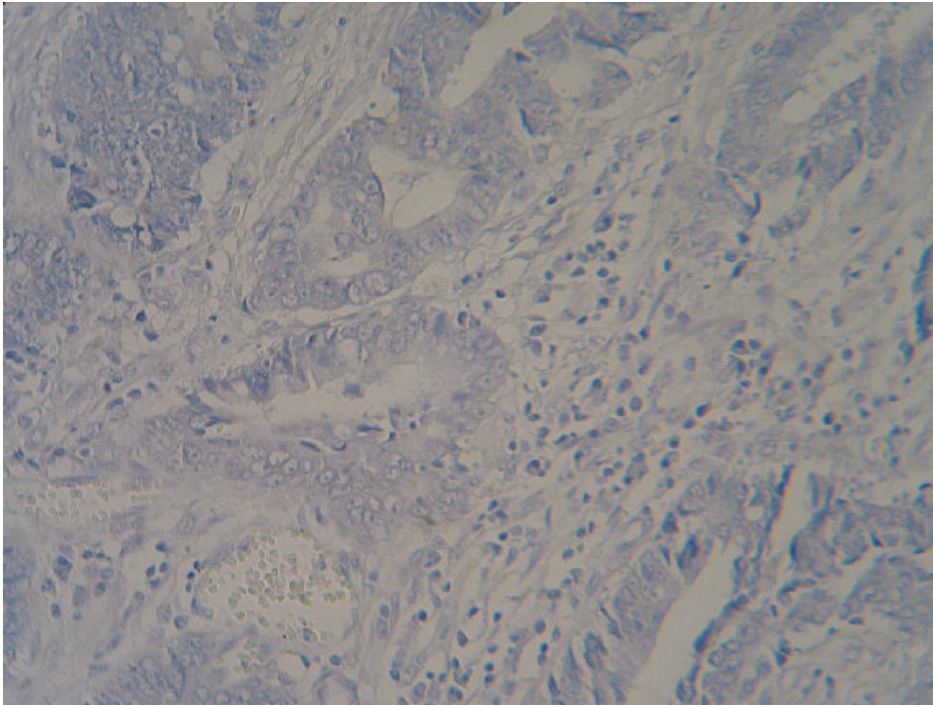
Resim 1: Bir meme infiltratif duktal karsinom olgusunda nükleer ER ekspresyonu  
(Kontrol dokusu, Streptavidin-biotin-peroksidaz, DAB, x200)



Resim 2: Kolorektal karsinomda sitoplazmik ER ekspresyonu  
(Olgu no: /2006, streptavidin-biotin-peroksidaz, DAB, x200)



Resim 3: Aynı olguda nükleer PR ekspresyonu (Resim 1)  
(Kontrol dokusu, Streptavidin-biotin-peroksidaz, DAB, x200)



Resim 4: Aynı olguda negatif PR ekspresyonu  
(Olgu no: /2006, streptavidin-biotin-peroksidaz, DAB, x200)

## TARTIŞMA

Kolorektal kanserler, viseral kanserler arasında dördüncü, kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı alır. Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan kanserlerden biri olan kolorektal kanserin görülme sıklığı her geçen gün artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 145.000 yeni olgu tespit edilmekte ve yaklaşık 66.000 kişi bu kanser nedeniyle ölmektedir (26).

Daha çok ileri yaş grubunu etkileyen bu kanserin görülme sıklığı 50 yaşından sonra artar ve 60-70 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşır. Ortalama görülme yaşı erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir (2,5,8,26,27). Bu çalışmada, olguların yaş dağılımı 33 ile 90 arasında geniş bir yelpazede değişmekle birlikte, sözü geçen verilerle uyumlu olarak ortalama yaş 65.86 (S.D: ±13.55) olarak saptanmıştır. Genetik yatkınlık veya ülseratif kolit gibi durumlar dışında yatkınlık yaratan bir faktör olmadıkça 40 yaş altında nadir görülürler; 50 yaş altında görülme sıklığı % 20'nin altındadır (27). Çalışmamızda 50 yaş altında 9 (%15), 40 yaş altında 2 olgu (%3.3) bulunması önceki verileri destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Kolorektal bölgedeki adenokarsinomların yaklaşık yarısı rektosigmoid bölgede gözlenirse de, son birkaç on yıl içinde proksimal kolonda adenokarsinomların görülme sıklığı giderek artmaktadır. Rektosigmoid bölgeyi, azalan sıklıkla çekum ve çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon izler (2,26,79). Serimizde, bu tümörlerin en sık yerleşim yerinin benzer şekilde rektosigmoid bölge olduğu ortaya çıkmıştır. Buna karşın, çekum ve çıkan kolon tümörlerinin beklenenden daha az olduğu gözlenmiştir.

Kolonda, genel anlamda multisentrik karsinom gelişimi olguların %3-6'sında rastlanan nadir bir durumdur (2,5,79). Bu çalışmada da çekum-çıkan kolon-inen kolon yerleşimli (%3.3) ve çıkan-transvers kolon yerleşimli (%6.6) multisentrik nitelikteki karsinomların oranının da benzer oranda olduğu belirlenmiştir.

Kolorektal karsinomların, genel olarak %15-20'si iyi, %60-70'i orta ve %15-20'si az derecede farklılaşmış tümörlerdir (5). Değerlendirdiğimiz olguları göz önüne aldığımızda, orta derecede farklılaşmış tümörlerin belirtilen sınırlar içinde kaldığı (%62) görülmektedir. Buna karşın, iyi derecede farklılaşmış tümörlerin bildirilen

oranlardan dikkate değer şekilde yüksek olduğu (%28), dolayısı ile az farklılaşmış tümörlerle daha az oranda (%10) karşılaşmış olduğumuz sonucu ortaya çıkmaktadır.

Kolorektal karsinomun en önemli prognostik belirleyicisi tümörün barsak duvarında oluşturduğu infiltrasyonun derinliği ve lenf nodlarındaki metastaz durumunu temel alan “patolojik evre”dir (27). Tümörlerin %80’i tümöral infiltrasyonun barsak duvarını aştığı ve/veya komşu organlara yayıldığı, klinik belirtilerin tam anlamı ile ortaya çıktığı ileri evrede (Astler-Coller evre B2, C1, C2 ve D) saptanır. Bununla birlikte son yıllarda ileri evre tümörlerin oranında azalma ve lokalize tümörlerde (Astler-Coller -evre A) artış eğilimi dikkati çekmektedir (80). Evre A’da yakalanan tümörlerde beş yıllık sağkalım oranı neredeyse %100 iken, bu oran dramatik olarak evre B1’de %60’a, evre C2’de %30’lara düşer (7). Serimizde sağkalım açısından en şanslı grubu oluşturan A evresinde hiçbir olgu saptanmamıştır. Diğerleri ile kıyaslandığında daha şanslı bir grubu oluşturan evre B1 tümörler de benzer şekilde %8 oranında görüldü. Buna karşılık, ileri evre tümörlerin beklenenden fazla oranda (yaklaşık %91.7) izlendiği; bu olguların yarısından fazlasının sağkalım oranlarının yarı yarıya olduğu B2 evresinde yoğunlaştığı belirlendi.

Tüm kolorektal tümörler komşu yapılara doğrudan invazyon yoluyla yayılırlar. Uzak metastaz lenfatikler ve kan damarları aracılığıyla olur. Karaciğer ve bölgesel lenf nodları kolon adenokarsinomunun metastaz açısından en çok tercih ettiği yerlerdir. Lenf nodu metastazı, az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha siktir. Bu, tümörün lenf düğümü kapsülünü aşarak çevre venlere invazyonunu tespit açısından önemlidir (3,4,7). Çalışmamızda, lenf nodu metastazı oranı iyi ve orta derecede farklılaşmış tümörler için yaklaşık %40 oranında bulunmuştur. İlginç ve daha önceki serilerden farklı olarak, uzak metastazı olan olgular da dahil olmak üzere az derecede farklılaşmış adenokarsinom olgularında lenf nodu metastazı saptanmamıştır.

Kolon kanserinin hormonal temeli bir çok nedene dayanır. Steroid hormonların karsinogenesiste ve tümör progresyonunda potansiyel bir rolü olduğunu düşünülmektedir (81). Estradiol, gastrik ve kolorektal kanser hücre dizilerinin gelişimini uyarmaktadır (82). Epidemiyolojik çalışmalara göre, kolon kanseri kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha az sıklıkta görülür. Az doğum yapmış

veya hiç doğum yapmamış kadınlarda kolon kanseri riski doğum yapmış olanlara göre daha yüksektir; hormon replasman tedavisinin kolon kanseri gelişimini azalttığı düşünülmektedir (26,66,83,84). Postmenopozal kadınlarda kolon kanseri sıklığı ve hormon replasman tedavisi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, meme kanseri ve kolon kanserinin epidemiyolojik bir birlikteliği vardır (85,86).

Özefagus, mide, pankreas ve safra kesesi adenokarsinomlarında ER ve PR ekspresyonu gösterilmiştir; ancak özefagusta bunun önemi tam olarak belirlenememiştir (59,88). Gastrik mukozanın malign hücrelerinde ER varlığının, mide adenokarsinomlu hastaların beklenen yaşam süreleri için bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğuna dair kanıtlar ileri sürülmüştür (18).

Normal ve malign kolon mukozasında benzer şekilde ER ve PR bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır (59,65,66). Issa ve meslektaşları, kolon tümörlerinde ER geninin promotör bölgesinin susturulmuş olduğunu göstermişlerdir (71). Seks steroid reseptörleri, deney hayvanlarında dimetilhidrazin'in (DMH) indüklediği kolon kanserinde yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir (62). Ek olarak, tamoksifenin DMH'nin indüklediği kolon kanserinin sıklığını azalttığı da bildirilmiştir (64).

Kolon polipleri ve malign lezyonlarda, displazinin derecesi nükleer reseptörlerin ekspresyon derecesi ile ilişkili olabilir (89) Primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinomların değerlendirmesinde ise malign hücrelerde östrojen ve progesteron reseptörlerinin belirlenmesi çoğu kez başarısız olmuştur (90).

Kolon dokusunda ER ve PR durumlarını yorumlayan biyokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle gerçekleştirilen oldukça farklı olgu genişliğine sahip çalışma vardır (65-69,91) . Bugüne kadar yapılan biyokimyasal çalışmalarda, kolon tümörlerinin östrojen pozitifliği oranı %20-54 arasında ve progesteron pozitifliği oranı ise %42.8 olarak bildirilmiştir (6,65-69,91,92). Biyokimyasal yöntemlerle bu konuda yapılmış olan en geniş olgu grubunu oluşturan Meggouh ve meslektaşlarının yaptığı 94 olguluk çalışmada; kolon karsinomları ve buna komşu normal mukoza alanlarında ER ve PR varlığı saptanmış; ancak bu durumun biyolojik anlamının belirgin olmadığı vurgulanmıştır(59). Aynı yöntemler ile benzer bulgular elde edilen çalışmaların yanı sıra, kolon karsinomları ve çevresindeki

dokularda ER ve PR varlığının belirlenmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Meme kanserlerinin genelinde östrojen reseptörü için 20 fmol/mg protein eşik seviyesi göz önüne alınmasına rağmen bu değer kolon kanserlerine uygulanıp uygulanamayacağı net değildir (93). Meme kanseri çalışmalarının aksine, kolon dokusu çalışmalarının çoğunda östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği biyokimyasal ölçüm teknikleri ile düşük düzeylerde, sıklıkla 10 fmol/mg protein'den az olarak bildirilmiştir(65,94). Bu düzeyin altındaki değerlerde reseptörlerin saptanması tartışmalıdır (69). Çalışmamızda tümör hücrelerinde nükleer reseptör varlığının gösterilememesi, olası düşük düzeyleri nedeniyle immünohistokimyasal olarak saptanabilme duyarlılığının altında kalmalarına bağlı olabilir.

İmmünohistokimyasal olarak bugüne kadar yapılan en kapsamlı çalışmada tamamı kadın hastalardan oluşan 156 kolon kanseri olgusunda, sadece bir olguda PR reaksiyonu bulunduğu ve hiçbir olguda ER izlenmediği; bununla birlikte tümör çevresindeki mukozada her iki reseptörün de bulunduğu bildirilmiştir (66). Daha dar kapsamlı ve sadece ER varlığını araştıran bir çalışma da benzer bulguları yansıtmakla (68) beraber, Kaklamanos ve ark.'nın 65 olguluk çalışmasında kolon adenokarsinomlarının %32'sinde ER, %23'ünde PR ve %10'unda her iki reseptörün de bulunduğu bildirilmiştir (67). Kolon karsinomunda ER varlığını destekleyen ancak tümör çevresindeki normal dokulardaki ER reaksiyonu açısından değişiklik gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (69,70). Bu çalışmada elde ettiğimiz tümör ve çevresindeki dokularda ER ve PR bulguları nükleer reseptör pozitifliği gösterilememiş yayınlarla uyumlu görünmektedir. Bununla birlikte 6 olguda izlenen sitoplazmik östrojen boyanması dikkat çekicidir. Bu olguların tamamı erkek hastalara ait orta derecede farklılaşmış adenokarsinomlardır. Birçok immünohistokimyasal çalışmada östrojen ve progesteron reseptör antikorumun değerlendirilmesinde %5'in üzerindeki nükleer boyanma pozitif kabul edilirken sitoplazmik boyanma ise genellikle nonspesifik olarak değerlendirilmektedir (66). Buna karşın, östrojen reseptörünün sadece sitoplazmik olarak saptanmasının da olumlu bir reaksiyon olarak değerlendirilebileceğini ileri süren yayınlar da bulunmaktadır (95). Daha önce de belirtildiği üzere, reseptörlerin düşük düzeyde bulunması immünohistokimyasal olarak saptanamamalarının bir nedeni olabilir. Ekspresyonun nadir görülmesi ve patern farklılığı (intrasitoplazmik) doku kaynaklı

olabileceği gibi, anti-ER ve anti-PR antikorlarının klonal özelliklerinden, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinden de ileri gelebilir. Çok sayıdaki çalışmada taze doku örnekleri kullanılmasına rağmen, bu çalışmada dokular parafin bloklardan elde edilmiştir (9,65,66,69). Ayrıca, arşiv materyalinden seçilen tümör dokularının doku takibi öncesi fiksasyon sıvısına konulma süreci doğal olarak standardize edilememiştir. Bu durum, östrojen ve progesteron reseptörlerinin immün reaksiyon düzeyinin azalmasına yol açabilir (68). Dikkate değer başka bir nokta ise, östrojen ve progesteron reseptörünü belirlemek için, farklı çalışmalarda farklı tekniklerin kullanılmasıdır (66). Bu yöntemler ile yapılan biyokimyasal ölçümlerde normal ve malign mukozanın her ikisinde de sitozolik ve nükleer fraksiyonlarda yüksek düzeyde östrojen ve progesteron proteini gösterilmiştir (9,59,65,70). Bir kısmında ER-D5 antikorunu kullanarak yalnızca sitoplazmada reaksiyon saptanmıştır (9). Bu çalışmada kullanılan antikorlar, parafinize meme dokusundaki östrojen ve progesteron reseptörlerini belirlemek için kullanılan antikorlardır. Farklı antikor ve teknikler kullanılarak elde edilen sonuçların da farklı olabileceği unutulmamalıdır. Araştırmacıların östrojen ve progesteron reseptörleri için kabul ettikleri reaktivite sınırları ve bunları yorumlama biçimleri de farklı bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir (91). Normal kolon dokusu veya kolon tümöründe östrojen veya progesteron reseptörü pozitif olduğunda bile, aslında reaksiyon derecesi ve yaygınlığı çok düşük de olabilir (66).

Kolon tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin hastalığın biyolojik yollarındaki rolünün araştırılmasının ötesinde elde edilen sonuçlar tedavi ve prognostik faktörler açısından belirgin değildir. Normal dokuda östrojen reseptörü belirlenen hastalarda tanı sonrası beklenen yaşam süresinin arttığını ileri süren çalışmalar vardır (66,92). ER ve PR varlığı meme kanserinde tedavi biçimini belirlemede standart hale gelmiştir. Endokrin tedaviden yarar görecekt hastaların seçiminde yardımcıdır. Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile korelasyon gösterir ve hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım süreleri gözlenir. Buna karşın ER ve PR negatif olan tümörler daha agresif hastalıkla birliktedir ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir.

Östrojen reseptörü pozitif meme kanserli kadın hastalarda tamoksifen ve diğer ilişkili ilaçların kullanımıyla etkin bir tedavi sağlanmaya çalışılmaktadır. Kolon

kanseri tedavisinde benzer ilaçların kullanımı tartışmalıdır. ER pozitif meme kanseri olan ve Tamoksifen kullanan kadın hastalarda kolon kanseri gelişme riskinin artabileceği de unutulmamalıdır (81). Ancak kolon kanseri tedavisinde tamoksifen kullanımının yararı görülüyorsa, anti-steroid reseptör etkisi nedeniyle olabileceği gibi, bir başka mekanizma yoluyla da oluşabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, kolonik adenokarsinomlar ve çevrelerindeki normal mukozada immünohistokimyasal yöntem ile ER ve PR varlığı belirlenememiştir. Ancak, bu durum dokularda sözü geçen reseptörlerin kesin olarak bulunmadığını kanıtlamaz. Bu nedenle kolorektal karsinomlarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin rolünü saptamak için daha kapsamlı, dokulara, reseptörlere ve izoformlarına özgü çalışmalar yapılması kanımızca konuya açıklık getirecektir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Kolorektal adenokarsinom olgularının cinsiyet yönünden dağılımı literatürle uyumlu olarak erkeklerde biraz daha fazladır (erkek-kadın oranı: 1.06)
- 2) Serimizde tümörlerin en sık yerleşim yeri rektosigmoid bölgedir, bölgemiz diyet alışkanlıklarının ve/veya genetik özelliklerin olası rolü nedeniyle çekum ve çıkan kolon tümörleri beklenenden daha az orandadır.
- 3) İyi derecede farklılaşmış tümörler yüksek oranda (%28) saptanmıştır; ayrıca A evresinde olgu saptanmamış, B1 evresinde az sayıda (5 olgu) tümör görülmüştür. Olguların yaklaşık yarısının B2 evresinde (%47) yoğunlaştığı belirlenmiştir.
- 4) Lenf nodu metastazı oranı iyi ve orta derecede farklılaşmış tümörler için yaklaşık %40 oranında bulunmuştur (evre C2). Literatürden farklı olarak az diferansiye adenokarsinom olgularının hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmamıştır.
- 5) Elde edilen ER ekspresyonları intrasitoplazmikdir (tamamı erkek ve orta derecede diferansiye adenokarsinom olgularında), nükleer reseptör pozitifliği gösterilememiştir. Sitoplazmik boyanma ER ve PR için nonspesifik olarak değerlendirilebilir, ancak sitoplazmik reaksiyonları anlamlı olarak değerlendiren yayınlar da bulunmaktadır. Bu çalışmada tümör hücrelerinde nükleer reseptör varlığının gösterilememesi, olası düşük reseptör düzeyleri nedeniyle kullanılan yöntem ile saptanabilme duyarlılığının altında kalması nedeniyle de olabilir.
- 6) Elde edilen verilerin geniş serilerde dokulara, reseptörlere ve izoformlarına özgü çalışmalar ile sınılanması gerektiğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

- 1) Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. Vol 1, 1st ed: Saunders, 2003:749-852.
- 2) Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Vol 1. 9 th ed: Mosby, 2004:776-855.
- 3) Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol.* 2003;16(4):376-88.
- 4) Jass JR: Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C. Tumours of the Small and Large Intestines (Including the Anal region). Vol 1, second ed: 2000:369-409.
- 5) Cooper HS. Intestinal neoplasms. In Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH eds. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippicott Williams&Wilkins, 2004, pp: 1543-1601.
- 6) Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Jul 19;87(14):1039-40.
- 7) Henderson BE, Feigelson HSH. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):427-33.
- 8) Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. Profiling markers of prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1184-1191.
- 9) Alford TC, Do HM, Geelhoed GW, Tsangaris NT, Lippman ME. Steroid hormone receptors in human colon cancers. *Cancer.* 1979;43(3):980-4.
- 10) Berta L, Fronticelli Baldelli C, Fazzari A, Radice E, Bargoni A, Frairia R, Gaetini A Sex steroid receptors, secondary bile acids and colorectal cancer. A possible mechanism of interaction. *Panminerva Med.* 2003;45(4):261-6
- 11) Hendrickse CW, Jones CE, Donovan IA, Neoptolemos JP, Baker PR. Oestrogen and progesterone receptors in colorectal cancer and human colonic cancer cell lines. *Br J Surg.* 1993;80(5):636-40.

- 12) Di Leo A, Messa C, Russo F, Misciagna G, Guerra V, Taveri R, Leo S. Prognostic value of cytosolic estrogen receptors in human colorectal carcinoma and surrounding mucosa. Preliminary results. *Dig Dis Sci.* 1994;39(9):2038-42.
- 13) Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest.* 2006;116(3):561-70.
- 14) Herynk MH, Fuqua SA. Estrogen receptor mutations in human disease. *Endocr Rev.* 2004;25(6):869-98.
- 15) Conneely OM. Perspective: female steroid hormone action. *Endocrinology.* 2001;142(6):2194-9.
- 16) Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(10):1558-68.
- 17) Jacobs E, Watson SA, Hardcastle JD, Robertson JF. Oestrogen and progesterone receptors in gastrointestinal cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 1996;32A(13):2348-53.
- 18) Kojima O, Takahashi T, Kawakami S, Uehara Y, Matsui M. Localization of estrogen receptors in gastric cancer using immunohistochemical staining of monoclonal antibody. *Cancer.* 1991;67(9):2401-6.
- 19) Oshima CT, Wonraht DR, Catarino RM, Mattos D, Forones NM. Estrogen and progesterone receptors in gastric and colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(30):3155-8.
- 20) Harrison JD, Watson S, Morris DL: The effect of sex hormones and tamoxifen on the growth of human gastric and colorectal cancer cell lines. *Cancer* 1989;11:2148–2151.
- 21) Sadler T.W.: *Langman's Medikal embriyoloji.* Edit: Başaklar A.C.. Sindirim sistemi. 7. baskı, Ankara, Palme kitabevi, 1996: 231-259.
- 22) İlgi S., Gökşen Y., Sayek İ.: *Temel Cerrahi.* Edit.: Sayek İ. Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler ve Polipozis sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Cilt 1,2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1991:555-67,816-839.

- 23) Kuran O.: Sistematik Anatomi. 3. baskı, İstanbul, Filiz Kitabevi 1993: 403-416.
- 24) Yener A.: Temel histoloji. İstanbul, Barış kitabevi, 1993: 363-369.
- 25) Levine DS, Haggitt RC: Histology for Pathologists. In: Sternberg SS. Colon. 1 st ed. New York: Raven Press Ltd, 1992: 573-591.
- 26) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54(1):8-29.
- 27) Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract-Small and Large Intestines. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004: 797-875.
- 28) Giacosa A, Frascio F, Munizzi F. Epidemiology of colorectal polyps. Tech Coloproctol. 2004;s243-7.
- 29) Souques M, Lassalle M, Guldner L, Asselain B, Barres D, Pavis C, Dubois G, Martin E, Flejou JF. Colorectal polyps and cancers diagnosed by pathologists in Ile de France Region. Crisapif-Petri Study. Gastroenterol Clin Biol. 2006;30(4):587-93.
- 30) Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. Ann Surg. 1979;190(6):679-83.
- 31) Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med. 1995;332(13):839-47.
- 32) Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. J Clin Pathol. 1982;35(8):830-41.
- 33) Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell. 1996;18;87(2):159-70.
- 34) Gökşen Y.: Temel cerrahi. Edit.: Sayek İ. Kolorektal polipler, polipozis sendromları. Cilt 1,2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1996: 1157-1167.
- 35) Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med Bull. 2002;64:1-25.

- 36) Borriello SP, Drasar BS, Tomkins A, Hill MJ. Relative carriage rates of nuclear dehydrogenating clostridia in two populations of different colorectal cancer risk. *J Clin Pathol.* 1983;36(1):93-5.
- 37) Boland CR. The biology of colorectal cancer. Implications for pretreatment and follow-up management. *Cancer.* 1993;71(12 Suppl):4180-6.
- 38) Sayek İ.: Temel cerrahi. Edit.: Sayek İ. Kolorektal karsinomalar. Cilt 1,2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1996: 1169-1179.
- 39) Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg.* 2006;72(10):902-5.
- 40) Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, Wang WM, Chen FM, Jan CM, Huang YS, Huang TJ, Wang JY. Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006;22(11):547-53.
- 41) Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(6):1161-8.
- 42) Biemer-Huttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA, Simms LA, Young J, Leggett BA, Jass JR. Mucin core protein expression in colorectal cancers with high levels of microsatellite instability indicates a novel pathway of morphogenesis. *Clin Cancer Res.* 2000;6(5):1909-16.
- 43) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319(9):525-32.
- 44) Luebeck EG, Moolgavkar SH. Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(23):15095-100.
- 45) Peltomaki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res.* 2001; 488(1):77-85.
- 46) Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 1986;203(2):115-22.

- 47) Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol.* 2003;16(4):376-88.
- 48) Cameron J.L.: Güncel Cerrahi Tedavi. Kalın Barsak. 1. basım, istanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti., 2001; 173-304
- 49) Cowley SM., Hoare S., Mosselman S., Parker MG.: Estrojen reseptors Alpha And Beta Form Heterodimers on DNA, *J Biol Chem*, 272:19858-19862, 1997.
- 50) Shibata H., Spenser TE., Onatae SA., Jenster G., Tsai SY., Tsai MY, O'Malley BW.: Role of coactivators and corepressors in the mechanism of steroid receptor action. *Recent Prog Horm Res*, 52:141-164, 1997.
- 51) Herynk, M.H., and Fuqua, S.A. 2004. Estrogen receptor mutations in human disease. *Endocr. Rev.* 25:869–898.
- 52) Mueller, S.O., and Korach, K.S. 2001. Estrogen receptors and endocrine diseases: lessons from estrogen receptor knockout mice. *Curr. Opin. Pharmacol.* 1:613–619.
- 53) McDonnell DP, Norris JD. Connections and regulation of the human estrogen receptor. *Science* 2002, 296, 1642–1644.
- 54) Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, Ohlsson C. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol Endocrinol.* 2003;17(2):203-8.
- 55) Shang, Y., and Brown, M. 2002. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science.* 295:2465–2468.
- 56) Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest.* 2006;116(3):561-70.
- 57) Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(10):991-1004.

- 58)** Radzikowska E, Langfort R, Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;8(2):69-73.
- 59)** Meggouh F, Lointier P, Pezet D, et al.: Status of sex steroid hormone receptors in large bowel cancer. *Cancer* 1991;67:1964– 1970.
- 60)** Lau SK, Chu PG, Weiss LM Immunohistochemical expression of estrogen receptor in pulmonary adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2006;14(1):83-7.
- 61)** Olofinlade O, Adeonigbagbe O, Gualtieri N, Freiman H, Ogedegbe O, Robilotti J. Colorectal carcinoma in young females. *South Med J.* 2004;97(3):231-5
- 62)** Odagiri E, Jibiki K, Kato Y, et al.: Steroid receptors in dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Cancer* 1985;56:2627– 2634.
- 63)** Narayan S, Rajakumar G, Prouix H, et al.: Estradiol is trophic for colon cancer in mice: Effect on ornithine decarboxylase and cmyc messenger RNA. *Gastroenterology* 1992;103:1823–1832.
- 64)** Ziv Y, Fazio VW, Gupta MK, et al.: Effect of tamoxifen on 1,2-dimethylhydrazine-HCL-induced colon carcinogenesis in rats. *Anticancer Res* 1997;17:803–810.
- 65)** Meggouh F, Lointier P, Saez S. Sex steroid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human colorectal adenocarcinoma and normal mucosa. *Cancer Res.* 1991;51(4):1227-33.
- 66)** Slattery ML, Samowitz WS, Holden JA. Estrogen and progesterone receptors in colon tumors. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(3):364-8.
- 67)** Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, Lazaris AC, Davaris P, Glinatsis M, Golematis BC. Expression of receptors for estrogen and progesterone in malignant colonic mucosa as a prognostic factor for patient survival. *J Surg Oncol.* 1999 ;72(4):225-9

- 68)** Dawson PM, Shousha S, Blair SD, Carter GD, Jones J, Alagband-Zadeh J, Theodorou NA. Oestrogen receptors in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol.* 1990 ;43(2):149-51.
- 69)** Cameron BL, Butler JA, Rutgers J, Vargas HI, Purtell M, Sheppard B. Immunohistochemical determination of the estrogen receptor content of gastrointestinal adenocarcinomas. *Am Surg.* 1992;58(12):758-60.
- 70)** Francavilla A, Di Leo A, Polimeno L. Nuclear and cytosolic estrogen receptors in human colon carcinoma and in surrounding noncancerous colonic tissue. *Gastroenterology* 1987;93:1301– 1306.
- 71)** Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet.* 1994;7(4):536-40.
- 72)** Singh S, Poulsom R, Hanby AM, Rogers LA, Wright NA, Sheppard MC, Langman MJ. Expression of oestrogen receptor and oestrogen-inducible genes pS2 and ERD5 in large bowel mucosa and cancer. *J Pathol.* 1998;184(2):153-60.
- 73)** Witte D, Chirala M, Younes A, Li Y, Younes M. Estrogen receptor beta is expressed in human colorectal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 940-944
- 74)** Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res* 2000; 60: 245-248
- 75)** Clarke, C.L., Zaino, R.J., Feil, P.D. Monoclonal antibodies to human progesterone receptor: characterization by biochemical and immunohistochemical techniques. *Endocrinology* 1987; 121:1123-1132
- 76)** Hovland, A.R., Powell, R.L., Takimoto, G.S. An N-terminal inhibitory function, IF, suppresses transcription by the A-isoform but not the B-isoform of human progesterone receptors. *J Biol Chem* 1998; 273:5455-5460.
- 77)** Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res.* 2002;4(5):197-201.
- 78)** Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8(1):47-61.

- 79)** Greenstein AJ, Slater G, Heimann TM, Sachar DB, Aufses AH Jr. A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis, familial polyposis coli, and de novo cancer. *Ann Surg* 1986; 203: 123-128.
- 80)** Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, et al. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol* 2004; 15: 940-946
- 81)** Goldman S, Shalev E. Progesterone receptor profile in the decidua and fetal membrane. *Front Biosci.* 2007;12:634-48.
- 82)** Harrison JD, Morris DL, Ellis IO, Jones JA, Jakson I. The effect of tamoxifen and estrogen receptor status on survival in gastric carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1007-10.
- 83)** Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(8):653-9.
- 84)** Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev.* 1993;15(2):499-545.
- 85)** Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al.: Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy: Long term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-332.
- 86)** Herrman JB: Breast cancer and associated extramammary malignant neoplasms. *Am J Surg* 1972;124:620-624.
- 87)** Utsumi Y, Nakamura T, Nagasue N, et al.: Role of estrogen receptors in the growth of human esophageal carcinoma. *Cancer* 1989;64:88-93.
- 88)** Greenway B, Oqbal MJ, Johnson PJ, et al.: Oestrogen receptor protein in malignant fetal pancreas. *Br Med J* 1989;283:751-753
- 89)** Concolino G, Buonomo O, Conti C, et al.: Nuclear steroid receptors and dysplasia in adenomatous polyps of the colon as markers of high risk of malignant transformation. *Cancer Detect Prev* 1986;9:477-484

- 90)** Brown RW, Campagna LB, Dunn JK, et al.: Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1997;107:12–19.
- 91)** Sciascia C, Olivero G, Comandone A, Festa T, Fiori MG, Enrichens F. Estrogen receptors in colorectal adenocarcinomas and in other large bowel diseases. *Int J Biol Markers*. 1990;5(1):38-42.
- 92)** Di Leo A, Messa C, Russo F, Misciagna G, Guerra V, Taveri R, Leo S. Prognostic value of cytosolic estrogen receptors in human colorectal carcinoma and surrounding mucosa. Preliminary results. *Dig Dis Sci*. 1994;39(9):2038-42.
- 93)** Esteban JM, Ahn C, Battifora H, Felder B. Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 1994 ;102:S9-12.
- 94)** Singh S, Sheppard MC, Langman M. Sex differences in the incidence of colorectal cancer: an exploration of oestrogen and progesterone receptors. *Gut*. 1993;34(5):611-5.
- 95)** Taylor C.R., Cote R.J.: Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist. In: *Immunohistochemical detection of steroid hormone receptors*. 2<sup>th</sup> ed: W.B.Saunders, 1994:277-292.

## OLGU LİSTESİ ve SONUÇLAR

BN	Y	C	YY	AC	HG	LNM	Pİ	Dİ	ER	PR
3825-01	47	E	Rektum	B1	İYİ	+ 0	- 5	-	-	-
1949-02	43	K	Çekum+çıkan+inen kolon	B2	AZ	0	41	-	-	-
2113-02	56	E	Çıkan kolon	B2	ORTA	0	48	-	+	-
2650-02	65	E	Transvers kolon	B2	ORTA	0	20	-	-	-
2779-02	67	K	Rektosigmoid	B2	İYİ	0	7	-	-	-
3124-02	76	E	Rektosigmoid	B2	İYİ	0	23	-	+	-
3176-02	69	K	Çıkan kolon + transvers kolon	B2	ORTA	0	10	+	+	-
212-03	63	K	Rektosigmoid	B2	İYİ	0	9	-	-	-
1063-03	51	E	İnen kolon	C2	İYİ	3	6	-	-	-
1168-03	70	K	Rektosigmoid	C2	İYİ	1	19	-	-	-
1320-03	45	E	Rektosigmoid	B2	İYİ	0	2	+	-	-
1410-03	53	E	Rektosigmoid	D	ORTA	1	0	+	+	+
1478-03	70	E	Transvers kolon	C2	İYİ	2	9	-	-	-
2947-03	49	K	Çıkan kolon +transvers kolon:	B2	ORTA	0	35	-	+	-
213-04	90	K	Rektosigmoid	B2	ORTA	0	4	-	-	-
511-04	52	E	Çıkan kolon + transvers kolon	D	ORTA	15	42	-	-	+
1122-04	73	E	Çıkan kolon +transvers kolon:	C2	ORTA	4	3	+	+	-
1600-04	66	E	Çıkan kolon	B2	ORTA	0	23	-	-	+
1664-04	73	E	İnen kolon	C2	ORTA	3	1	-	-	-
2327-04	48	K	İnen kolon	C2	ORTA	1	35	+	+	-
507-05	68	K	Rektum	D	AZ	0	3	+	+	-
906-05	75	K	Çekum	C2	ORTA	1	0	-	-	-
958-05	86	E	Çıkan kolon	C2	ORTA	4	8	+	-	-
1041-05	50	E	Rektosigmoid	C2	İYİ	1	8	-	-	-
1310-05	76	E	Sigmoid	B2	İYİ	0	38	-	-	-
1363-05	71	E	Rektosigmoid	B2	İYİ	0	6	-	-	-
1517-05	57	K	Transvers kolon	B2	ORTA	0	32	-	-	-
1532-05	73	E	Rektum	B2	ORTA	0	25	-	-	+
1607-05	47	E	Rektosigmoid	B1	ORTA	0	15	-	-	-
1765-05	75	K	Rektosigmoid	C2	ORTA	2	4	-	-	-
2112-05	49	K	Rektosigmoid	B2	AZ	0	7	+	+	-
2170-05	76	K	Transvers kolon	C2	ORTA	1	13	+	-	-
2213-05	57	E	Rektum	C2	İYİ	1	2	-	-	-
2328-05	51	E	Rektum	C2	ORTA	4	9	-	-	-
2328-05	51	E	Rektum	C2	ORTA	4	9	-	-	-
2618-05	78	E	Sigmoid	D	IYI	0	3	-	-	-
2936-05	80	E	Rektum	C2	ORTA	3	0	+	+	-
2997-05	76	K	Çekum	C2	ORTA	3	7	+	+	-
3107-05	76	E	Rektosigmoid	B2	ORTA	0	5	+	-	-
3159-05	72	E	Sigmoid	B2	ORTA	0	7	-	+	+
3209-05	38	E	Rektosigmoid	B2	AZ	0	3	-	-	-
3529-05	66	K	İnen kolon	B2	ORTA	0	23	-	-	-
238-06	77	K	Rektum	B1	ORTA	0	8	-	-	-
310-06	85	K	Çıkan kolon	D	ORTA	0	2	+	+	-
474-06	82	E	Sigmoid	B2	ORTA	0	1	-	-	-
605-06	56	E	Rektum	C2	ORTA	3	0	-	-	-
925-06	78	K	Çıkan kolon	C2	ORTA	2	6	+	+	-
950-06	67	K	Sigmoid	B2	İYİ	0	13	+	+	-
1017-06	72	K	Rektum	C2	ORTA	9	3	+	+	-
1096-06	33	K	Rektum	C2	İYİ	1	4	+	-	-
1261-06	73	E	Rektum	B1	AZ	0	13	-	-	-
1327-06	66	K	Rektosigmoid	B1	ORTA	0	7	-	+	-
1360-06	58	K	İnen kolon	C2	İYİ	3	2	-	+	-
1868-06	86	K	Sigmoid	B2	İYİ	0	19	+	-	-
2309-06	83	E	Rektosigmoid	B2	ORTA	0	11	+	+	+
2490-06	53	K	Çekum, çıkan, ve inen kolon	D	AZ	0	39	+	+	-
2562-06	71	K	Rektum	B2	ORTA	0	10	+	+	-
3048-06	81	E	Rektosigmoid	B2	ORTA	2	6	+	+	-
3138-06	82	K	Rektosigmoid	B2	ORTA	0	13	-	-	-
3360-06	75	K	Çekum	B2	ORTA	0	13	+	+	-

BN: Biyopsi no, Y: Yaş, C: Cinsiyet, K: Kadın, E:Erkek, YY: Yerleşim yeri, ASC: Astler Coller Sınıflaması, HG: Histolojik grade, LNM: Lenf nodu metastazı, Pİ: Perinöral invazyon, Dİ: Damar invazyonu, \*: Sitoplazmik boyanma