

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLONUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI VE
ADENOKARSİNOMLARINDA SUPRABASİN
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. İzzet Yağız İNALLI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ

ELAĞİĞ-2023

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN

Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin son 1,5 yılını geçirdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlığa hazırlanmamı sağlayan ve bu dönemde bilgi ve tecrübelerinden genişçe yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Muhammet ÇALIK, Doç. Dr. İlknur ÇALIK, Doç. Dr. Özlem ÜÇER ve Dr. Öğr. Üyesi Hilal BALTA'ya,

Tez çalışmamın bütün aşamalarında ve asistanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ'a,

Asistanlık eğitimimin ilk döneminde patoloji teorik ve pratik bilgilerimin temelini atmamı sağlayan İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Patoloji Bölümü'nün eğitim görevlileri ile uzman abi ve ablalarım,

Eğitim sürecimin son döneminin her yönüyle daha kolay geçmesini sağlayan ve bölüme uyum sağlamamda yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nden değerli asistan hekim arkadaşlarım Dr. Ramazan ARSLAN, Dr. Fatime ESEN, Dr. Nida YILDIZ, Dr. Esra ÇEÇEN, Dr. Perize AYTEKİN, Dr. Selçuk ÖZERCAN, Dr. Hazal GEZİCİ, Dr. Tolga POLAT, Dr. Büşra ARSLAN'a,

Patoloji pratiğimin çoğunu kazanmamı sağlayan ve hiçbir zaman maddi manevi desteklerini eksik etmeyen İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Patoloji Bölümü'nden değerli asistan hekim arkadaşlarım Dr. Seda ATILMAN, Dr. Fatma KAZANCI, Dr. Hande GÜNEŞ, Dr. Begüm ERSOY, Dr. Hakan ÖZTÜRKÇÜ, Dr. Merve ÇAPUTÇU, Dr. Özgül ÖZDEMİR, Dr. Gizem ANIL, Dr. Sakine ÇATİ, Dr. Mervenur ŞAHİN, Dr. Ayşen GENÇOĞLU, Dr. Ufuk KAYHAN'a,

Tüm asistanlık ve tez sürecim boyunca yardım ve dostluklarıyla destek olan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bölümü ve İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Patoloji Bölümü'nün tüm değerli çalışanlarına,

Tüm yaşamım boyunca her an desteklerini hissettiğim, bugünlere ulaşmamı sağlayan annem, babam, kardeşlerim ve tüm aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kolorektal kanserler, en sık görülen üçüncü kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde ise 2. sırada yer almaktadırlar. Yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle insidansı artmaktadır. Yaklaşık %90'ı adenokarsinomlardan oluşmaktadır. Kolon adenokarsinomlarının çoğunluğu adenomlardan köken alırken daha küçük bir kısmı serrated yolaktan gelişmektedir. Adenomlar, en sık görülen neoplastik poliplerdir. Hiperplastik polipler ise en sık görülen serrated lezyondur.

Suprabasin, epidermisin suprabazalindeki keratinositlerde ekspresyonu tanımlanan bir gen olup son yıllarda tümör invazyonu, progresyonu, metastazında işlevinin olduğu ve birçok kanserde yukarı regülasyon gösteren bir protoonkogen olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda kolon adenokarsinomları ve prekanseröz lezyonlarının Suprabasin ekspresyon düzeylerindeki farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmaya, hastanemiz arşivinden seçilen 45 kolon adenokarsinomu (15 iyi diferansiye, 15 orta derecede diferansiye, 15 az diferansiye), 45 adenom (15 tübüler adenom, 15 tübülovillöz adenom, 15 villöz adenom), 15 hiperplastik polip ve 15 normal kolon mukozası örneği alındı. Kesitlere immünohistokimyasal olarak Suprabasin uygulanarak gruplar arasındaki immünreaktivite farklılıkları araştırıldı.

İyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye adenokarsinom gruplarının immünreaktivite düzeyleri, diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0,001$) bu gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir. Tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom grupları, hiperplastik polip ve kontrol ile kıyaslandığında ise immünreaktivitede hafif artış görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu gruplar arasında da anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Hiperplastik polipler ile kontrol grupları arasında benzer immünreaktivite saptanmıştır.

Sonuç olarak, kolon adenokarsinomlarında Suprabasin immünreaktivitesi diğer lezyonlar ve normale göre önemli şekilde artmaktadır. Tüm bu bulgularla kolon adenokarsinomlarının prekanseröz lezyonlarından ayrımında Suprabasin'in biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve ayrıca Suprabasin'in adenokarsinom patogenezinde rolü olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kolon adenokarsinomu, Suprabasin, immünohistokimya.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SUPRABASIN EXPRESSION IN PRECANCEROUS LESIONS AND ADENOCARCINOMAS OF THE COLON

Colorectal cancers are the third most common type of cancer, and they are the second most common cause of cancer-related deaths. Its incidence is increasing due to lifestyle changes. About 90% of them are adenocarcinomas. The majority of colon adenocarcinomas originate from adenomas, while a smaller proportion develop from the serrated pathway. Adenomas are the most common neoplastic polyps. Hyperplastic polyps are the most common serrated lesion.

Suprabasin is a gene whose expression has been identified in keratinocytes in the suprabasal layer of the epidermis, and it has been shown to be a proto-oncogene that has a function in tumor invasion, progression, metastasis and is upregulated in many cancers in recent years. In our study, we aimed to reveal the differences in Suprabasin expression levels in colon adenocarcinomas and precancerous lesions.

The study included 45 colon adenocarcinomas (15 well-differentiated, 15 moderately differentiated, 15 poorly differentiated), 45 adenomas (15 tubular adenomas, 15 tubulovillous adenomas, 15 villous adenomas), 15 hyperplastic polyps and 15 normal colonic mucosa samples selected from the archives of our hospital. The immunoreactivity differences between the groups were investigated by applying Suprabasin to the sections immunohistochemically.

While the immunoreactivity levels of the well-differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated adenocarcinoma groups were statistically significantly higher than the other study groups ($p < 0.001$), no significant difference was found between these groups. When tubular adenoma, tubulovillous adenoma and villous adenoma groups were compared with hyperplastic polyp and control, there was a slight increase in immunoreactivity, but no statistically significant difference was detected. No significant difference was also found between these groups. Similar immunoreactivity was found between hyperplastic polyps and control groups.

In conclusion, suprabasin immunoreactivity is significantly increased in colon adenocarcinomas compared to other lesions and normal colonic mucosa. With all

these findings, it was evaluated that Suprabasin can be used as a biomarker in differentiating colon adenocarcinomas from precancerous lesions, and that Suprabasin may also have a role in the pathogenesis of adenocarcinoma.

Key words: Colon adenocarcinoma, Suprabasin, immunohistochemistry.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kolon Normal Yapısı ve Gelişimi.....	3
1.1.1. Kolon Embriyolojisi	3
1.1.2. Kolon Anatomisi.....	4
1.1.3. Kolon Histolojisi.....	8
1.1.4. Kolon Fizyolojisi	11
1.2. Kolon Kanserleri	12
1.2.1. Epidemiyoloji.....	12
1.2.2. Etiyoloji	13
1.2.3. Prekürsör Lezyonlar.....	15
1.2.3.1. Erken Prekürsör Lezyonlar	16
1.2.3.2. Kolorektal Serrated Lezyon ve Polipler.....	17
1.2.3.2.1. Hiperplastik Polip.....	17
1.2.3.2.2. Sesil Serrated Lezyon.....	18
1.2.3.2.3. Traditional (Geleneksel) Serrated Adenom.....	19
1.2.3.2.4. Sınıflandırılmamış Serrated Adenom.....	20
1.2.3.3. Konvansiyonel Kolorektal Adenomlar	20
1.2.3.3.1. Tübüler Adenom.....	23
1.2.3.3.2. Tübülovillöz Adenom.....	23
1.2.3.3.3. Villöz Adenom	24
1.2.3.3.4. Advanced Adenom	24
1.2.3.4. Diğer Polipler	24
1.2.3.4.1. Hamartomatöz Polip.....	24

1.2.3.4.2. İnflamatuvar Polip (Psödopolip)	25
1.2.4. Genetik Faktörler ve Herediter Sendromlar.....	25
1.2.4.1. Lynch Sendromu (Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu).....	26
1.2.4.2. Familial Adenomatöz Polipozis	26
1.2.4.3. Serrated Polipozis.....	27
1.2.4.4. Juvenil Polipozis Sendromu	28
1.2.4.5. Peutz-Jeghers Sendromu	28
1.2.4.6. Cowden Sendromu	29
1.2.4.7. Muir-Torre Sendromu	29
1.2.4.8. Gardner Sendromu	29
1.2.4.9. Turcot Sendromu.....	30
1.2.4.10. Diğer Adenomatöz Polipozis Sendromları.....	30
1.2.5. Kolorektal Karsinogenez	30
1.2.6. Lokalizasyon	34
1.2.7. Klinik Bulgular	35
1.2.8. Makroskopi	35
1.2.9. Histopatoloji.....	36
1.2.9.1. Adenokarsinom	37
1.2.9.1.1. Müsinöz Adenokarsinom	38
1.2.9.1.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom.....	38
1.2.9.1.3. Medüller Karsinom.....	39
1.2.9.1.4. Serrated Adenokarsinom	39
1.2.9.1.5. Mikropapiller Adenokarsinom	40
1.2.9.1.6. Adenom-Benzeri Adenokarsinom	40
1.2.9.1.7. Adenoskuamöz Karsinom	40
1.2.9.1.8. Sarkomatoid Komponent İçeren Karsinom	40
1.2.9.1.9. İndiferansiye Karsinom	41
1.2.9.2. Nöroendokrin Neoplazmlar.....	41
1.2.9.2.1. Nöroendokrin Tümörler (NET)	41
1.2.9.2.2. Nöroendokrin Karsinomlar.....	42
1.2.9.2.3. Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazm	42
1.2.10. Histolojik Grade (Derece).....	42

1.2.11. Evreleme	43
1.2.12. Tümör Yayılımı ve Metastazlar	46
1.2.13. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler	47
1.2.14. Tedavi	48
1.2.15. Prognostik ve Prediktif Faktörler	49
1.3. Suprabasin (SBSN)	53
2. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3. BULGULAR	58
4. TARTIŞMA	72
5. KAYNAKLAR	83
6. ÖZGEÇMİŞ	99

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Kolorektal benign epitelyal tümörler ve prekürsörler ‘DSÖ Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması’	15
Tablo 2:	Kolorektal malign epitelyal tümörler ‘DSÖ Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması’	36
Tablo 3:	Kolorektal adenokarsinomların histolojik derecelendirmesi.....	43
Tablo 4:	Kolorektal adenokarsinomların TNM sınıflaması	45
Tablo 5:	Kolorektal adenokarsinomların evrelemesi.....	46
Tablo 6:	Çalışma gruplarının yaş dağılımları.	60
Tablo 7:	Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının karşılaştırılması.	61
Tablo 8:	Kontrol, HP, Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının karşılaştırılması.....	67
Tablo 9:	Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.	67
Tablo 10:	HP, Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.	68
Tablo 11:	Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının HP grubu ile karşılaştırılması.....	69
Tablo 12:	Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının HP grubu ile karşılaştırılması.	69
Tablo 13:	Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının birbirleriyle karşılaştırılması.	70
Tablo 14:	Adenokarsinom grubunun Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorunun Adenom grubu ile karşılaştırılması.....	71

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Kalın bağırsak gross anatomisi	5
Şekil 2:	Kalın bağırsak histolojisi.....	9
Şekil 3:	Adenom-karsinom dönüşümünde görülen morfolojik ve moleküler değişiklikler	33
Şekil 4:	Çalışma gruplarının histopatolojik görünüşleri	58
Şekil 5:	Olgularda gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	59
Şekil 6:	Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorları.....	61
Şekil 7:	Kontrol grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.	62
Şekil 8:	Hiperplastik polip grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.....	62
Şekil 9:	Tübüler adenom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.....	63
Şekil 10:	Tübülovillöz adenom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.....	63
Şekil 11:	Villöz adenom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.	64
Şekil 12:	İyi diferansiye adenokarsinom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.....	64
Şekil 13:	Orta derecede diferansiye adenokarsinom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.....	65
Şekil 14:	Az diferansiye adenokarsinom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi.....	65
Şekil 15:	Kontrol, HP, Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorları.	66

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Az Diferansiye Adenokarsinom
AFAP	: Attenuated Familyal Adenomatöz Polipozis
APC	: Adenomatöz Polipozis Coli
Ark.	: Arkadaşları
BCC	: Bazal Hücreli Karsinom
CEA	: Karsinoembriyjenik Antijen
DSÖ (WHO)	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ESCC	: Özofagus Skuamoz Hücreli Karsinomu
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HP	: Hiperplastik Polip
İDA	: İyi Diferansiye Adenokarsinom
İHK	: İmmünohistokimya
KRK	: Kolorektal Kanser
LS	: Lynch Sendromu
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MİNEN	: Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazmlar
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
MSI-H	: Yüksek Düzeyde Mikrosatellit İnstabilite
NEC	: Normal Endotelyal Hücresi
NET	: Nöroendokrin Tümör
NOS	: ‘No Special Type’ (Özel Olmayan Tip)
ODA	: Orta Derecede Diferansiye Adenokarsinom
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PJS	: Peutz – Jeghers Sendromu
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
SBSN	: Suprabisin
SCC	: Skuamoz Hücreli Karsinom

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSL	: Sesil Serrated Lezyon
TA	: Tübüler Adenom
TEC	: Tümör Endotelyal Hücresi
TNM	: Primer tümör, Lenf düğümü, Metastaz
TSA	: Traditional Serrated Adenom
TVA	: Tübülovillöz Adenom
VA	: Villöz Adenom
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK), gastrointestinal kanserler içerisinde en sık görülenidir (1). 2017 verilerine göre Türkiye’de hem erkek hem de kadınlarda en sık görülen 3. kanser türüdür (2). 2020 Dünya verilerine göre ise kolorektal kanserler erkeklerde en sık görülen 3. kanser iken kadınlarda en sık görülen 2. kanser türüdür (3). Yaşam tarzındaki değişiklikler nedeniyle kolorektal kanser insidansı artmakta olup prekürsör lezyonların önceden tespiti ve ayrımı önem kazandığından bu lezyonların kapsamlı tanımlanması ihtiyacı doğmuştur (1).

Kolonik hiperplastik polipler (HP) sık görülen kolon epitel proliferasyonlarıdır (4). Serrated lezyon ve polipler grubunda yer alırlar. Mikroveziküler ve goblet hücreli olmak üzere iki ayrı alt tipi bulunmaktadır (1).

Kolon adenomatöz polipleri, çok fazla klinik öneme sahip olan, en sık görülen neoplastik poliplerdir. Kolorektal karsinomların büyük bir kısmı adenomlardan gelişmesine rağmen adenomlar çoğunlukla adenokarsinoma dönüşmezler (4). Bazı otörler bu lezyonların, serrated yolaktan ayrımı için ‘konvansiyonel’ terimini kullanmaktadır (1). Yaşla birlikte adenom prevalansı dramatik olarak yükselmektedir (5). Yapısal olarak %75’ten fazla tübüler yapı içeren polipler tübüler adenom (TA), %75’ten fazla villöz yapı içeren polipler villöz adenom (VA), %25 ila %75 arasında villöz yapı içeren polipler ise tübülovillöz adenom (TVA) olarak isimlendirilmektedir (6).

Kolorektal kanserler moleküler olarak heterojen tümörler olup genetik ve epigenetik anormallikler göstermektedir. APC/Beta-katenin ve mikrosatellit instabilite gibi genetik yollar izlenmektedir (4). Kolorektal kanserlerin çoğunluğu adenom-karsinom sekansından gelişir (1). Düşük lifli-yüksek yağlı beslenme tarzı, sigara, alkol gibi çevresel etkenlerin yanında Familial Adenomatöz Polipozis sendromu (FAP), Lynch sendromu (LS), Peutz-Jegherz sendromu (PJS) gibi genetik hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları etiyolojide rol oynamaktadır (1, 4, 6). Kolorektal karsinomların yaklaşık %90’ını adenokarsinomlar oluştururlar (1). Adenokarsinomlar; iyi diferansiye adenokarsinom (İDA), orta derecede diferansiye adenokarsinom (ODA) ve az diferansiye adenokarsinom (ADA) olarak 3 ayrı

histolojik grade olarak incelenmektedir. %50'den az gland yapısı mevcutsa az diferansiye, %50-95 arası gland yapısı mevcutsa orta derecede diferansiye olarak değerlendirilmektedir. %95'ten fazla gland yapısı varsa iyi diferansiye adenokarsinom olarak adlandırılırlar (5). Uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı, kolon duvarında tümör invazyon derinliği kolorektal karsinomların prognozunda en önemli parametreler olarak gösterilmiştir (1, 7, 8).

Suprabasin (SBSN) insan ve farelerde epitelin suprabazal katmanında eksprese edilen bir proteindir (9-11). Esasen ilk tanımlamada keratinosit farklılaşmasını sağlayan bir gen (10) olarak tanımlanmış olmasına karşın artık kanser gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hücrel sinyalin indüklenmesi ve neovaskülarizasyon, hücre göçü, proliferasyon, apoptozis, immün direnci gibi birçok hücrel olayda rol aldığı bildirilmiştir. Bu nedenle SBSN bir onkogen olarak değerlendirilmektedir (12). İnsanlarda SBSN ekspresyonu epidermis, uterus, timus, tonsil, özofagus, vajen gibi organlarda izlenmektedir (9-11). Birçok çalışma insan malignitelerinde SBSN'nin aberran yükselmesini göstermiş olmasına karşın patolojik durumlarda SBSN'nin neden yukarı regüle olduğu henüz net anlaşılamamıştır (14-16). Ayrıca SBSN'nin fizyolojik fonksiyonu da net bilinmemektedir (10). Bazı çalışmalar, SBSN'nin anjiyogenez ve strese adaptasyon gibi karsinogenezdeki mekanizmalarda oynadığı rolü ortaya koymuştur (14, 15, 17, 18). SBSN'nin anjiyogenik etkilerinin bilinmesi sonrasında, kolon ve böbrek karsinomlarından izole edilen insan tümör endotelial hücrelerinde yüksek seviyede SBSN eksprese edildiği gözlemlenmiştir (18).

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda; kolon normal mukoza, hiperplastik polip, tübüler adenom, tübülovillöz adenom, villöz adenom, iyi diferansiye adenokarsinom, orta derecede diferansiye adenokarsinom ve az diferansiye adenokarsinomlarda Suprabasin (SBSN) ekspresyon farklılıklarının saptanmasını; Suprabasin'in kolorektal adenokarsinomu ve prekanseröz lezyonlarının gelişimi ve progresyonundaki rolünü ve tüm bu lezyonların ayırımında biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirleyebilmeyi amaçladık.

1.1. Kolon Normal Yapısı ve Gelişimi

1.1.1. Kolon Embriyolojisi

Gastrointestinal sistem ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan oldukça geniş ve özelleşmiş organlar sistemidir (19). Primitif bağırsak, yolk kesesinin endodermal çatısından embriyonun lateral ve sefalokaudal katlanmasını takiben oluşur (20,21). Primitif bağırsağın foregut, midgut ve hindgut olarak bölünmesi yaklaşık olarak gebeliğin 4. haftası civarı gerçekleşir (22).

Gelişimin erken evrelerinde, bağırsak anterior-posterior, dorsoventral, sağ-sol ve radyal olarak adlandırılan dört asimetrik eksen içerisinde şekillenir. Anterior-posterior eksen boyunca gelişim ve farklılaşma sonucu foregut, midgut ve hindgut oluşur ve bu ağızdan anüse kadar spesifik farklılaşmaya yol açar. Çekumdan transvers kolonun proksimal 2/3'üne kadar olan segment midguttan kaynaklanır. Transvers kolonun distali, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın proksimali ise hindguttan kaynaklanır. Anal kanalın distali ektodermden köken alır (19, 22). Sağ ve sol kolon arasındaki fizyolojik ve histolojik farklılıklar, hastalık dağılımı ve hatta gen ekspresyonundaki önemli varyasyonlar, köken aldıkları farklı primitif bağırsak yapıları nedeniyle oluşmaktadır (23). Sağ-sol eksen ise bağırsağın batın içerisinde dönme hareketi yaparak bağırsak bölümlerinin sabitlenmesine ve mezenterin farklılaşmasına yol açar. Yetişkinlikte de devam eden esas eksen radyal eksen olup bağırsak yüzeyinin ve kriptlerinin oluşumu ile mikrobiyotanın oluşumunu sağlamaktadır. Yaşam boyunca radyal eksen, intestinal epitelin homeostazisini sağlamaya devam etmektedir. Mikrobiyom normal yapının gelişiminde ve fonksiyon görmesinde rol oynadığı kadar mukozal immün sistemin gelişiminde de önemli bir paya sahiptir (19). Hatta bazı çalışmalarda, annenin bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmanın, infant bağırsağının gelişiminde aksamalara ve infantın geleceğinde obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi hastalıklara yol açabileceği öne sürülmüştür (24). Ayrıca mikrobiyotanın enterik sinir sisteminin gelişiminde rol oynayarak bağırsak hareketlerinde önemli görev üstlendiği gösterilmiştir (19).

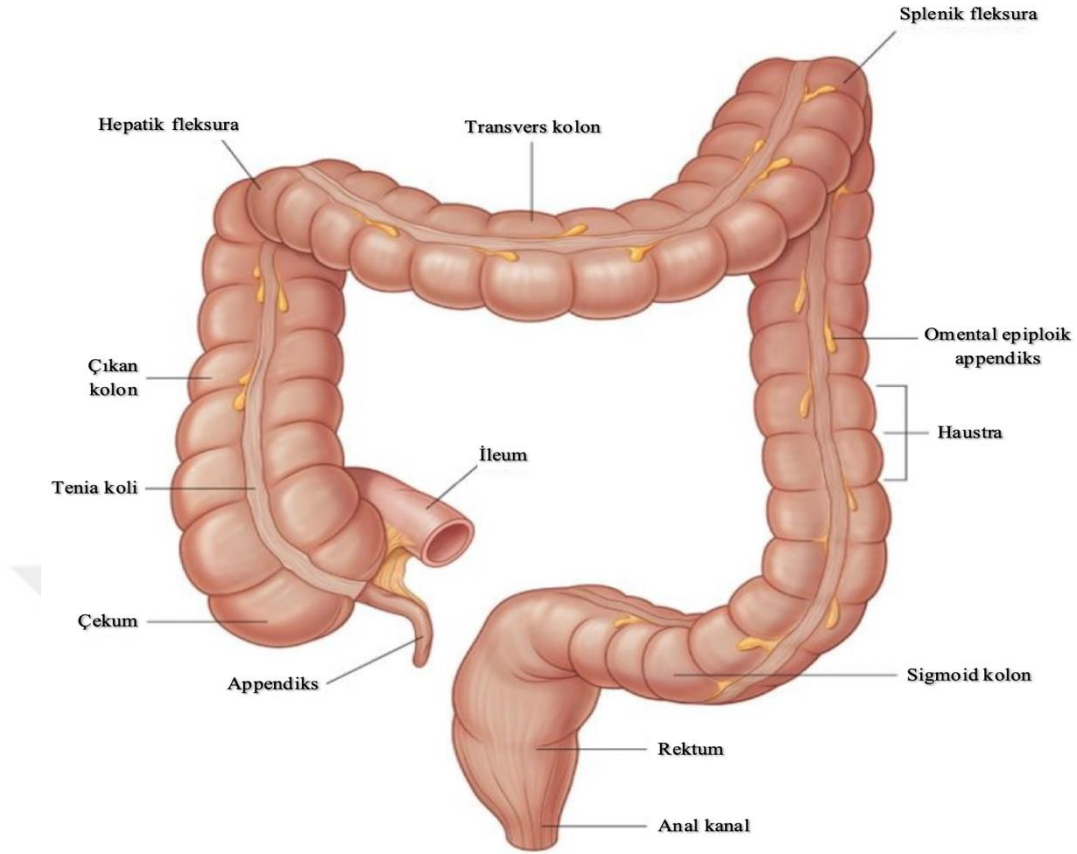
Bağırsağı döşeyen epitel tabakası endodermden; bağırsak duvarının kas ve bağ dokuları ile periton ise visseral mezodermden meydana gelmektedir (23).

Gebeliğin 6. haftası civarı, karaciğer büyüyüp abdomeni doldurmaya başlayınca midgut hızla uzar ve fizyolojik herniasyonla ekstraembriyonik söloma doğru çekilir. Bu zamanlarda bağırsağın ilk rotasyonu gerçekleşir. 10. hafta civarı ise bağırsak abdomene geri döner ve son halini alır. 6.haftada orta bağırsak distali dilate olarak çekumu oluşturur. 8. haftada ise apendiks çekumda küçük bir divertikül halinde ortaya çıkar. Daha sonrasında çekum rotasyon yaparak sağ üst kadrana yerleşir, devamında aşağı inerek sağ iliak fossaya oturur. Bu sırada hindgutta ise inen kolon retroperitonda fikse olur (19, 25, 26).

Gelişim yollarındaki ya da eksenler boyunca görülen anormallikler atrezi, divertikül veya duplikasyonlar gibi büyük malformasyonlara neden olabilir (27).

1.1.2. Kolon Anatomisi

Kolon (kalın bağırsak), gastrointestinal sistemin son kısmı olup ileumun sonu ile anüs arasında yerleşiktir. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum gibi anatomik bölümlere ayrılmaktadır (28). Peritoneal boşluğun dış kısımlarını takip ederek ilerler, rektumla birlikte pelvise girer ve anal kanalda sonlanır (Şekil 1).



Şekil 1: Kalın bağırsak gross anatomisi (29).

Çekum, transvers kolon, sigmoid kolon segmentleri, periton ile çevrilidir dolayısıyla intraperitonealdirler. Çıkan kolon ve inen kolon ise retroperiton yerleşimli olup yan ve ön yüzlerinde periton bulunurken posterior yüzde serozaları bulunmaz. Rektum ise anatomik olarak üçe ayrılmaktadır. Rektumun üst 1/3'lük segmentinde ön ve yan yüzde, orta segmentte yalnızca ön yüzde periton izlenirken alt 1/3'lük segment peritoneal örtüye sahip değildir (19).

İnce bağırsağın aksine kalın bağırsak muskularis propriasının dış tabakası (muskularis eksterna) atipik özellik göstermektedir. Muskularis eksternanın longitudinal katmanı devamlı olmayıp, bu katman 'tenia koli' olarak adlandırılan düz kas bantları şeklinde düzenlenmiştir (28). Bu 3 longitudinal düz kas şeridi, iç sirkumferensiyal kas tabakası üzerinde yerleşiktir. Bunlardan ilk şerit mezenterin kolona tutunduğu yerde, 2. ve 3. şeritler ise birbirlerine eşit uzaklıkta 120 ve 240 derecelerde bulunurlar. Her şerit 0,5 cm genişliğinde olup distale doğru daha belirgin hale gelir. Kolon duvarı boyunca arter ve venler, iç kas tabakasına tenia kolilerin

kenarından penetre ederek girerler. Kolonda, rektum hariç, 120 ve 240 derecede bulunan tenia coli şeritleri üzerinde, 'epiploik appendiks' adıyla periton ile kaplı yağ birikintileri bulunur (30). Tenia coli yapısında görülen tonus ise kolon duvarında 2-4 cm aralıklarla 'haustra' denen kesecikler oluşturur (28).

Çekum; kolonun ilk kısmı olup yaklaşık 10 cm uzunluğundadır. Kalın bağırsağın en geniş yeridir. Normal duvar kalınlığı 0,2 cm olmasına rağmen en yüksek duvar basıncı çekumda izlenmektedir (30). Bu nedenle distal obstrüksiyonlarda perforasyon görülme ihtimali daha fazladır. Ayrıca burada gelişen tümörler, obstrüksiyon oluşturmada ve dolayısıyla klinik bulguyu geç vermesi nedeniyle büyük boyutlara ulaşabilmektedir (31).

Çıkan kolon, yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Çekumdan karaciğere doğru çıkar ve karaciğer sağ lobunun altından sola ve aşağı doğru keskin bir dönüş yaparak hepatik fleksurayı oluşturur. Retroperitonealdir. Toldt fasyası yardımıyla batin arka duvarına tutunur (20, 32).

Transvers kolon, hepatik fleksura ile başlayıp aşağı kavisle abdomeni yatay olarak katederek dalağın önünde splenik fleksurayı oluşturan yaklaşık 50 cm uzunluğundaki kolon segmentidir. İntraperitoneal yerleşimli olup daha mobil yapıdadır.

İnen kolon, splenik fleksuradan pelvis girişine kadar uzanan sol böbrek önünden aşağı doğru inen 25-30 cm uzunluğundaki kolon segmentidir. Çıkan kolon gibi retroperitoneal yerleşimlidir.

Sigmoid kolon, büyük pelvis girişinden başlayarak yaklaşık olarak üçüncü sakral vertebra seviyesinde bulunan rektosigmoid bileşkede sonlanan, yaklaşık 40 cm uzunluğundaki segmenttir. İntraperitoneal yerleşimlidir (32). İçeriğindeki daha katı feçes nedeniyle sağ kolona göre daha kalın duvara sahiptir (30). Oldukça mobil yapıda olup bu nedenle volvulusun en sık görüldüğü yer olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kolonun en dar segmenti olması sebebiyle bu bölgede lokalize tümörler daha erken obstrüksiyon bulgularına yol açmaktadır (20).

Rektum, rektosigmoid bileşkeden başlayarak anüse kadar uzanan yaklaşık 15 cm uzunluğunda kolonun son bölümüdür. Levator ani kası içerisinde seyreden son 3-

4 cm'lik kısmı anal kanal olarak adlandırılmaktadır. Rektumda diğer kolon bölümlerinden farklı olarak tenia coli ve epiploik appendiks bulunmamaktadır. Rektum anatomik olarak üç farklı bölümde incelenmekte olup alt 1/3'lük kısmı periton içermemektedir (33, 34).

Kolonun arteriyel dolaşımı; genel olarak süperior mezenterik arter, inferior mezenterik arter ve internal iliak arterin dallarıyla sağlanmaktadır. Süperior mezenterik arter, çekumdan splenik fleksuraya kadar olan kısmı beslerken inferior mezenterik arter ise splenik fleksuranın distalini besler. Rektumun üst 2/3'lük kısmının dolaşımını yine inferior mezenterik arterin bir dalı olan süperior rektal arter sağlar, alt 1/3'lük kısmının dolaşımını ise internal iliak arterin dalları olan middle rektal arter ile inferior rektal arter sağlar (35).

Kolonun venöz dolaşımı ise arteriyel dolaşımı sağlayan damarlara paralel şekilde eşlik eden venler tarafından sağlanmaktadır. Süperior mezenterik ven, splenik fleksuraya kadar olan kısmı, inferior mezenterik ven ise daha distalini drene eder. Üst ve orta rektumu inferior mezenterik vene katılan süperior rektal ven drene ederken, alt rektumu ise internal iliak vene birleşerek katılan middle rektal ven ve inferior rektal ven drene eder. Splenik ven ile birleşen süperior mezenterik ven ile inferior mezenterik ven portal veni oluşturur. Kan bu şekilde ilk olarak karaciğere ulaşır. Bu nedenle kolon tümörleri ilk olarak karaciğere metastaz yaparlar (35).

Kolonun lenfatik drenajı; arterler boyunca yer alan lenfatik damarlar ve lenf nodlarıyla sağlanmaktadır. Submukozada ve muskularis mukozadaki lenfatik kanallar aracılığıyla drenaj sağlanırken mukozada lenfatikler bulunmamaktadır (35, 36). Kolonun lenf nodları ise dört seviyeye ayrılmaktadır. Bunlar; marjinal arterler boyunca yer alan parakolik lenf nodları, kolon duvarında serozanın altında ve epiploik appendikste yer alan epikolik lenf nodları, proksimal ve büyük arterlerin çevresindeki intermediate lenf nodları ve süperior mezenterik arter ile inferior mezenterik arterin aortadan çıktığı köklerine yakın yerleşen ana (principle) lenf nodlarıdır (36, 37). Süperior hemoroidal zincir, hipogastrik lenf nodları ve inferior mezenterik arter lenf nodları ise rektumu drene ederler.

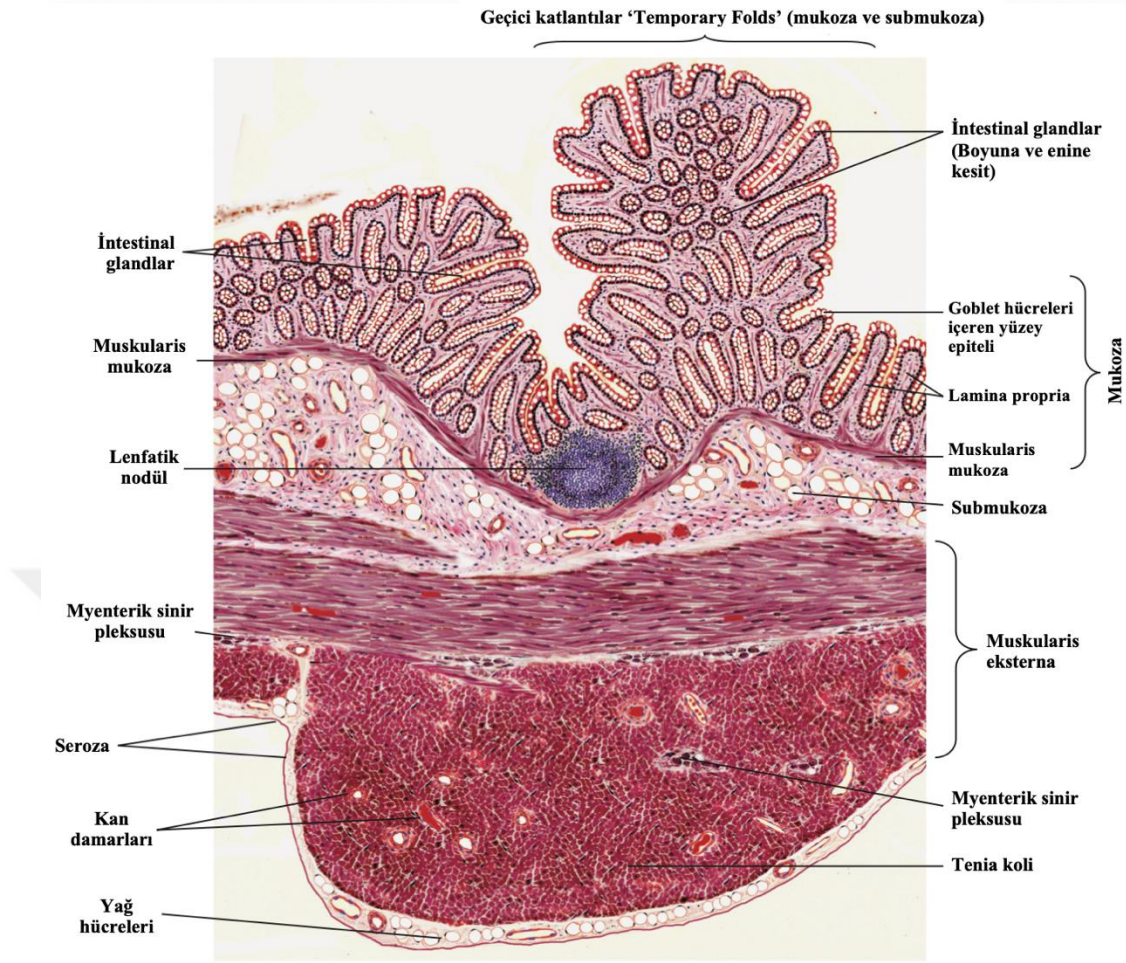
Kolonun sinir innervasyonu, otonom sinir sistemiyle sağlanır. Hem sempatik hem de parasempatik sinirler etkindir. Parasempatik sinirler genel olarak

peristaltizmi artırırken sempatik sinirler peristaltizmin azaltılması yönünde etki ederler. Visseral duyu lifleri hem sempatik hem de parasempatik sinirler içerisinde taşınırlar (19, 35). Sağ kolonun parasempatik innervasyonunu nervus vagus sağlarken sol kolonun ve rektumun parasempatik innervasyonu sakral sinirlerden köken alan nervus erigentes tarafından sağlanır. Sağ kolonun sempatik innervasyonu süperior mezenterik gangliyon, sol kolonun sempatik innervasyonu inferior mezenterik gangliyon, rektumun sempatik innervasyonu ise süperior ve inferior hypogastrik pleksus tarafından gerçekleştirilmektedir (19).

1.1.3. Kolon Histolojisi

Kolon duvarı, ince barsak duvarına benzer tabakalardan oluşmaktadır (28). Kolon; mukoza, submukoza, muskularis propria (muskularis eksterna) ve seroza (rektumda perimüsküler doku) olarak adlandırılan dört tabakayı içermektedir (36). Mukoza; epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza olarak üç tabakadan oluşurken, mukozadan muskularis mukoza ile ayrılan submukoza tabakası ise bağ doku hücreleri, kan damarları ve sinirleri içermektedir. Muskularis propria (eksterna) iki düz kas tabasından meydana gelir. Seroza (viseral periton) transvers kolon ve sigmoid kolonu tamamıyla sarmaktadır (Şekil 2).

İnce bağırsaktan farklı olarak kolonda villus ve plika sirkularis yapıları bulunmazken goblet hücreleri kolonda daha fazla görülmektedir. Ayrıca tenia coli ve haustra yapıları da kolonun farklılıklarındandır. Kolon duvarının gergin olmadığı durumlarda, mukoza ve submukozanın oluşturduğu yapılar olan geçici katlantılar (temporary fold) kalın bağırsağın farklı histolojik özelliklerindendir (28, 30).



Şekil 2: Kalın bağırsak histolojisi (Tam kat duvarın enine kesit görünümü) (28).

Kolon mukozası, kolonun metabolik ve immünolojik olarak en aktif kompartmanıdır. Alçak kolumnar ya da küboidal epitelle döşeli olup invajinasyonlar yaparak milyonlarca kript oluşturur (19). Epitelyum, absorbtif kolumnar hücreler ve mukus ile dolu goblet hücreleri içermektedir (28). Bu iki ana hücre grubu dışında enteroendokrin hücreleri, Paneth hücreleri ile M hücreleri bulunmaktadır. Ayrıca intestinal kriptlerin bazalinde yerleşmiş kök hücreler aracılığıyla mukozal yenilenme gerçekleşmektedir. Absorbtif hücreler yüzey epitelinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Çekum mukozası daha fazla sayıda absorbtif hücreler barındırırken rektumda bu hücreler daha az sayıda görülürler. Sitoplazmaları hafif eozinofilik olup apikale yakın müsin dolu küçük veziküller içerirler. Nükleusları ise üniform ve oval görünümündedir. Goblet hücreleri, absorbtif hücrelerden daha az sayıda bulunur. Çekumda daha az sayıda görülürken rektumda daha çok bulunurlar. Çok sayıdaki

mukus granülleri sitoplazmalarının büyük kısmını oluştururlar. Goblet hücrelerinin sitoplazmaları hematoksil-eozin boyasında şeffaf görünürken Muskarmin, Alcian-blue ve PAS (Periyodik Asit-Schiff) boyalarında görünür hale gelmektedirler (19). Goblet hücrelerinin nükleusları ise bazale itilmiş olup absorbtif hücre nükleuslarına göre daha hiperkromatik, yoğun ve düzensizdir. Enteroendokrin hücreler, çoğunlukla kriptlerde yerleşik hormon üreten hücrelerdir (19, 28). Bu hücreler bazal yerleşimli küçük eozinofilik granüller içermesi yanı sıra diğer epitelyal hücrelerin aksine lümene doğru itilmiş yuvarlak, düzgün sınırlı nükleusa sahiptir. Bu, Paneth hücrelerinden ayrımında önemli bir özelliktir. Ayrıca enteroendokrin hücreler kromogranin, sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz gibi immünohistokimyasal boyalarla immunreaktivite gösterir. Paneth hücreleri, oval nükleusa sahip, sağ kolonda kriptlerin bazalinde bulunan ve immünitede rol oynayan hücrelerdir. Membranöz (M) hücreler ise lenfoid foliküllerin kubbe kısmında yer alan ve az sayıda bulunan hücrelerdir. İntraepitelyal lenfositler normal kolon mukozasında bulunurken sağ kolondan sol kolona gidildikçe sayıları azalmaktadır. Lenfoid agregatlarla ilişkili epitelde ise daha çok görülebilirler. Genel olarak her 100 yüzey epitel hücresinde 20 veya daha fazla lenfosit patolojik olarak kabul edilmektedir. Bir diğer mukoza kompartmanı olan lamina propria ise mukozada tüm kriptleri kuşatırken bazal membrandan muskularis mukozaya kadar uzanırlar. Çekumda daha selüler lamina propria mevcutken selülarite rektuma doğru azalmaktadır. Kollojen lifler, düz kas demetleri, sinirler, damarlar, myofibroblastlar ve inflamatuvar hücreler burada yerleşiktirler. İnflamatuvar ve mezenkimal hücreler metabolik, immünolojik ve proliferatif olaylarda görev yaparlar (19). Lamina propriada B lenfositler, T lenfositler, plazma hücreleri ve daha az sayıda eozinofiller, mast hücreleri ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin yanı sıra lenfoid agregatlar bulunur. Kolondaki yüksek miktardaki bakteriyel popülasyonu nedeniyle çok sayıda lenfoid agregat bulunduğu öne sürülmektedir. Lenfoid agregatlarda belirgin germinal merkezler izlenir. En yoğun şekilde çekumda bulunurlar. Bu yapılarla ilişkili kriptlerde goblet hücre azlığı ise kronik hasar gibi yanlış yorumlamalara neden olabilmektedir (38). Muskularis mukoza ise lamina propriayı sınırlayan, mukoza ile submukozayı ayıran, vasküler yapılar ve sinirlerin içerisinden geçtiği ince düz kas tabakasıdır. Submukozal plexus aracılığıyla bu kas dokusu uyarılmaktadır.

Submukoza, muskularis mukoza ile muskularis propria arasında bulunan gevşek kas doku, fibroelastik doku ve yağ doku yanı sıra damar, lenfatik ve sinirleri barındıran tabakadır. Mukozaya göre çok az sayıda inflamatuvar hücreler ve lenfoid agregat içerirler. Ayrıca Meissner pleksusu ve Henle'nin derin pleksusu isimleriyle iki adet submukozal nöral pleksus burada yerleşiktir.

Muskularis propria (eksterna) içte sirküler kas tabakası, dışta ise longitudinal kas tabakasından meydana gelmektedir. Dış longitudinal tabaka tenia coli denilen üç kalın kas şeriti şeklinde izlenmektedir. Bu iki tabaka arasında histolojik olarak Meissner pleksusuna benzeyen Auerbach pleksusu bulunur. Kolon peristaltizmini sağlayan ve pacemaker olarak görev yapan, CD117 ve CD34 ile pozitif immünreaktivite gösteren Cajal'ın interstisyel hücreleri muskularis propria boyunca yerleşiktir (19).

Seroza ise subserozada bulunan fibroadipöz dokunun dışında yerleşmiş, yassı veya küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli periton ve fibroelastik dokudan oluşan, damarlar ve sinirleri içeren, çekum, transvers kolon, sigmoid kolonu tam olarak saran tabakadır (36).

1.1.4. Kolon Fizyolojisi

Kalın bağırsak; su ve elektrolitlerin emilimi, depolama, feçesin son halinin oluşturulması gibi ana işlevlere sahip olması yanı sıra özellikle de mikrobiyotanın katkılarıyla yağ asitlerinin, metabolitlerin ve bazı vitaminlerin oluşumu, safra asitlerinin dönüşümü, fosfat ve oksalat atılımı gibi önemli biyolojik olaylarda da rol oynamaktadır (19, 37, 39, 40). Kolon, vücuttaki en geniş immün organdır (19).

Her gün yaklaşık olarak 1,3-1,8 litre elektrolitten zengin kimus ileumdan ileoçekal valv vasıtasıyla çekuma ulaşırken vücuttan her gün 200 ila 500 gram feçes atılmaktadır. Normal dışkının %70'si sudan oluşuyorken, %30'u katı maddelerden oluşmaktadır. Çekuma özgü bir özellik olan retrograd peristaltizm sayesinde suyun büyük kısmı ve beraberinde sodyum burada geri emilmektedir. Sodyum ve suyun emilimi mukozal yüzeyde ve kriptlerin yüzeyel kısımlarında gerçekleştirilir. Klor emilimi ve bikarbonat sekresyonu yapılarak lümen alkali hale getirilir. Ortamın pH'ı

yaklaşık olarak 8-8,5 arasında tutulur. Yine mukus salgılanması ile beraber potasyum lümene atılır (19, 39).

Kalın bağırsakta sindirim için farklı hareketler meydana gelmektedir. Bunların birisi kolon içeriğinin distale doğru iletilmesini sağlayan peristaltik hareketlerdir. Birden fazla haustranın senkronize kasılmasıyla kütleli itme hareketi sağlanır. Kolon içeriği dakikada yaklaşık 1 cm hızla ilerlemektedir. Bunun haricinde su ve elektrolit emilimini artırmak amacıyla emilim süresini uzatmak için sağ kolonda retrograd hareketler de görülmektedir. Yine kolon içeriğinin karışması ve sıvı-elektrolit emilimini sağlamak amacıyla mukoza temasının artmasına neden olan ve haustraların kasılmasıyla meydana gelen, itici olmayan hareketler de kolonda görülen hareket türlerindendir. Kolonun motilitesi stres ve farklı duygudurumlardan etkilenebildiği gibi hormonlardan da etkilenmektedir. Glukagon ve somatostatin motiliteye inhibitör etki gösterirken kolesistokinin hareketleri uyarıcı etkiye sahiptir (39-41).

1.2. Kolon Kanserleri

1.2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler, Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve Anglosakson gibi endüstriyel gelişmiş ülkelerde oldukça yaygın görülen tümörlerdir. Afrika, Asya ve Güney Amerika gibi orta-düşük gelirli bölgelerde ise daha az sıklıkta görülür; ancak bu bölgelerde kolorektal kanserlerin insidansı hızla artarken, yüksek gelirli gelişmiş bölgelerde insidans stabil seyretmektedir ya da düşme eğilimindedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve Japonya gibi ülkelerde kolorektal kanserlerin insidansında görülen hızlı artışın nedeni olarak, gelişmiş ülkelerde de görülen diyet ve yaşam tarzındaki değişiklikler olarak gösterilmektedir (1, 4, 36).

Ülkemizde 2017 verilerine göre kolorektal kanserler hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen üçüncü kanserken kadınlarda yüz binde 14,7 erkeklerde ise yüz binde 25,1 sıklıkta görülmektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2020 verilerine göre dünya genelinde kolorektal kanserler, meme ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Cinsiyetlere göre bakıldığında ise erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra üçüncü, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde, kolorektal kanserler %9 ile akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Cinsiyetlere göre ayrıca bakıldığında ise kolorektal kanserler hem erkek hem de kadınlarda en çok ölüme neden olan üçüncü kanser türüdür (3).

Kolorektal kanserler ileri yaşlarda daha sık görülürken insidans 60-70 yaşta pik yapmaktadır. Vakaların %20'sinden daha azı 50 yaştan önce görülür. Erken yaşlarda görülen kanserler daha agresif olmakla birlikte herediter kanser sendromları ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile daha çok ilişkilidirler. Toplamda erkekler kadınlara göre biraz daha fazla etkilenirler (4, 36).

1.2.2. Etiyoloji

Kolon kanserleri gelişimi multifaktöriyel olup çevresel ve genetik faktörler etkilidir (42). Diyet, yaşam tarzı, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ve radyasyon gibi faktörler etki göstermektedir (43).

Endüstriyel gelişmiş toplumlarda görülen, hayvansal yağlardan ve işlenmiş karbonhidrattan zengin yüksek kalorili diyet ile fiziksel aktivitenin sınırlı olduğu sedanter yaşam tarzı kolorektal kanserlerin bu ülkelerde daha sık görülmesine neden olmaktadır. Sık kırmızı et tüketimi, obezite, alkol tüketimi kolorektal kanserin değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Alkol tüketimi çoğunlukla distal kolon-rektum kanserleri ile ilişkili iken risk dozla bağımlı olarak artmaktadır. Sigaranın kolorektal kanserle ilişkisi ise tartışmalı bir konudur; bazı çalışmalar risk faktörü olarak gösterirken, diğer bazı çalışmalar risk faktörü olmadığını öne sürmektedirler. Heterosiklik aminlerin üretimi, gaitadaki yüksek safra asitleri, reaktif oksijen radikalleri ve artmış insülin düzeyleri, yüksek kalorili diyetin kolorektal kanserdeki etki mekanizmaları olarak gösterilmektedir. Bireylerin genetik risklerinden bağımsız olarak sağlıklı yaşam tarzına sahip olmaları kolorektal kanser gelişim riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı kolorektal

kanserlerde koruyucudur. Ayrıca diyetle yüksek lifli gıdalar, meyve, sebze, tahıl, kalsiyum ve D vitamini bulunması, kadınlarda östrojen replasman tedavisi ve fiziksel aktivite kolorektal karsinom gelişim riskini azaltmaktadır. Meyve, sebze ve yüksek lifli gıdaların riski azaltması bu gıdaların antioksidan ve antikarsinogenik etkileriyle ilişkilidir (1, 7, 35, 42, 43).

Kronik irritasyona neden olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları kolorektal kanserler için risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte kolorektal kanserli hastaların küçük bir kısmı bu hastalıklara sahiptir (44). Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kronik bir enfestasyon olan Schistosoma Japonicum enfeksiyonu bu hastalık grubunda yer almaktadır (1, 43). Bu hastalarda; hastalığa maruziyet süresi, tutulan bölgenin genişliği, primer sklerozan kolanjit varlığı, ailede kolorektal kanser öyküsü olması, hastalığın erken yaşlarda başlamış olması ve histolojik olarak inflamasyonun şiddeti ile kolorektal kanser gelişme riskinin ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). Kolorektal kanser gelişme riskinin, Ülseratif Kolit vakalarında 2,4-2,7 kat, Crohn hastalığında ise 1,9-2,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (45). Ülseratif Kolit; üçüncü dekatta pik yapan, kolorektal karsinom gelişme riskini artıran etiyolojisi net bilinmeyen bir hastalıktır. 15 yaşından önce tanıyı alan pankolitli hastalarda 30 yıl içerisinde kolorektal kanser gelişme riski %30'dur. Sporadik ve Ülseratif Kolit ilişkili kanserlerdeki moleküler değişiklikler benzer olmakla birlikte, Ülseratif Kolit ile ilişkili kanserlerde adenomatozis poliposis koli (APC) gen mutasyonu geç dönemde, TP53 mutasyonu ise erken dönemde meydana gelmektedir. Ayrıca yüksek mikrosatellit instabilite (MSI-H); Ülseratif Kolit ile ilişkili kanserlerde daha sıktır. Ülseratif Kolit ilişkili kolorektal kanserler genellikle multipl, flat olup histolojik olarak sıklıkla musinöz veya taşlı yüzük hücreli tipindedirler. Crohn hastalığı ise ince ve kalın bağırsak kanser riskini artıran ancak kolonda Ülseratif Kolit'e göre riskte daha az artışa neden olan, tüm yaş gruplarında görülebilen ve etiyolojisi net olarak anlaşılamamış kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Erken başlangıç ve uzun süre riski daha çok artırmaktadır. Ayrıca Crohn Hastalığı'nda sıklıkla görülen perianal lezyonların zemininde skuamöz hücreli karsinomlar veya adenokarsinomlar gelişebilmektedir (43). Yine Schistosoma Japonicum enfestasyonunda kronik kolit gelişir ve bu zeminde kolorektal kanserlerin gelişme riski artış gösterir (35).

Tedavi amaçlı pelvik bölgeye uygulanan radyasyon ile diğer radyasyon maruziyetlerinin kolorektal kanser gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmektedir (43). Ayrıca divertikülozis, kistik fibrozis hastalığı, üreterosigmoidostomi, anastomozlar, kolesistektomi, akromegali, insülin direnci gibi nadir görülen nedenler kolorektal kanser gelişiminde rol oynamaktadır (1, 35).

1.2.3. Prekürsör Lezyonlar

Güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kolorektal tümör sınıflandırmasında (1) 'Benign epitelyal tümörler ve prekürsörler' başlığı altında tanımlanan lezyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kolorektal benign epitelyal tümörler ve prekürsörler 'DSÖ Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması (2019)' (1).

Benign epitelyal tümörler ve prekürsörler
-Serrated displazi, düşük dereceli
-Serrated displazi, yüksek dereceli
*Hiperplastik polip, mikroveziküler tip
*Hiperplastik polip, goblet hücreli tip
-Adenomatöz polip, düşük dereceli displazi
-Adenomatöz polip, yüksek dereceli displazi
*Tübüler adenom, düşük dereceli
*Tübüler adenom, yüksek dereceli
*Villöz adenom, düşük dereceli
*Villöz adenom, yüksek dereceli
*Tübülovillöz adenom, düşük dereceli
*Tübülovillöz adenom, yüksek dereceli
* Advanced adenom
-Glandüler intraepitelyal neoplazi, düşük dereceli
-Glandüler intraepitelyal neoplazi, yüksek dereceli

1.2.3.1. Erken Prekürsör Lezyonlar

Kolonda görülen bazı histolojik değişiklikler kolorektal kanser gelişiminin erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Bunlar; aberran kript odakları, müsin-deplase odaklar ve beta-katenin birikimli kriptlerdir (46).

Aberran kript odağı, normal kriptlerden 3 kat daha büyük, yarık şeklinde veya oval şekilli lümeni izlenen 1 ila 30 adet kriptten oluşan odaklardır. Histopatolojik olarak iki ayrı grupta incelenir. Bunlardan ilki; daha sık görülen tip olan histolojik olarak hiperplastik poliplere benzeyen ve klinik önemi net bilinmeyen hiperplastik tiptir. İkincisi ise daha nadir olarak görülen ve kolorektal karsinoma progrese olabilen mikroadenom olarak da adlandırılan displastik tiptir. Bu grupta, adenomatöz poliplerde izlenen nükleer sıralanma artışı, hiperkromatik nükleuslar, nükleer kalabalıklaşma, polarite kaybı, müsin kaybı ve artmış mitotik aktivite gibi morfolojik bulgular görülmektedir. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksi epitel yüzeyine kadar izlenmektedir (35, 43, 47).

Son yıllarda ratlarda yapılan çalışmalarla ortaya konan bir başka erken prekürsör histolojik değişiklik ise beta-katenin birikimli kriptlerdir. Aberran kript odağına göre bu lezyonların kansere ilerleme olasılığı daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bu özellikteki kriptlerde, normal membranöz ekspresyondan farklı olarak hem sitoplazmik hem de nükleer beta-katenin birikimi görülmektedir. Yine klasik aberran kript odaklarında da displazi derecesi arttıkça beta-katenin birikiminin arttığı ifade edilmektedir.

Bir diğer erken prekürsör değişiklik ise yine son yıllarda önce ratlarda sonra insanlarda tanımlanan müsin deplase odaklardır. Bu lezyonda düz ya da yüzeyden kabarık, 3'ten fazla, müsin içermeyen ya da az miktarda müsin içeren displastik kript odağı görülür. Yüksek riskli hastaların kolon rezeksiyonlarında ve kolorektal kansere yakın normal kolon mukozasında tespit edilmiştir. Bu lezyon, MUC2 ekspresyon kaybıyla ilişkilendirilmiştir (46, 47).

1.2.3.2. Kolorektal Serrated Lezyon ve Polipler

Serrated lezyon ve polipler, son DSÖ sınıflandırılmasında hiperplastik polip, sesil serrated lezyon (SSL), traditional serrated adenom (TSA) ve sınıflandırılmamış serrated adenom olarak alt gruplarda incelenen, epitel yapısında görülen testere dişi benzeri (serrated) veya yıldızlı görünüm ile karakterize lezyonlardır. Tüm kolorektal kanserlerin %30'luk kısmı serrated neoplazi yolağından gelişmektedir. Bu yolak genetik ve epigenetik değişiklikler ile hipermetilasyonlu, mikrosatellit stabil veya mikrosatellit instabil sporadik karsinomlara neden olur. BRAF ya da KRAS mutasyonlarının oluşmasının serrated poliplerin oluşumunu başlattığı düşünülmektedir. SSL'ler, TSA'lar ve 1 cm'den büyük tüm serrated lezyonlar metakron serrated polip gelişimi riskini artırmaktadır. Ayrıca bütün büyük serrated polipler KKK gelişme riskini artırmaktadır (1).

1.2.3.2.1. Hiperplastik Polip

En sık görülen serrated lezyon olan hiperplastik polipler çoğunlukla klinik bulgu vermeyen, kolonoskopi sırasında insidental olarak bulunan, genellikle 5 mm'den küçük sapsız lezyonlardır. Tüm kolon poliplerinin %30'u hiperplastik poliplerdir. Kolon distalinde daha sık görülür (1, 48). Bu lezyonların oluşumunun epitel hücre döngüsünün azalması ve yüzey epitel hücrelerinin atılımının gecikmesi sonucu goblet hücrelerinin birikmesiyle olduğu öne sürülmektedir (4). Morfolojik olarak yüzey epitelinde ve kriptlerin yüzeyinde serrasyon gösteren, belirgin distorsiyon ile bazal dilatasyon içermeyen huni şeklinde lezyonlardır. Histolojik olarak iki alt gruba ayrılır: Mikroveziküler tip ve goblet hücresinden zengin tip. Proksimal mikroveziküler tip HP, SSL'nin prekürsörü olarak gösterilmektedir. Bazı mikroveziküler tip HP'ler ile goblet hücresinden zengin HP'ler ise TSA'ya dönüşüm gösterebilmektedirler. HP'ler direk karsinom prekürsörü olarak gösterilmez; ancak karsinom prekürsörü olan SSL ve TSA'ya dönüşerek karsinoma neden olabilirler.

Mikroveziküler tip hiperplastik polipte kriptlerin üst 2/3'üne sınırlı serrasyonlar yıldızlı görünümde lümen oluşumuna neden olmaktadır. Bazalde yerleşmiş, küçük yuvarlak nükleuslar yanı sıra apikal vakuoller içeren geniş sitoplazmalı epitelyal hücreler ile değişen oranlarda goblet hücrelerinden

oluşmaktadır. Displazi göstermezler. Proliferasyon zonu kript tabanına lokalizedir. Mikroveziküler tip hiperplastik polip tanısı ancak sesil serrated lezyon tanısı dışlandıktan sonra konulmalıdır. Moleküler olarak KRAS mutasyonu içermezlerken %70-80 oranında BRAF mutasyonu içerirler.

Goblet hücrelerinden zengin tip hiperplastik polipler küçük olması ve nispeten daha az görülen morfolojik değişiklikler nedeniyle tanıda kolayca gözden kaçırılabilir ve tanıda yanlışlıkla epitelyal hiperplazi veya reaktif değişiklikler olarak değerlendirilebilecek lezyonlardır. Yüzey epiteli ve kript epitelinin çoğunluğu goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Normal mukozaya göre kriptler biraz daha büyük ve geniş olup bazen dallanma gösterebilirler. Yüzey epiteline ve kript orifislerine sınırlı hafif serrasyon içerirler. Displazi göstermezler. Proliferasyon zonu kript tabanına lokalizedir. Moleküler olarak BRAF mutasyonu içermezlerken %50 oranında KRAS mutasyonu içerirler (1).

1.2.3.2.2. Sesil Serrated Lezyon

Son DSÖ sınıflaması ile birlikte, sesil serrated adenom/polip tanı terminolojisinin yerine kullanılan yeni bir terminolojidir. Sıklıkla proksimal kolon yerleşimlidir. Tüm kolon poliplerinin %10'luk kısmını oluşturmaktadır. Özellikle mikroveziküler HP'ye morfolojik olarak benzemesi nedeniyle bu lezyonların diğer serrated lezyonlardan ayrımı önemli bir yer teşkil etmektedir. SSL'nin HP ve TSA'dan ayrımında sitolojik özelliklerin önemli yer tutmasının yanında esas ayrım yapısal olarak yapılmaktadır. Sakin görünümde sitolojik özellikleri ve kriptleri bulunan ancak belirgin serrasyonlarla karakterize lezyonlardır. Hem goblet hücreleri hem de mikroveziküler müsin içerirler. Kriptlerdeki değişiklikler; muskularis mukoza boyunca yatay büyüme, kriptlerin tabanına kadar uzanan serrasyonlar, kriptlerin bazal 1/3'ünde görülen genişlemeler olarak tanımlanabilir. Ayrıca kriptlerdeki belirgin distorsiyonlar, proliferatif zonun yer değiştirmesine ve asimetrik proliferasyon oluşmasına neden olmaktadır. Bu özellikleri taşıyan 1 tane dahi distorsiyone serrated kript görülmesi SSL tanısı için yeterlidir. SSL'de anormal olmayan çok sayıda kript bulunması HP'den ayrımını güçleştirmektedir. Dallanmış kriptler hem SSL'de hem de HP'de görülebilir bu nedenle sadece dallanmış kript

yapısı SSL tanısı için yeterli değildir. Yine kript tabanında görülen hafif simetrik dilatasyon da tanı için yeterli değildir.

Bazı sesil serrated lezyonlar displazi geliştirebilirler. Displazi içeren sesil serrated lezyonlarda displastik komponent keskin şekilde ayrılmaktadır. Adenomatöz poliplere göre daha heterojen görünümündedirler. Villöz çıkıntılar, kompleks kriptler ve kript kalabalıklaşması gibi yapısal değişiklikler içerirler. Displazi içeren SSL'lerde intestinal displazi veya serrated displazi görülebilir. Konvansiyel adenomlarda görülen psödostratifiye, hiperkromatik nükleus ve bazofilik sitoplazma gibi sitolojik özellikler 'intestinal displazi' olarak tanımlanırken küboidal hücreler, eozinofilik sitoplazma, sık mitoz ve belirgin nükleole sahip veziküler nükleus ile karakterize displazi 'serrated displazi' olarak tanımlanmıştır. Serrated displazide daha nadiren de olsa belirgin sitolojik atipinin izlenmediği hiper müsinöz değişiklikler de görülebilir. Displazi içeren SSL'lerde MLH1 kaybı görülebilir (1,48,49).

Sesil serrated lezyonların büyük bir kısmı BRAF mutasyonu gösterirken, KRAS mutasyonu görülmemektedir. Bu lezyonlar aşırı CpG ada metilasyonu sonucu displazi ve sonucunda invaziv karsinom geliştirebilirler (1).

1.2.3.2.3. Traditional (Geleneksel) Serrated Adenom

Traditional serrated adenom diğer serrated lezyonlara göre daha az sıklıkta görülmektedir. Tüm kolon poliplerinin %0,5 ila %1,9'luk kısmını oluşturmaktadır (35). Distal kolon yerleşimli olanlar daha büyük polipler şeklindeyken proksimal kolon yerleşimli olanlar daha çok flat lezyonlar halindedirler. Yarık benzeri serrasyonlar göstermesi ve uzun nükleuslar ile yoğun eozinofilik sitoplazmaları içeren uzun kolumnar hücrelerden oluşması en önemli morfolojik özelliklerindendir. Ayrıca diğer serrated lezyonlara göre oldukça az goblet hücresi içerirler. Değişen oranlarda BRAF ve KRAS mutasyonu içerebilirler (1).

1.2.3.2.4. Sınıflandırılmamış Serrated Adenom

Displazi içeren sesil serrated lezyon veya traditional serrated adenom olarak net şekilde sınıflandırılmayan bazı serrated displazik lezyonlar bu grupta incelenir (1).

1.2.3.3. Konvansiyonel Kolorektal Adenomlar

Konvasiyonel kolorektal adenomlar (adenomatöz polipler), premalign displastik intestinal epitelden meydana gelen, kolorektal kanserin köken aldığı benign lezyonlardır (1). Tek veya multiple görülebilirler. Birden fazla görülen polipler, polipozis sendromlarıyla ilişkili olabilirler (35, 36). Erkeklerde ve 50 yaşından sonra daha sık görülürler. Tüm kolon poliplerinin %60-70'ini oluşturmaktadırlar (36). İleoçekal valvden anorektal bileşkeye kadar tüm kolonda görülebilirler (1). Genç popülasyonda daha distal yerleşimli iken yaşlı popülasyonda proksimal kolonda daha sık görülürler (35, 50, 51). Adenomlar çoğunlukla asemptomatiktirler, ancak normalde farkedilmeyen eser miktarda görülen kanama sıklıdır. Bu nedenle kolorektal kanserlerde taramanın ilk basamağını gaytada gizli kan taranması oluşturur. Daha büyük lezyonlarda ise rektal kanama, ishal, kabızlık, demir eksikliği anemisi, kilo kaybı ve distal yerleşimli geniş lezyonlarda obstrüksiyon bulguları gibi bulgular görülmektedir. Adenomların polipektomi, mukozal rezeksiyon veya cerrahi ile total çıkarılması kolorektal kanser riskini düşürmektedir (1, 52).

Normal kolon mukozasından adenomlara dönüşüm aşamalarında APC, KRAS, SMAD4 ve KRAS gibi birçok yürütücü genlerdeki değişiklikler rol oynamaktadır. Bu genetik değişikliklerin en erken görüleni, APC fonksiyonlarını etkileyen WNT sinyal yolağındaki değişikliklerdir. Normal mukozaya göre artmış kök hücreler ve bu hücrelerin düzenindeki bozulmalar dikkati çekmektedir. Aberran kript odağına benzer olan tek kript displazisi bu aşamada görülen anormal epitel proliferasyonudur. Sonrasında küçük adenomların büyük adenomlara dönüşmesi başka KRAS mutasyonu, SMAD4 delesyonu, PTEN mutasyonu gibi moleküler değişikliklerin de eklenmesiyle görülür. 'DNA mismatch repair' genlerindeki defektler ve TP53 genindeki defektler ile birlikte kolorektal kansere dönüşüm

gerçekleşebilmektedir. Adenomun morfogenezisinde toplumlar arası farklar görülebilmektedir; örneğin Asya toplumlarında flat/deprese lezyonlar daha sık görülmektedir (1).

Adenomlar farklı özelliklerine göre alt gruplarda incelenmektedirler. Adenomlar makroskopik olarak pedinküle (saplı), sesil (sapsız), flat (düz) ve hatta deprese (yüzeyden çökük) görünümde olabilirler. Flat/deprese lezyonlar, saplı/sapsız polipoid lezyonlara göre daha az görülmekle birlikte bu lezyonların kansere dönüşüm riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (53, 54). Adenomlar boyutlarına göre de sınıflandırılırlar: Dimünitif polipler, küçük polipler ve büyük polipler. 1 mm ile 5 mm arasında görülen dimünitif polipler, endoskopide en sık saptanan poliplerdir ve bu poliplerin yarıya yakını adenomatöz polip olarak tanı almaktadır. Dimünitif poliplerde yüksek dereceli displazi görülme sıklığı ve dolayısıyla kolorektal kansere dönüşüm riski diğer poliplere göre daha düşüktür. 6 mm ile 9 mm boyutlarındaki polipler küçük polipler, 10 mm'den daha geniş polipler ise büyük polipler olarak sınıflandırılırlar. Bu poliplerde yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinoma dönüşme riski daha yüksektir (55, 56).

Adenomlar morfolojik olarak sahip oldukları villöz komponente göre üç alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar; tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenomdur. Yine ileri (advanced) adenom olarak morfolojik bir alt grup daha mevcuttur.

Adenomlar, sitolojik ve yapısal özelliklerine göre düşük veya yüksek dereceli displazili olarak ikiye ayrılmaktadır (1). Adenom tanısı için en az düşük dereceli displazi bulunmalıdır (35). Düşük dereceli displazide sitolojide içsi veya elonge nükleuslar, nükleer hiperkromazi, nükleer kalabalıklaşma ve psödostratifikasyon görülmektedir. Mitotik aktivitede artış ve hafif polarite kaybı izlenebilmektedir. Kriptler, normal kolona yakın morfolojide görülürken glandüler kalabalıklaşma, kribriformite veya kompleksite içermezler. Yüksek dereceli displazi ise artmış nükleer/sitoplazma oranı, belirgin nükleoller, polaritede belirgin kayıp ile karakterizedir. Düşük dereceli displaziden farklı olarak belirgin pleomorfizm, daha sık mitotik figürler ve atipik mitozlar yer almaktadır. Yapısal olarak ise glandüler

kalabalıklaşma, sıkışık glandlar, kribriformite-kompleksite ve intralüminal nekroz, yüksek dereceli displazide görülen özelliklerdendir (1, 57). Yüksek dereceli displazilerin metastaz yapmadığı kabul edilmektedir (4).

Adenomların yaklaşık %5 ila %10'u kolorektal kansere progrese olurlarken (6) kolorektal kanserlerin %70 ila %80'i konvansiyonel adenom yolağıyla gelişirler (7). Adenomların histolojik tipi, boyutu ve displazi derecesi ile adenomların prognozu ve kolorektal kansere dönüşüm riski ilişkilidir (51, 58, 59). Genel olarak yüksek derecede displaziye sahip olan büyük boyutta izlenen adenomlar daha yüksek malignite potansiyeli taşımaktadırlar. Polip boyutu kanser dönüşüm riskinde en önemli faktördür (4). Adenom boyutu arttıkça hem villöz komponent görülme sıklığı hem de malignite potansiyeli artmaktadır (36, 51, 60). Histolojik alt tipten bağımsız, 2 cm'den büyük adenomlarda karsinom riski %10–20, 1-2 cm boyutundaki adenomlarda karsinom riski %5 iken 1 cm'den küçük ve dimünitif adenomlarda kolorektal kansere dönüşüm çok daha nadir olarak bildirilmektedir (58). Bazı çalışmalarda 4 cm'den büyük poliplerin yaklaşık %40'lık kısmında polipte invaziv kanser odağı olduğu ortaya konmuştur. Villöz adenomlarda invaziv kanser odağı tübüler adenomdan daha çok görülmesine rağmen, villöz yapı tek başına kanser riskini artıran bir parametre değildir (4).

Adenomlar; endokrin hücreler, paneth hücreleri, skuamöz diferansiasyon, osseoz metaplazi, melanositik metaplazi ve berrak hücre değişikliği gibi farklı histolojik özellikler içerebilirler (1, 35).

Adenomlarda, peristaltizm ve prolaps nedeniyle travmaya uğraması sonucu olarak ve sıklıkla hemoraji, hemosiderin veya ekstraselüler müsin aracılığıyla, epitelin submukozaya hatalı şekilde taşınımı psödoinvazyon olarak adlandırılmaktadır. Bu durum invazyonu taklit edebileceğinden tanısal zorluklara yol açabilmektedir (1, 61). Özellikle de yüksek dereceli displazili epitelin hatalı yer değiştirdiği durumlarda ve yine rüptüre bağlı inflamatuvar yanıt sonucu görülen stromal değişikliklerin izlendiği durumlarda, psödoinvazyonu erken evre kolorektal kanserden ayırmak oldukça güçtür (1, 62). Bu tür vakalarda birden fazla patoloğun görüşüne ihtiyaç duyulmaktadır (1). Psödoinvazyon gösteren adenomlar çoğunlukla

sigmoid kolon yerleşimli iken rektumda nadir olarak görülürler (62). Sigmoid kolonda lümenin daha dar olması, peristaltizmin daha belirgin olması ve kas tabakasının hipertrofik olması nedeniyle sigmoid kolon, en fazla travmaya maruz kalan kolon segmentidir. Bu nedenle psödoinvazyonun burada sık görülmesi bu lezyonların travma sonucu olduğu tezini desteklemektedir (63). Psödoinvazyon varlığını destekleyici özellik olarak bazı kriterler bulunmaktadır. Submukozada normal kolon epiteli ile adenomatöz glandların birlikte saptanması, atipik glandların aksine lobüler kontüre sahip yuvarlak glandların olması, fibrotik stromadaki hemosiderin varlığı, yer değiştirmiş adenomatöz glandlara lamina proprianın eşlik etmesi ve invaziv karsinomdaki dezmoplastik yanıtın olmaması gibi özellikler psödoinvazyonun özelliklerindendir (35, 63). Lamina proprianın eşlik etmediği izole glandlar, tek hücre infiltrasyonu, vasküler invazyon ve kötü diferansiyasyon ise adenokarsinomu destekleyen özelliklerdir (62, 63).

1.2.3.3.1. Tübüler Adenom

Tübüler adenom, %25'ten az villöz komponent içeren adenomatöz poliplerdir (1). Çoğunlukla 1 cm'den küçük boyutta ve küçük, yuvarlak glandlardan oluşan poliplerdir (4). Adenomların %80'den fazlası bu grupta bulunmaktadır (57, 64). Tüm kolon boyunca görülmekte olup yaklaşık %40'ı sağ kolon, %40'ı sol kolon, %20'si ise rektum yerleşimlidir (36, 59). TA'lar VA'lara göre daha az sıklıkta yüksek dereceli displazi içermektedirler. TA'ların yaklaşık %1'inde yüksek dereceli displazi saptanmıştır (58, 65).

1.2.3.3.2. Tübülovillöz Adenom

Tübülovillöz adenomlar adından anlaşıldığı üzere hem villöz hem tübüler yapılar içeren adenomatöz poliplerdir. Villöz komponent, polibin %25 ila %75'ini oluşturuyorsa TVA adını almaktadır (1, 43). Genellikle 1-2 cm arasında lezyonlar olup %30'luk kısmı 2 cm'den büyüktür. TA'ya göre daha sık yüksek dereceli displazi görülür (65, 66).

1.2.3.3.3. Villöz Adenom

Villöz adenomlar, %75'ten fazla villöz yapı içeren adenomatöz poliplerdir (1, 57). Villöz yapılar normal kolon mukoza kalınlığının en az iki katı uzunluğunda, lümene doğru uzanan parmaklı çıkıntılar olarak tanımlanmaktadır (6). VA'lar çoğunlukla 2 cm'den büyük lezyonlar olup rektosigmoid bölgede daha çok görülme eğilimindedirler. Sesil, pedinküle, lobüle görünümde olabilirler (64). TA'lara göre daha sık yüksek dereceli displazi görülür ve tanı anında invaziv kanser odağı saptanma ihtimali daha yüksektir (4, 65).

1.2.3.3.4. Advanced Adenom

Advanced adenom, tarama programlarında uluslararası karşılaştırma yapabilmek için kullanılan bir tanı terimidir. 1 cm'den büyük, tübülovillöz veya villöz yapıda, high grade displazi veya intramukozal karsinom içeren tüm adenomatöz poliplerdir. Bu lezyonlar, artmış senkron ve metakron adenom riski ile ilişkilidir (1). Diğer adenomatöz poliplerin kolorektal kansere progresyon hızı yıllık yaklaşık %0,25 iken advanced adenomun progresyon hızı yıllık %1'dir (6).

1.2.3.4. Diğer Polipler

1.2.3.4.1. Hamartomatöz Polip

Hamartomatöz polipler sporadik olarak veya genetik sendromların komponenti olarak oluşabilmektedir. Polibin geliştiği lokalizasyonda görülen matür hücrelerin dezorganize ve tümör benzeri büyüme göstermesi ile meydana gelen lezyonlardır. Jüvenil polipler ve Peutz – Jeghers Polipleri hamartomatöz poliplerdir (4).

Jüvenil (retansiyon) polipler, en sık görülen hamartomatöz polipler olup reaktif değişiklikler gösteren küboidal-kolumnar epitel ile döşeli bezlerden oluşan poliplerdir. Büyük bir kısmı 5 yaş öncesi görülmektedir. Çoğunlukla rektumda yerleşiktirler. Düzgün yüzeyli, yuvarlak bir polip şeklinde olup inflame, ödemli, granülasyon dokusu ile çevrili müsin içeren, kistik dilate bezler bulunduran stromaya sahiptirler. Sıklıkla büyük (1-3 cm) ve tektirler. Sap içermektedirler. Kanama veya

intusepsiyona bağı intestinal obstruksiyona neden olabilirler. Sporadik juvenil polipte nadiren displazi izlenebileceğı gibi çok daha nadir şekilde karsinom odağı da izlenebilir. Tedavisi endoskopik rezeksiyondur (4, 67).

Peutz – Jeghers Polipleri, Peutz – Jeghers Sendromu’nun bir komponenti olarak görölürler. En sık ince bağırsakta görölürken, kolonda görülen polipler de benzer mikroskopik özelliklere sahiptirler. Muskularis mukoza kaynaklı düz kaslar ile çevrili dezorganize glandlar ile karakterize olup selüler atipi içermezler. Bu poliplerin malignite potansiyeli taşımadıkları düşünölmektedir (4, 36, 68).

1.2.3.4.2. İnflamatuvar Polip (Psödopolip)

İnflamatuvar polip, epitelyal ve stromal komponent yanı sıra inflamatuvar hücreleri içeren mukozanın intraluminal projeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kronik iskemi gibi durumlarla ilişkili olabilen inflamatuvar psödopolip alt tipi mevcuttur. Ayrıca soliter rektal ülser sendromunda görölebilen prolaps tipi inflamatuvar polipler de bu grupta yer almaktadır (5).

1.2.4. Genetik Faktörler ve Herediter Sendromlar

Genetik yatkınlık, mutasyonların tipine bağı olarak kolorektal kanserler için en önemli risk faktörlerindendir (1). Ailesel kolorektal karsinomların çok sayıda tipinin tanımlanması, tümörle ilişkili genetik değışimlerin keşfine yol açmıştır (36).

Kolorektal kanserler kalıtsal, ailesel ve sporadik şekillerde karşımıza çıkmaktadır (1, 21). KRK’ların yaklaşık %60 kadarı risk faktörü görölmeyen kişilerde ortaya çıkan sporadik kanserlerken, %30-40 kadarı ailesel geğış göstermektedir. Bunların da ancak küçük bir kısmı bilinen herediter sendromlarla ortaya çıkmaktadır. Kolorektal kanserlerin %5-6’lık kısmı herediter mutasyonlu kolorektal predispoze sendromlar ile ilişkilidir. Bu sendromlar haricinde de pozitif aile öyküsü olanlarda ve birinci derece akrabalarında kolorektal karsinom veya polip öyküsü olan kişilerde ailesel geğış görölebilmektedir (6, 43, 69). Birinci dereceden yakın akrabasında KRK bulunan kişilerde KRK gelişme olasılığı normal

populasyona göre iki kat artmakta olup bu birinci derece akraba elli yaş altında ise risk üç katına çıkmaktadır.

Yüksek riskli genetik hastalıklar, morfolojik olarak polip sayısına göre çok sayıda poliple karakterize sendromlar ve az sayıda polip içeren/nonpolipozis sendromlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu hastalıkların çoğu otozomal dominant geçiş gösterir (43).

1.2.4.1. Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu)

Lynch sendromu, ailesel kolorektal kanser sendromlarının prototipidir (35, 36). MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 gibi DNA gen tamir mekanizmalarındaki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, KRK'lerin %2-5'ini oluşturan ve otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur. Gelişen tümörler proksimal kolon yerleşimli olma eğilimindedirler. LS'li hastalar, KRK yanı sıra karaciğer, mesane, mide, böbrek, beyin, endometrium ve üriner sistem gibi birçok organda artmış malignite riskine sahiptirler (1, 36, 70). LS'li hastalarda hayatları boyunca KRK gelişme riski %50 ila 80 olduğu öne sürülürken bu hastalarda KRK daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (71). LS'li hastalarda genellikle ek predispozan faktörler olmaksızın az sayıda adenom gelişmektedir (1).

Lynch ile ilişkili KRK'ların çoğu kötü diferansiye (solid veya medüller patern) olup histolojik olarak daha sık müsinöz ve taşlı yüzük hücreli özellik gösterirler. Tümör tomurcuklanmasının bulunması, 'dirty' nekroz içermemesi, tümörü infiltre eden lenfositler, Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyon bu hastalıkla ilişkili KRK'ların özelliklerindendir (36, 72). Bu özellikler ayrıca mikrosatellit instabilite gösteren sporadik kanserlerde de görülmektedir (1).

1.2.4.2. Familial Adenomatöz Polipozis

FAP, kolorektumda 100'den fazla adenomatöz polip gelişimi ile karakterize, patojenik APC mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant geçişli, ikinci sıklıkta görülen hereditör KRK sendromudur. Bu hastalarda kolon dışı

gastrointestinal polipler ve kanserler de gelişebilmektedir. Ayrıca desmoid tümörler, papiller tiroid kanseri, hepatobiliyer tümörler, hepatoblastom ve adrenokortikal tümörlerin gelişme riskinde artış saptanmıştır. KRK'ların %1'den azını oluşturmaktadırlar (1, 71). 5q22 kromozomunda APC mutasyonunun germline mutasyonu bu sendroma neden olurken APC genindeki mutasyon yerine göre adenom sayısı ve kanser riski değişiklik göstermektedir. Yaklaşık %20 FAP vakasında bilinen aile öyküsü bulunmamaktadır.

Histopatolojik olarak sporadik adenomlara benzer şekilde tübüler, tübülovillöz, villöz tiplerde adenomlar görülebilir. Ayrıca farklı displazi derecelerinde veya farklı boyutlarda olabilirler (1). Profilaktik kolektomi yapılmayan hastaların tamamında KRK gelişir. Sendrom bulunmayan hastalara göre bu hastalarda 20 yıl daha erken olarak, yaklaşık üçüncü dekatın başında KRK geliştiğinden 20-25 yaşlarında profilaktik kolektomi önerilmektedir (72).

“Attenuated” familial adenomatöz polipozis (AFAP) ise, FAP'ın bir alt grubu olarak tanımlanan klasik FAP olgularına kıyasla daha hafif belirtilere sahip olan sendromdur. AFAP'ta genellikle 20 ila 100 arasında adenom görülür. FAP'tan farklı olarak yaşam boyu KRK riski daha düşük (%80) ve KRK başlangıç yaşı daha geçtir (Ortalama 56 yaş) (1). AFAP hastalarının yaklaşık %10'unda APC mutasyonu ve %7'sinde MUTYH geninde bir mutasyon olduğu gösterilmiştir (73).

1.2.4.3. Serrated Polipozis

Serrated polipozis, etiyolojisi net olarak bilinmeyen kalın bağırsakta çok sayıda serrated polip ve artmış KRK riski ile karakterize sendromdur. Tanı koymak için 2 farklı kriter grubu bulunmaktadır. Rektumun proksimaline kadar olan segmentte en az 5 serrated lezyon/polip bulunması, tamamının boyutunun en az 5 mm olması ve en az 2 tanesinin boyutunun da 1 cm'den büyük olması tanı için ilk kriter grubudur. Kolorektum boyunca 20'den fazla serrated polip/lezyon bulunması ve bunlardan en az 5'inin rektum proksimaline kadar yerleşik olması ise ikinci kriter grubudur.

Çoğunlukla 50-60 yaş civarı tanı konulmaktadır. Serrated polipozis hastalarının yaklaşık 1/3'ünün birinci derece akrabalarında KRK saptanmışken, %5'inin ise birinci derece akrabalarında yine serrated polipozis tespit edilmiştir. Serrated polipozisli hastaların birinci derece akrabalarında normal popülasyona göre 5 kat fazla KRK insidansı gösterilmiştir. Bu hastalığın sigara kullanımı ve yüksek vücut kitle indeksi gibi çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (1).

1.2.4.4. Juvenil Polipozis Sendromu

Çoğunlukla kolorektumda yerleşik çok sayıda juvenil polip ile karakterize otozomal dominant geçişli herediter KRK sendromlarından biridir. Bu hastalarda polipler sıklıkla yaşamın ilk ve ikinci dekadında gelişir. Polip sayısının ise birkaç adet ile yüzlerce olabileceği gösterilmiştir (72). Juvenil polipozis sendromu bulunan hastalarda, 34 kat artmış KRK riski mevcuttur. 60'lı yaşlarda kümülatif KRK riski %39-68'dir. Ortalama kanser tanı yaşı ise 44'tür. Kolorektumda 3-5'ten fazla juvenil polip bulunması veya gastrointestinal sistem boyunca juvenil poliplerin bulunması veya aile hikâyesi ile beraber herhangi bir sayıda juvenil polip bulunması tanısal kriterlerdendir (1, 72, 74, 75).

Küçük juvenil poliplerin, sporadik olanlardan ayrılması güçtür. Bunlar ödematöz stroma, inflamatuvar hücreler ve reaktif epitel içeren dilate glandlardan oluşmaktadırlar. Atipik varyasyonlarda ise stromaya göre epitel oranı artmıştır ve ayrıca glandlar daha dallanmış görünümde olup daha az kistik boşluklar içerirler. Bu hastalarda anormal stromal çevre nedeniyle polipte oluşan neoplastik adenomatöz epitelin KRK'ya neden olabileceği ifade edilmektedir (1, 75).

1.2.4.5. Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), gastrointestinal hamartomatöz polipler yanı sıra mukokutanöz pigmentasyona neden olan otozomal dominant geçişli, kanser ve polip predispozan bir hastalıktır. 3 veya daha fazla Peutz-Jeghers polibi bulunması veya aile hikâyesi ile beraber herhangi bir sayıda polip varlığı veya aile hikâyesi ile beraber mukokutanöz pigmentasyon görülmesi veya mukokutanöz pigmentasyon ile beraber herhangi bir sayıda polibin varlığı sendrom tanısı için gerekli olan

kriterlerdir. Hastaların %95'inin ince bağırsağında polip görülürken %25'inde mide ve kolonda polip mevcuttur. Ayrıca daha nadir olarak safra kesesinde, solunum ve idrar yolunda da hamartomatöz polipler görülebilmektedir. Bu sendroma sahip hastaların büyük bir çoğunluğunda 19. kromozom üzerinde bulunan STK11/LKB1 geninde “germline” mutasyon varlığı bildirilmektedir (72). PJS'si bulunan hastalarda 65-70 yaşında, herhangi bir bölgede kanser gelişme riski %81 iken %39 oranında KRK gelişme riskinin bulunduğu bildirilmektedir (1, 43).

1.2.4.6. Cowden Sendromu

Cowden sendromu, üç germ yaprağından gelişen organlardaki multipl hamartomlar ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren kanser predispozan bir sendromdur. Meme, tiroid, endometriyal, kolorektal, renal karsinom ve melanom sıklığı artmıştır. Fasiyal trikilemmoma, akral keratoz, papillomatöz papül gibi mukokutanöz lezyonlar, gastrointestinal polipozis ve megalosefali gibi bulgular bu sendromda görülen bulgulardandır. Vakaların büyük bir kısmında PTEN geninde germline mutasyon izlenmektedir (1, 43).

1.2.4.7. Muir-Torre Sendromu

İç organ tümörleri ile beraber sebace adenom, sebaceom ve sebace karsinom gibi sebace bez kaynaklı deri tümörlerinin gelişimine neden olan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Lynch sendromu ile benzerlik gösterirler. KRK riski artmıştır. Kolon kanseri erken yaşta gelişir. Sağ taraf kolon kanseri daha sık görülür ve sporadik kolon kanserinden daha iyi prognoza sahiptirler (1, 35).

1.2.4.8. Gardner Sendromu

Kalın bağırsakta adenomatöz poliplerle birlikte, kafatası ve mandibulada birden fazla osteomlar, deride keratinöz kistler ve fibromatozis gibi yumuşak doku neoplazileri ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Kalın bağırsak karsinomu gelişim potansiyeli, ailesel polipozis kadar yüksektir (4, 36).

1.2.4.9. Turcot Sendromu

Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte santral sinir sistemi tümörleri ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. APC mutasyonu ve mikrosatellit instabilite görülebilir. APC mutasyonu mevcutsa FAP'a benzer klinik ile beraber genellikle medülloblastom görülürken, mismatch tamir gen defekti mevcutsa Lynch Sendromu'na benzer klinik ile birlikte genellikle glioblastom gelişmektedir (76).

1.2.4.10. Diğer Adenomatöz Polipozis Sendromları

Multipl adenomatöz poliplere ve farklı oranlarda KRK riskinde artışa neden olan daha nadir görülen heterojen herediter sendrom grubudur. MUTYH ilişkili polipozis, NTHL-1 ilişkili polipozis, Herediter mikst polipozis sendromu, AXIN2 ilişkili polipozis gibi sendromlar bu grupta yer almaktadır (1).

1.2.5. Kolorektal Karsinogenez

Kolorektal karsinogenezle ilgili çalışmalar kanser oluşumunun mekanizmaları hakkında önemli bilgiler edinilmesini sağlamıştır. Moleküler değişikliklerin kombinasyonları, kolon adenokarsinomunun heterojen bir hastalık olmasına yol açmıştır (4). Bu tümörler genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi ile ortaya çıkmaktadır (7). KRK'ların çoğu klasik adenom-karsinom sekansı (Şekil 3) ile gelişmekteyken geriye kalanlar hipermutant veya ultramutant yolaklar aracılığıyla oluşmaktadır (1). KRK gelişiminde kromozomal instabilite yolak, mikrosatellit instabilite yolak ve CpG adacık hipermetilasyon fenotipi (epigenetik yolak) gibi patolojik yolaklar bildirilmiştir: (35)

Kromozomal instabilite yolağı, ilk olarak adenom-karsinom sekansı olarak tanımlanan ve amplifikasyon, delesyon, insersiyon, anöploidide veya heterozigosite kaybının neden olduğu somatik kopya sayısı değişikliklerini içeren kromozom anormallikleri ile karakterizedir. Bu yolakta; 17p, 18q, 18p ve 22q kromozomlarında allel kaybı; RAS onkogen mutasyonu, APC, p53, SMAD4 tümör baskılayıcı genlerinde mutasyonlar gibi değişiklikler izlenirken sporadik KRK'lerin %65-70'i bu

yolaktan gelişir (35, 53). KRK'da APC mutasyonu %90, RAS mutasyonu %50, TP53 mutasyonu %70 ve 18q allel kaybı %80 oranında görülür (43).

APC geni, 5q21-22'de yerleşik tümör baskılayıcı bir gendir (77). Adenom gelişimi için genetik veya epigenetik olarak her iki kopyasının da fonksiyonel olarak inaktive olması gerektiği ifade edilmektedir (4). Beta-kateninin sitoplazmik stabilitesinde WNT sinyal yolu önemli bir yer tutmaktadır. WNT sinyali yokluğunda beta-katenin APC proteininin de olduğu farklı proteinlerden oluşan bir komplekse bağlanır ve fosforillenerek yıkıma uğrar. APC mutasyonlarında WNT sinyal yolu aktive olmaktadır (78, 79). APC, WNT sinyal yolunun bir komponenti olan beta-kateninin negatif regülatörüdür. Normalde APC proteini, beta-katenine bağlanarak yıkımını sağlarken mutasyona uğraması sonucu beta-katenin birikime uğrar ve nükleusa geçerek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), MYC ve Siklin D1 gibi hücre proliferasyonunu sağlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Bu olayları, yine apoptozu engelleyen ve proliferasyona neden olan KRAS mutasyonunun aktivasyonu izler. APC mutasyonu kanser gelişiminin erken aşamalarında meydana gelmektedir (4). Bazı çalışmalarda displastik aberran kript odaklarının %5'inde, sporadik adenomların %30-70'inde ve sporadik KRK'ların %72'sinde somatik APC mutasyonları bildirilmiştir (80).

KRAS protoonkogeni normal hücre büyümesinde, farklılaşmasında ve apoptozda görev almaktadır (35). KRAS mutasyonu adenom ve KRK'ların yaklaşık %40'ında mevcuttur. 12. kromozomun kısa kolunda yerleşik olan bu genin ürünü proteinler, G proteini aracılığıyla mitojenik sinyallerin hücre yüzeyindeki epidermal büyüme faktörü reseptöründen (EGFR) hücre nükleusuna aktarılmasını sağlar (81, 82). Mutasyon sonucu KRAS protoonkogeni aktif hale gelir ve GTPaz'ın enzimatik aktivitesini azaltarak GTP ile bağlı bulunan proteinin bu komplekste aktif olarak kalmasını sağlar. Bu şekilde RAS-RAF-MEK-ERK proliferatif sinyal yolağıyla sürekli sinyal gönderilerek hücrenin sürekli sıklusa girmesi sağlanır. KRAS ayrıca PI3K apoptoz baskılayıcı yolağı destekleyerek de hücre proliferasyonuna yol açar (1). PIK3CA ve PTEN genlerindeki mutasyonlar da PI3K apoptoz baskılayıcı yolağın aktivasyonuna yol açarak proliferasyonu sağlarlar.

KRAS mutasyonu, tek başına malign transformasyon için yeterli değildir. APC mutasyonundan sonra KRAS mutasyonunun meydana geldiğinin belirlenmesi durumunda, displastik lezyonun genellikle karsinoma ilerlemiş olduğu anlaşılmaktadır (83). EGFR sinyal yolağındaki rolü nedeniyle, anti-EGFR tedavi yanıtını öngörmeye de KRAS mutasyon analizi kullanılabilmektedir (82, 84).

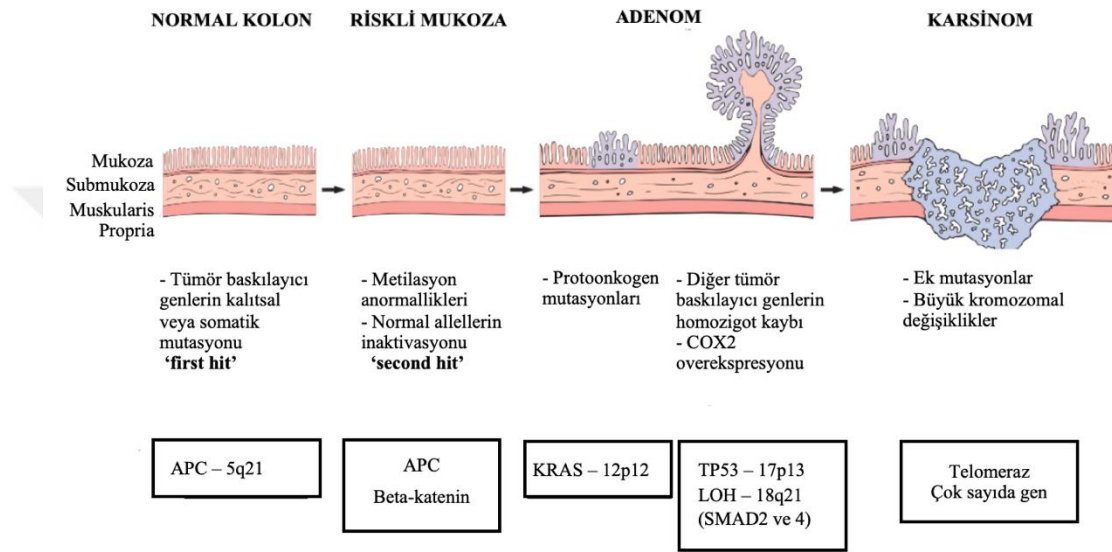
P53 proteinini kodlayan TP53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda lokalize olup tümör baskılayıcı gen olarak görev yapmaktadır (35). Kanserin %60'ında bu mutasyon mevcut olup adenom-karsinom dönüşümünün daha geç evrelerinde ortaya çıkarlar. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili kanserlerde ise daha erken evrelerde görülebilmektedir (1).

DNA metabolizması, apoptoz, hücre siklus kontrolü, anjiyogenezis, immün cevap, hücre farklılaşması ve migrasyon ile ilgili yüzlerce genin transkripsiyonunu kontrol eden TP53 geni genomun ana düzenleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır. TP53 geni, hücre stres ve DNA hasarı durumlarında p21 proteini sayesinde hücre siklusunu G1'den S fazına geçişte durdurarak ve onarım genlerinin transkripsiyonunu da artırarak öncelikle onarımı sağlamaya çalışır. DNA hasarının onarılamayacak düzeyde şiddetli olduğu durumlarda ise proteinler aracılığıyla apoptozu indükleyerek hücre ölümünü sağlar (1, 85, 86).

TP53 mutasyonlarının tek başına kanseri başlatmaya yeterli olmadığı öne sürülmektedir. KRK'ların büyük çoğunluğunda tek allelde mutasyon izlenir. TP53 heterozigositesindeki kayıp KRK'nın ileri evrelerinde izlenir. Bu kayıp adenomların %10'dan azında izlenirken, KRK'nın %31-78'inde görülür. Bu bilgiler TP53 mutasyonu içeren kanserlerin daha agresif davranış sergileyebileceğini göstermektedir. 17p kromozomunda allelik delesyonu olan kanserler daha kötü seyretme eğilimindedir ve daha yüksek metastaz riski barındırmaktadır. P53 pozitif tümörü olan hastalarda daha ileri evre hastalık ve daha yüksek oranda lenf düğümü ve karaciğer metastazı izlenmektedir (35).

KRK'larda 18.kromozomun uzun kolunun allelik kaybı (delesyon) yaygın bir şekilde görülmektedir (87). Bu bölgede, tümör baskılayıcı genler olarak bilinen DCC, SMAD2 ve SMAD4 genleri bulunmaktadır (88, 89). DCC mutasyonları

kolorektal kansinomların progresyonu, invazyonu ve metastazında rol almaktadır. SMAD4 mutasyonu ise TGF-beta inhibitör yolak sinyalini düşürerek karsinogenezde rol oynamaktadır (1). SMAD4 mutasyonları, KRK'ların yaklaşık %60'ında görülürken kanserin geç döneminde inaktivasyona uğradığı düşünülmektedir (1, 35). SMAD4 geninin ayrıca meme, özofagus, mide, prostat gibi diğer organ kanserlerinde de değişen oranlarda mutasyona uğradığı gösterilmiştir (90, 91).



Şekil 3: Adenom-karsinom dönüşümünde görülen morfolojik ve moleküler değişiklikler (4).

Mikrosatellit instabilite yolağı (MSI); kısa tekrarlayan nükleotid dizilerinin (mikrosatellit) insersiyon ya da delesyonlarıyla uzunluklarının değişmesi sonucu olarak mikrosatellit bölgelerinde ortaya çıkan kararsızlık durumu olarak tanımlanmıştır (92). MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 gibi DNA yanlış eşleşme onarım genlerindeki mutasyonlar, bu kararsızlığa neden olmaktadır. Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde ve Lynch sendromlu hastaların ise hemen tamamında MSI yolağı bulunmaktadır (35, 43).

DNA mikrosatellitleri; 1 ila 5 baz çifti arasında, birden fazla tekrarlanma şeklindeki ardışık dizilerdir (93). Mikrosatellitler insan genomları arasında serpiştirilmiş olarak bulunmakta olup DNA replikasyonu sırasında hatalara neden olabilmektedir (81). Yanlış eşleşme onarım sistemi, dizilerde DNA polimerazın

düzeltilmediği insersiyon, delesyon gibi hataları tanıyarak replikasyondan önce DNA eksizyon onarımını gerçekleştirmektedir. Mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar sonucu, yanlış eşleşmeye sahip DNA doğru şekilde onarılamaz ve mikrosatellit hataları birikim gösterir (81, 93). Bu hataların sıklığı belirgin olarak arttığında MSI terimi kullanılır. MSI gösteren tümörler, gösterdikleri hata düzeyine göre, düşük ve yüksek düzeyde kararsız (sırasıyla MSI-L, MSI-H) olarak isimlendirilirler (81).

Morfolojik olarak; kötü diferansiasyon, medüller karsinom ya da müsinöz karsinom morfolojisi, tümörün infiltratif sınır yerine ekspansif büyüme sınırı göstermesi, tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı ve ayrıca Crohn Hastalığı benzeri lenfoid foliküllerden oluşan iltihabi yanıt, tümörde MSI ihtimalini düşündürmektedir (92).

BRAF-wildtip MSI tümörler, diğer sporadik tümörlere göre daha iyi prognoza sahipken bu hastalarda flurourasil temelli kemoterapilere düşük yanıt alınmaktadır. Bu tümörlerin bir diğer önemi ise konvansiyonel kemoterapiye yanıtızsız hastalarda PDL1 inhibitörlerine önemli şekilde yanıt vermeleridir (1).

CpG adacık hipermetilasyon fenotipi (epigenetik yolak) mekanizmasında mismatch tamir genlerinde mutasyon olmamasına rağmen mikrosatellit instabil KRK gelişimi söz konusudur. Bu tümörlerde, MLH1 geninin promoter bölgesinin epigenetik olarak hipermetilasyona uğraması sonucu MLH1 ekspresyonunda ve tamir mekanizmasında azalma meydana gelmektedir (4). Genlerin promoter bölgelerinde yer alan CpG dinükleotid bölgeleri normalde metile olmamıştır. Hipermetilasyona uğradıklarında özellikle tümör baskılayıcı genlerde inaktivasyona yol açarlar (94, 95). CpG adacık hipermetilasyon fenotipi gösteren tümörler; daha ileri yaş, az diferansiasyon, wild tip TP53, MSI, BRAF mutasyonları ile ilişkili olup, bu tümörler daha çok serrated yolak ile oluşmaktadırlar (96).

1.2.6. Lokalizasyon

Pratikte KRK'lar lokalizasyonlarına göre sağ kolon, sol kolon ve rektum olarak üç gruba ayrılmaktadırlar. KRK'ların çoğunluğu sol kolon ve rektum yerleşimli olup endoskopi gibi tarama testlerinin artması nedeniyle sol kolon

tümörlerinin insidansında azalma izlenmektedir (1). KRK'larda lokalizasyon; yaş, çevresel ve genetik faktörler, cinsiyet ve ırksal farklılıklara göre değişkenlik göstermektedir (35). Sağ kolon yerleşimli tümörlerin, sol kolon ve rektal yerleşimli tümörlere göre daha ileri evre ve kötü diferansiasyon ile ilişkili olduğu ayrıca daha ileri yaş hastalarda görüldüğü belirtilmektedir (97).

1.2.7. Klinik Bulgular

KRK'lı hastaların bir kısmı asemptomatik olup, artan tarama programları nedeniyle asemptomatik hastaların sayısı artmaktadır. En sık görülen semptomlar ise kanama, anemi, karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarındaki dirençli değişikliklerdir (1). Ayrıca sol kolonda sağ kolona göre daha sık görülen obstrüksiyon ve bunun sonucu oluşabilecek perforasyonlar da hastaların başvuru nedenlerinden olabilmektedir (20, 36). Endoskopik yöntemler en sık tanı ve tedavi yöntemi iken ayrıca manyetik rezonans görüntüleme, transrektal ultrasonografi, sintigrafi ve pozitron emisyon tomografi gibi görüntüleme yöntemleri bölgesel yayılım, uzak metastaz ve KRK evresinin belirlenmesinde kullanılan araçlardandır (43).

1.2.8. Makroskopi

KRK'lar farklı makroskopik görünümde olabilirler. En sık görüleni kolonu çepeçevre saran ortasında ülserin izlendiği yuvarlak şeklindeki tümörlerdir (1). Ülseroinfiltratif tipte, nekrotik bir taban ve etrafında kabarıklık bir kenardan oluşan görünüm mevcuttur. Yüzeyden biraz kabarıktır ve santral ülserasyon alanı bulunur. Daha çok sol kolonda izlenir. Bu tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok, denovo geliştikleri düşünülür. Polipoid tipte ise tümörler, lümeneye doğru genellikle karnabahar şeklinde büyüme gösteren, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan kitleler şeklinde olup; daha çok sağ kolonda yerleşirler. Genellikle intestinal obstrüksiyon yapmazlar; ancak sıklıkla kanamaya neden olurlar. Annüler tipte, tümör bağırsak duvarını çepeçevre sarar. Bu nedenle intestinal obstrüksiyona neden olabilir. İnen kolon ve sigmoid kolonda daha sık görülürler (4, 36).

1.2.9. Histopatoloji

Kolorektal kanserler, en sık görülen gastrointestinal kanserlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son sindirim sistemi tümörlerinin sınıflamasında kolorektumun malign epitelyal tümörleri; Adenokarsinom, Nöroendokrin Tümörler, Nöroendokrin Karsinomlar ve Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazmlar (MiNEN) ana başlıkları altında incelenmektedir (Tablo 2). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün sindirim sisteminin mezenkimal tümörleri ana başlığı altında incelenen Gastrointestinal stromal tümör (GİST), İnflamatuvar myofibroblastik tümörler, Lipom, Leiomyom, Leiomyosarkom, Hemanjiyom, Kaposi sarkomu, Lenfanjiyom, Perinöroma, PEComa gibi mezenkimal tümörler de kolorektumda daha nadir de olsa görülebilen hastalıklardandır. Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu (yaklaşık %90) adenokarsinomlardır (1).

Tablo 2: Kolorektal malign epitelyal tümörler 'DSÖ Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması (2019)' (1).

Malign epitelyal tümörler
Adenokarsinom, NOS
Serrated adenokarsinom
Adenom benzeri adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Zayıf koheziv karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Medüller karsinom
Adenoskuamöz karsinom
İndiferansiye karsinom, NOS
Sarkomatoid komponentli karsinom
Nöroendokrin tümör, NOS
Nöroendokrin tümör, grade 1
Nöroendokrin tümör, grade 2
Nöroendokrin tümör, grade 3
L-hücreli tümör
Glukagon benzeri peptit üreten tümör
PP/PYY üreten tümör
Enterokromaffin hücreli karsinoid
Serotonin üreten tümör
Nöroendokrin karsinom, NOS
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazm (MiNEN)

1.2.9.1. Adenokarsinom

Kolon adenokarsinomları, genel olarak glandüler ve müsinöz diferensiasyon gösteren, kalın bağırsağın malign epitelyal tümörü olarak tanımlanabilirler. Displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekillerdeki yapısal olarak anormal glandların muskularis mukozadan submukozaya invazyonu ile karakterizedirler (1). Bunun yanında stromada görülebilen inflamatuvar ve/veya dezmoplastik değişiklikler de adenokarsinomların özelliklerindendir (70). En sık olarak, farklı miktarlarda müsin içeren iyi diferansiye ile orta derecede diferansiye adenokarsinomlar izlenirler (35, 36). Adenokarsinomların genelde %75'i iyi sınırlı iken %25'i düzensiz sınır oluşturan infiltratif tipte görülür (35).

Tümör hücreleri kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek görülen nöroendokrin hücreler ve çok nadir olarak görülen Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Genellikle çevre normal mukozaya göre daha uzun kolumnar hücrelerden oluşmuş düzensiz gland yapıları görülmektedir. Yüzeyde villöz ve papiller morfoloji görülebileceği gibi (36) özellikle iyi diferansiye karsinomlarda bez içerisine doğru papiller girintiler de görülebilir. Erken invaziv adenokarsinomlar daha güçlü bir dezmoplastik cevap oluşturur. Minimal invaziv kanser tanısında bu özellik yardımcı olabilmektedir. Bazı tümörler ise bağırsak duvarını tutmalarına rağmen dezmoplastik cevap oluşturmaz. Tümörlerde hiç müsin görülmeyebileceği gibi müsinöz karsinom dedirtecek kadar yoğun da müsin bulunabilir (35).

Adenokarsinomun histopatolojik kriterlerini taşıyan, mukozaya sınırlı ya da lamina propriayı dolduran ancak submukozaya ilerlemeyen lezyonların metastaz yapma kapasitesi yok olarak kabul edilir. Çünkü mukozaya sınırlı lenfatik olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle yüksek dereceli displazi veya intramukozal karsinom lezyonlarının tam olarak çıkarılması küratiftir ve ek cerrahiyi gerektirmez (43).

Adenokarsinomların büyük bir çoğunluğu, herhangi bir spesifik alt tip içermeyen Adenokarsinom, NOS olarak tanı almaktadır. Ayrıca spesifik klinik ve moleküler özellikler barındıran birçok adenokarsinom histolojik alt tipi de tanımlanmıştır (1).

1.2.9.1.1. Müsinöz Adenokarsinom

En sık görülen adenokarsinom histolojik alt tipi olup prevalansı %5 ila %20 arasında değişmektedir. Taşlı yüzük hücreleri ile birlikte küme halinde veya tek tek dağılmış malign epitel hücreleri içeren ekstraselüler müsin gölcükleri ile karakterizedir. Eğer bu müsin gölcükleri tümörün %50'sinden daha büyük kısmını oluşturuyorsa müsinöz adenokarsinom tanısı alırken, bu müsin gölcükleri %50'den az ise müsinöz komponentli adenokarsinom olarak tanı almaktadırlar (1). Bu tümörler kadınlarda, gençlerde ve LS'li bireylerde daha sık görülürken, tanı anında daha ileri evrededirler. Ayrıca daha çok sağ kolon yerleşimli olma eğilimindedirler (7). Müsinöz adenokarsinomların %31'inde rezidüel adenom tespit edilmiştir (98).

Adenokarsinom, NOS'a göre müsinöz adenokarsinomlu vakalar daha çok MSI'dırlar (1). Bu nedenle bu tümörler daha düşük derecelidir. Ayrıca bu tümörler TP53 geninde daha az nokta mutasyonlar içermektedirler (7). Bu hastalarda MSI, bağımsız bir prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir. Bu vakalarda da tümörün derecelendirmesi epitelyal matürasyon ve gland formasyonuna göre yapılmaktadır (1).

Müsinöz adenokarsinomlarda prognoz ve sağ kalım konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalar bu hastalarda daha kötü prognoz ve daha az sağ kalım olduğunu öne sürerlerken bazı çalışmalar ise prognoz ve sağ kalımda farklılık olmadığını göstermişlerdir (7, 36, 99). DSÖ ise Adenokarsinom, NOS ile prognozları arasında bir farklılık olmadığını ifade etmektedir (1). Yine bazı kaynaklarda müsinöz adenokarsinomun, daha çok peritoneal implant, daha sık visera invazyonu, daha sık lenf nodu metastazı ve cerrahi rezeksiyonla daha az kür şansı ile ilişkili olduklarını bildirmektedirler (7, 35, 36). Ayrıca bu tümörlerin metastazında sistemik kemoterapiye daha düşük yanıt izlenmektedir (1).

1.2.9.1.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Yaklaşık %1 prevalansta görülen, yüksek insidansta MSI gösteren ve tümörde %50'den fazla intraselüler müsin ve yer değiştirmiş nükleus ile karakterize tümörlerdir (1). Bu tümörler kolon duvarında diffüz, infiltratif gelişim paternine

sahip olup çok az veya hiç gland yapısı oluşturmamaktadır (35, 36). Bu yayılım paterni, tümörün daha zor tespit edilmesine ve daha geç tanı almasına neden olmaktadır (35). Taşlı yüzük hücreleri %50'den az bulunan tümörler taşlı yüzük hücreli komponentli adenokarsinomlar olarak adlandırılırlar (1).

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, tanı anında ileri evre saptanırken diğer lokalizasyonlarda olduğu gibi kolorektumda da hızlı ve çok sayıda metastaza neden olmaktadır. Adenokarsinom, NOS ve müsinöz adenokarsinomdan daha kötü prognoza sahiptirler (1). Sıklıkla lenf nodları, peritoneal yüzey ve karaciğere metastaz yaparlar. Ayrıca diğer KRK'lerden farklı olarak daha sık over metastazına neden olurlar (36). Kolorektal taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı için diğer organlardan kolorektuma olabilecek metastazlar mutlaka dışlanmalıdır (100).

1.2.9.1.3. Medüller Karsinom

Genellikle raporlamalarda göz ardı edilen, bazı tek merkez çalışmalarında %4 oranında prevalansı saptanan medüller karsinom; nötrofil ve lenfositlerle infiltrate, belirgin nükleollü, geniş eozinofilik sitoplazmalı ve veziküler nükleuslu malign hücrelerle karakterize histolojik bir alt tiptir. Hücresel özellikleri nöroendokrin karsinomu düşündürmekle birlikte, nöroendokrin belirteçler negatiftir (101). Sıklıkla BRAF mutasyonlarıyla kombine halde mikrosatellit instabilirler, dolayısıyla daha iyi prognoza sahip tümörlerdir. CDX2 ve CK20 gibi immünohistokimyasal boyalarla negatif immünreaktivite göstererek diğer adenokarsinomlardan ayrışırlar (1). Çoğunlukla kadınlarda ve sağ kolonda görülürler (101).

1.2.9.1.4. Serrated Adenokarsinom

Morfolojik olarak serrated poliplere benzerlik gösteren, büyük olasılıkla 'serrated' adenomdan köken alan adenokarsinom histolojik alt tipidir. Müsinöz alanlar yanı sıra glandüler serrasyonlar gösteren, nükleus/sitoplazma oranı düşük, geniş eozinofilik sitoplazmalı, yoğunlaşmış kromatinli malign hücrelerle karakterize tümörlerdir. Tüm KRK'lar arasında %10 ila %15 görülebileceği bildirilmektedir. Bu tümörlerde mikrosatellit instabilite, BRAF mutasyonu ve CpG adacık hipermetilasyonu görülebilir (1, 36).

1.2.9.1.5. Mikropapiller Adenokarsinom

Tek merkezli çalışmalarda yaklaşık %5 ila %20 insidansta tespit edilmişlerdir. Tümörde %5'ten fazla görülen, stromal boşluklarda vasküler kanallara benzer görünüm oluşturan küçük tümör hücre grupları ile karakterizedir. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı riski daha yüksek olup prognozları daha kötüdür. MUC1 immünreaktivitesi ise karakteristiktir (1, 36).

1.2.9.1.6. Adenom-Benzeri Adenokarsinom

Tümörün invaziv alanların %50'sinden fazlasında düşük dereceli villöz yapılar gösteren adenom benzeri alanlar içeren tümörlerdir. İnsidansları %3 ila %9 arasında değişmektedir. Minimal dezmoplastik reaksiyon, itici tarzda büyüme paterni, yüksek KRAS mutasyonu göstermesi ve daha iyi prognoza sahip olması bu tümörlerin özelliklerindendir (1).

1.2.9.1.7. Adenoskuamöz Karsinom

Çok nadir görülen histolojik alt tiptir. İnsidansı %0,1'den azdır. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponenti birlikte bulunması tanı için gereklidir. Gastrointestinal sistemde diğer organlarda yerleşik adenoskuamöz karsinomlara benzerlik göstermektedir (1). Nadiren tümörün ürettiği paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle paraneoplastik hiperkalsemi görülebilir (102). Prognozu daha kötüdür (1).

1.2.9.1.8. Sarkomatoid Komponent İçeren Karsinom

İğsi hücre komponenti veya rabdoid özellikleri gösteren sarkomatoid komponentle karakterize prognozu kötü tümörlerdir. Rabdoid hücreler yanı sıra pleomorfik dev hücreler, iğsi hücreler ve glandüler diferensiasyon gösteren alanlar içerebilirler. Tümör hücreleri genelde miksoid matrikste tek tek dağılmış halde izlenirler. İmmünohistokimyasal boyamada SMARCB1 (INI 1) kaybı karakteristiktir (1).

1.2.9.1.9. İndiferansiye Karsinom

Nadir görülen bu histolojik alt tipte epitelyal bir tümör diferansiasyonu gösterebilecek herhangi bir morfolojik, immünohistokimyasal veya moleküler kanıt bulunmamaktadır. Medüller karsinomdan farkları, itici tarzda sınırların bulunmaması ve lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu görülmemesidir (1).

1.2.9.2. Nöroendokrin Neoplazmlar

Nöroendokrin neoplazmlar; iyi diferansiye nöroendokrin tümörler, az diferansiye nöroendokrin karsinomlar ve mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazmlarını içeren kolorektumun nöroendokrin diferensiasyon gösteren epitelyal neoplazmlarını tanımlayan tümör grubuna verilen isimdir.

Bu tümörler tüm kolorektumda yaklaşık %1-2 oranında ve genellikle 60-70'li yaşlarda görülürler. Prevalansları Asya topluluklarında daha sık iken erkeklerde nispeten daha fazla görülmektedir. Patogenezi ve etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Sigara ve alkol kullanımı, aile hikayesinin bulunması ve yüksek vücut kitle indeksinde artmış riskten bahsedilmektedir. Kolorektal nöroendokrin neoplazmlar genellikle diğer lokalizasyonlara göre daha küçük boyutdadırlar. Yalnızca %7'si 2 cm'den büyüktür. Bu hastaların prognozu tümörlerin grade ve evrelerine göre değişkenlik gösterir (1).

1.2.9.2.1. Nöroendokrin Tümörler (NET)

Çoğunlukla rektum yerleşimli tümörlerdir. Morfolojik olarak tuz-biber kromatin içeren monomorfik nükleuslu ve geniş sitoplazmalı, hafif-orta atipi gösteren hücrelerden meydana gelirler. Enterokromaffin hücreli tümör, L-hücreli tümör, Glukagon benzeri peptit üreten tümör gibi histolojik tipleri mevcuttur. Solid ada paterni, glandüler patern veya trabeküler patern gibi paternlerde görülebilirler. Nekroz nadiren görülür. Genellikle Grade 1 veya Grade 2'dirler. Grade 3 nadiren görülür (1).

1.2.9.2.2. Nöroendokrin Karsinomlar

Çok az sitoplazma gibi küçük hücre özellikleri (küçük hücreli nöroendokrin karsinom) veya geniş sitoplazma ve belirgin nükleol gibi büyük hücre özellikleri (büyük hücreli nöroendokrin karsinom) içeren tümörlerdir. NET'lere göre atipik mitozları da içeren mitotik aktivitede önemli artış ve belirgin atipi izlenmektedir. Santral nekrozlu solid adalar, trabeküler ve rozet benzeri patern ile karakterizedirler. Adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom alanları içerebilirler (1).

1.2.9.2.3. Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazm

MiNEN'ler, her bir komponentin tümörün %30'undan fazlasını oluşturduğu histolojik ve immünohistokimyasal olarak kanıtlanmış nöroendokrin ile nöroendokrin dışı komponentten oluşan tümörlerdir. En sık tipi adenokarsinom ve nöroendokrin karsinom kombinasyonuyken düşük dereceli NET'ler daha nadir görülürler (103).

1.2.10. Histolojik Grade (Derece)

Kolorektal adenokarsinomlarda derecelendirme gland oluşumuna göre yapılmakta olup tümör derecesi için en az diferansiye olan komponent dikkate alınmaktadır. Epitelyal-mezenkimal dönüşümünün işareti olan tümör tomurcukları ise derecelendirmede göz ardı edilirler (1). Literatürde bazı kaynaklar tümörleri 3 dereceye bazıları ise 4 dereceye ayırarak incelemektedirler. KRK'larda, yaygın olarak AJCC (American Joint Committee on Cancer) 'nin derecelendirme ve evreleme sistemi kullanılmakta olup buna göre tümörde glandüler yapıların oranı; %95'ten fazla ise iyi diferansiye (grade 1), %50-95 ise orta derecede diferansiye (grade 2), %50'den az ise az diferansiye (grade 3) olarak adlandırılırlar. Ayrıca Grade 4 'indiferansiye' histolojik derece grubu tanımlanmıştır (Tablo 3). Bu grup, histolojik alt tip olan indiferansiye karsinomun eşleniği olup agresif, çok küçük bir grubu tanımlamaktadır. Gland formasyonu veya müsin üretimi göstermeyen; nöroendokrin, skuamöz veya sarkomatoid diferansiasyon bulundurmayan epitelyal tümörler indiferansiye gruba (Grade 4) bulunan tümörlerdir. Bu sınıflamaya göre, kolorektal adenokarsinomların yaklaşık %25'inin iyi diferansiye, %60'ının orta derecede diferansiye ve %15'inin ise az diferansiye gruba dahil olduğu

gösterilmiştir. İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerin prognozunun ve kliniğinin benzer olması nedeniyle DSÖ ve AJCC tarafından, iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerin ‘düşük dereceli’, az diferansiye tümörlerin ise ‘yüksek dereceli’ olarak sınıflandırıldığı 2 dereceli sistemin de kullanılabileceği ifade edilmektedir (1, 35, 104).

Tablo 3: Kolorektal adenokarsinomların histolojik derecelendirmesi (104).

Grade 1	İyi diferansiye (%95’ten fazla gland formasyonu)
Grade 2	Orta derecede diferansiye (%50-95 gland formasyonu)
Grade 3	Az diferansiye (%50’den az gland formasyonu)
Grade 4	İndiferansiye

1.2.11. Evreleme

KRK’larda evreleme için daha önceden ‘Dukes’ tarafından ve ‘Astler ve Coller’ tarafından önerilen evreleme sistemleri kullanılırken günümüzde yaygın olarak AJCC’ nin oluşturduğu TNM sınıflaması ve evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde ‘T’ terimi, tanı anında herhangi bir tedavi almamış tümörün lokal yayılımını, ‘N’terimi bölgesel lenf nodu metastazını ve ‘M’ terimi ise metastatik hastalığı tanımlamaktadır. Bölgesel olmayan uzak bölge lenf nodu metastazları da ‘M’ grubuna dahil edilmektedir (Tablo 4) (35-37, 43, 104).

Sınıflandırmada kullanılan ‘T’ terimi tümör invazyon derinliğini esas almaktadır. Tis tanımı in-situ karsinomlar için yani lamina propriaya (intramukozal) sınırlı; ancak muskularis mukozaya uzanım göstermeyen lezyonlar için kullanılmaktadır. Yüksek dereceli displaziler, Tis ve T1 karsinomlar, patologlar arasında subjektiflik gösterebilirken T2 lezyonlar daha kolayca tanınmaktadır. Yine seroza invazyonunu tanımlamak bazen zor olabildiğinden T3-T4 ayrımını yapmak güç olabilir; ancak bu iki tümör arasında prognoz açısından ciddi farklar olduğu gösterilmiştir (1, 7, 43). Bazı çalışmalar T3 grubunu da alt gruplara kategorize etmişlerdir. Subserozadaki invazyon derinliği ölçüsünün prognostik öneme sahip olduğunu göstermişlerdir (36).

Nodal metastaz durumu, primer tümörün yerleştiği bölgede bulunan pozitif lenf nodu sayısı ile belirlenmektedir (1). Lenf düğümü tutulumu göstermeyen KKK'ların prognozu, tutulum göstermeyen lenf düğümü sayısı ile ilişkili olup bu nedenle tanı için en az 12 lenf düğümünün örneklenmesi önerilmektedir (1, 7, 36). Tümör depozitleri; primer tümörden ayrı olarak perikolorektal yağ doku içerisinde yerleşmiş, rezidü lenf nodu parankimine ait histolojik kanıt bulunmayan ve yine nöral veya vasküler yapılarla ilişkisi gösterilemeyen makroskopik veya mikroskopik tümör nodülleri olarak tanımlanmaktadır. Tümör depozitleri tümörün 'T' kategorisini değiştirmezler. Bölgesel lenf nodu metastazı olmayan durumlarda tümör depoziti varsa 'N' kategorisi 'N1c' olarak değişmektedir. Lenf nodu metastazı boyutu 2 mm'den küçük ise mikrometastaz olarak tanımlanırlar. Mikrometastaz varlığında genellikle 'N' durumuna 'mi' terimi eklenmektedir. Metastaz izole tek hücreler veya 0,2 mm'den küçük tümör grupları şeklinde ise bunlar lenf nodu metastazı olarak tanımlanmazlar.

Uzak metastazlar ise üç grupta incelenirler. Periton metastazı olmaksızın tek uzak organ metastazı M1a, birden fazla uzak organ metastazı M1b, diğer organ metastazlarına bakılmaksızın periton metastazı ise M1c olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Tümörlerin TNM sınıflamasına göre Evre 0, 1, 2, 3 ve 4 şeklinde evrelemesi yapılmaktadır (Tablo 5) (104).

Tablo 4: Kolorektal adenokarsinomların TNM sınıflaması (104).

Primer tümör (pT)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör saptanmadı.
Tis	Karsinoma in situ (Tümör lamina propriaya sınırlı, submukozaya uzanım yok)
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozaya veya perikolik/perirektal dokulara invaze
T4	Tümör diğer organ ve yapılara direkt invaze ve/veya visseral peritona penetre
T4a	Tümör visseral peritona (seroza) penetre
T4b	Tümör diğer organ veya yapılara direk invaze
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1a	1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c	Subseroza veya peritonize olmayan perikolik ya da perirektal yumuşak dokuda lenf nodu metastazı olmaksızın satellit tümör depoziti/depozitleri
N2	4 adet ya da daha fazla sayıda bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a	4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 adet ya da daha fazla sayıda bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir organda sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları)
M1b	Birden fazla organda metastaz
M1c	Organ tutulumu olan ya da olmayan peritoneal metastaz

Tablo 5: Kolorektal adenokarsinomların evrelemesi (104).

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre II	T3, T4	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre III	Herhangi T	N1, N2	M0
	T1, T2	N1	M0
Evre IIIA	T1	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Evre IIIB	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
	T3, T4a	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c

1.2.12. Tümör Yayılımı ve Metastazlar

Mukozaya sınırlı submukozaya ulaşmayan kolorektal neoplastik lezyonların metastaz yapma kapasitesi yok olarak kabul edilirken daha ileri tümörler perinöral, lenfatik veya venöz invazyon yaparak yayılım göstermektedirler. Erken evre tümörler de bu yayılım yoluyla sistemik hastalıklara neden olabilirler. KRK'lar yine direkt yayılım, transçöломik yayılım, ekilme ve implantasyon gibi yollarla komşu organlara, peritona, serozal membranlara, anastomoz alanlarına yayılıma neden olabilirler (35, 43).

KRK'lar en sık bölgesel lenf nodlarına metastaz yaparken en sık organ metastazı ise karaciğer metastazıdır. Vasküler invazyon yapan tümörlerde karaciğer metastazı daha sık görülür. Tanı anında vakaların yaklaşık %15-25'inde karaciğer metastazı bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, farklı lokalizasyona sahip KRK'ların farklı organlara metastaz yapma eğiliminde olduğu öne sürülmüştür. Yine periton, akciğer ve overler de sık metastaz alan organlardandır. Santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus gibi organlar ise daha nadir metastaz görülebilen yerlerdir. KRK metastazları, metastaz yaptıkları organların primer tümörlerine benzerlik göstererek yanlış tanıya neden olabilirler. İmmünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar ayırıcı yardımcı olmaktadır (7, 36, 105).

1.2.13. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler

KRK'larda, bazıları hastaların klinik takibinde bazıları prognozu belirlemede bazıları ise tanı konulmasında yardımcı olarak kullanılabilen tümör belirteçleri mevcuttur (36). KRK'lar immünohistokimyasal (İHK) olarak keratinlerle pozitif boyanırlar. Genellikle keratinlerden CK20 ile pozitif immünreaktivite gösterirlerken, CK7 ile negatif boyanma gösterirler. Bu durum KRK'ların akciğer ve over adenokarsinomlarından ayırımında kullanışlı bir özelliktir (36, 96). KRK'ların tanısında sık olarak kullanılan bir diğer İHK'sal belirteç ise CDX2'dir. CDX2, üst gastrointestinal ve pankreatikobiliyer adenokarsinomlarında da eksprese edilebilir (100). Yine KRK'ların %97'sinde SATB2 (Special AT-rich sequence-binding protein 2) ve %98'inde CDH17 (cadherin-17) gibi İHK'sal belirteçlerin ekspresyonu saptanmıştır. Gastrointestinal dışı tümörlerde bu belirteçler sırasıyla %3,6 ve %3,3 oranında ekspresyonunun bulunması nedeniyle bu belirteçler, KRK tanısı için oldukça sensitif ve spesifik belirteçler olarak kabul edilmektedirler (106).

Onkofetal antijenlerin prototipi olan CEA (Karsinoembriyojenik antijen) birçok KRK'da üretilmektedir. Tümörlerin yalnızca %3'ü pozitif boyanma göstermezken CEA ile negatif boyanma, genellikle kolonun primer tümörü tanısından uzaklaştıran bir durumdur (35, 96). İmmünohistokimyasal boyanma ile serum CEA seviyeleri arasında bir korelasyon izlenirken, boyanma ile tümörün evre veya diferansiasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (96). Nüks olan hastalarda klinik

olarak tümör tespit edilemese de serum CEA düzeyi yükseldiğinden CEA hastaların takibinde kullanılabilmektedir.

KRK'ların %80'inde karbohidrat hücre yüzey antijeni olan CA-19 tespit edilmektedir. KRK'lı hastaların %50'sinde CA-19'un serum düzeyleri artmış olarak tespit edilmektedir (35). KRK'lar ayrıca villin, Katepsin-B, nörofilin-1, SRCA-2 de eksprese etmektedirler (36). Kalretinin ve PLAP (Plasental alkalen fosfataz) ile de nadir olarak ekspresyon görülebilir (36, 107, 108). Müsinöz ve az diferansiye tümörlerde ise hCG ekspresyonu görülebilir (109).

KRK'lar, histokimyasal olarak genellikle Alcian blue, Müsikarmin gibi müsin boyaları ile pozitif boyanırlar (36). Yine tümördeki müsin, MUC1 ve MUC3 ile immünohistokimyasal olarak da saptanabilir. Ayrıca farklı oranlarda MUC2 ve MUC5AC ekspresyonu da izlenebilir. Müsinöz adenokarsinomda MUC2 ekspresyonu sıklıkla görülür (36, 110).

1.2.14. Tedavi

KRK'ların standart primer tedavisi cerrahidir. Uygulanan cerrahinin tipi tümörün lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Çekum ve çıkan kolon gibi sağ kolon tümörleri terminal ileumun da dahil edildiği sağ hemikolektomi (ileokolektomi) ile tedavi edilirler. Peritoneal refleksiyonun altında yerleşik tümörlere abdominoperineal rezeksiyon (Miles operasyonu) uygulanmakta olup bu hastaların bazılarında sfinkter koruyucu cerrahi tercih edilebilmektedir. Kolorektumun diğer bölgelerinden kaynaklanan tümörlere ise anterior rezeksiyon yapılmaktadır. Polipozis sendromu, senkronize kolon kanseri gibi durumlarda ise subtotal kolektomi-total kolektomi gibi daha geniş kolon segmentinin çıkarıldığı cerrahi yöntemler uygulanır. Kolon segmentiyle birlikte hem evreleme hem de tedavi amaçlı bölgesel lenf düğümleri de eksize edilir. Yine tanı anında karaciğer metastazı bulunan hastaların seçilmiş bazılarında uygulanan karaciğer metastaz rezeksiyonu, hastaların sağ kalımında artışa neden olabilmektedir (35, 36).

Cerrahiye ek tedaviler ise evreye, MSI durumuna, genomik özelliklere, tedavinin olası yan etkilerine, hastanın yaşına, komorbidite durumuna bağlı olarak

seçilmektedir. Ayrıca özellikle tedaviye dirençli veya metastatik KRK'ların tedavisinde, mikrosatellit durumuna ve KRAS, NRAS, BRAF ve Her2' deki değişikliklere bağlı olarak farklı hedefe yönelik tedavi modaliteleri uygulanabilmektedir (6, 7, 35, 111).

Lenf nodu pozitif ve T3-T4 rektal tümörlerde neoadjuvan kemoradyoterapi ile birlikte patolojik evre azaltımının sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu hastaların %30'unda rezidü tümöre rastlanılmamaktadır. Adjuvan tedavide ise flurourasil temelli kemoterapiler standart olup hastalara göre başka ilaçlar da tedaviye eklenmektedir. Adjuvan tedavilerin de rekürrensi azalttığı ve sağ kalımda iyileşmelere neden olabileceği belirtilmiştir (6, 35).

1.2.15. Prognostik ve Prediktif Faktörler

KRK'lar, üzerinde en çok çalışılan kanser olması nedeniyle çok fazla prognostik ve prediktif faktör tanımlanmıştır (1). KRK'larda prognoz; klinik faktörler, histolojik faktörler ve moleküler değişiklik durumları gibi birçok faktörle ilişkilidir (1, 36, 112). Yeni tanı alan KRK'larda en önemli prognostik faktör olarak tümörün evresi (TNM evresi) gösterilmektedir (35, 36).

-Tümör evresi: Tümörün bağırsak duvarında invazyon derinliği (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) KRK'larda en önemli prognostik parametrelerdir. Muskularis propriayı aşan tümörlerin (T3) invazyon derecesinin de prognozu önemli oranda etkilediği gösterildiğinden T3 tümörler de alt gruplara ayrılmıştır. Viseral peritonu tutan tümörler (T4a), peritoneal karsinomatosis riskini ciddi şekilde artırır. Dolayısıyla periton tutulumu kötü prognostik faktörlerdendir. Lenf nodu metastazı kötü prognostik faktör olup bazı çalışmalarda, metastatik lenf nodlarının toplam çıkarılan lenf noduna oranının da önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Tümör depozitleri bulunan hastalar daha kötü prognoza sahiptirler. Ayrıca iliak lenf nodu metastazları ise uzak metastaz olarak değerlendirilmektedir (1, 7, 36).

-Histolojik grade: Yapılan geniş serili çalışmalarda, iyi diferansiye tümörler ile orta derecede diferansiye tümörler arasında anlamlı bir prognoz farkı

görülmemiştir. Az diferansiye adenokarsinomlar ise kötü prognoza sahip olup lenf nodu metastazı ile daha sık ilişkilidir (7, 35).

-Histolojik alt tip: İndiferansiye karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz adenokarsinom daha kötü prognoza sahipken medüller karsinom nispeten daha iyi prognoza sahiptir. Normalde MSI tümörler daha iyi prognoza sahipken, indiferansiye karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz adenokarsinomun daha çok mismatch repair gen defekti göstermelerine rağmen daha kötü prognoza sahip olmaları tezatlık oluşturmaktadır (1, 7, 35).

-Rezeksiyon cerrahi sınırları: Proksimal ve distal cerrahi sınırlar çoğunlukla negatiftirler; ancak özellikle neoadjuvan almayan rektal tümörlerde cerrahi sınırlara yakın tümörlerin rezeksiyonunda rekürrens riski artmıştır. Ayrıca radyal cerrahi sınır da önemli prognostik faktörlerdendir. Özellikle rektumda lokal rekürrens ve sağ kalımı öngörmede çok önemli bir faktör olmasının yanı sıra, radyal sınırın tüm kolorektal tümörlerde değerlendirilmesinin önemli olduğu bildirilmiştir (1, 7).

-Lenfatik invazyon: Kötü prognoz göstergesi olup aynı zamanda T1 tümörler için lenf nodu metastazı varlığını gösterebilen morfolojik risk faktörlerindendir. Ayrıca lenf nodu metastazı negatif tümörlerde de lenfatik invazyon bağımsız bir prognostik parametredir (1, 7).

-Vasküler invazyon: Yerleşim yerine göre intramural ve ektramural olarak ikiye ayrılırlar. Ektramural vasküler invazyon, intramural vasküler invazyondan daha sık görülür ve daha kötü prognoz göstergesidir (1). Vasküler invazyonların uzak metastaz riskini öngörmede önemli bir faktör olması nedeniyle daha küçük damar (lenfovasküler) invazyonlarından ayrıca raporlanması gerektiği ifade edilmektedir (7).

-Perinöral invazyon: Lokal-distal rekürrens ve sağ kalımda azalma ile ilişkili prognostik parametredir. Yaklaşık %20 vakada tanımlanırken, rektum yerleşimli, ileri evre ve lenfatik-vasküler invazyon izlenen vakalarda daha yüksek insidanda görülmektedir (1).

-Ekstrakapsüler lenf nodu invazyonu: Metastatik lenf nodunda perinodal/ekstrakapsüler invazyon görülmesi kötü prognostik parametre olarak gösterilmektedir (113).

-Tümör tomurcuklanması: Tümörün invaziv alanlarındaki 5 hücreye kadar olan tümör grupları tümör tomurcuğu olarak adlandırılırlar. Epiteyal-mezenkimal geçişin morfolojik görünümü olduğu öne sürülmektedir. Kötü prognostik faktördür ve artmış lenf nodu metastazı riski ile ilişkilidir (1, 114).

-Büyüme paterni: İtici tarzda daha düzgün yuvarlak kontürlü sınıra sahip tümörler, düzensiz infiltratif tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Ekspansif tümörler daha düşük evrede tanı alırlarken daha çok MSI-H özelliği gösterirler (1, 36).

-İmmün reaksiyon: İntratümöral lenfositler bulunan ve Crohn-benzeri reaksiyon gösteren vakalarda daha iyi prognoz izlenmektedir. Bu özellikler mikrosatellit instabilite ile ilişkili özellikler olup; daha iyi prognostik faktör olmalarının bu durumdan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca özellikle parakortikal hiperplazi gösteren bölgesel reaktif lenf nodları da daha iyi prognoz göstergesidir (7).

-Anjiogenez: Tümörün büyümesinde önemli bir rol oynayan yeni kan damarı oluşumu, tümör hücrelerinin kan dolaşımına girmesine daha kolay yol açarak nüks gelişimine neden olmaktadır. Bu nedenle kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir (35, 115).

-Tümör lokalizasyonu: Prognoz ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte sağ kolon tümörlerinin, sol kolon ve rektum yerleşimli tümörlere göre daha ileri T evresi, kötü diferansiasyon ve düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (61, 97). Ayrıca peritoneal refleksiyonun altında gelişen tümörlerde 5 yıllık sağ kalım daha düşüktür (35).

-Tümör boyutu: Boyutun, sağ kalım ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir; ancak bazı kaynaklarda tümör boyutunun artışı ile lenf nodu metastaz riskinin ilişkili olduğu öne sürülmektedir (116, 117).

-Makroskopik özellikler: Ülsere olan KRK'lar, polipoid ve ekzofitik tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Ülsere tümörler daha fazla mural invazyon oluşturduğundan lokal yayılım ve uzak metastaz riski bu özellikteki tümörlerde daha yüksektir (118). Ayrıca hematojen yayılım, ekzofitik tümörlerde ülsere tümörlere göre daha az görülmektedir (35).

-Obstrüksiyon/Perforasyon: Bazı çalışmalarda obstrüksiyonun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Yine perforasyon gelişmiş hastalarda sağ kalımda azalma izlenmektedir (35).

-Hastanın yaşı: Çok genç ve çok yaşlı hastalarda bulunan KRK'lar daha kötü prognoza sahiptirler. Gençlerdeki KRK'ların geç tanı almasının, daha çok inflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili olması ve daha sık taşlı yüzük hücreli ve müsinöz adenokarsinom histolojik tiplerinin görülmesi ile ilintili olabileceği ifade edilmektedir (119, 120).

-Hastanın cinsiyeti: Kadınlarda görülen KRK'larda prognoz, erkeklere göre daha iyidir (36).

-Serum CEA düzeyi: 5.0 ng/ml den yüksek serum CEA seviyesinin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmektedir (36).

-Tedavi etkisi: Tedaviye parsiyel veya tam yanıt gösteren hastalar, tedaviye cevap vermeyen hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler (1).

-MSI durumu: KRK'larda MSI-H varlığı, daha düşük tümör evresi ve artmış sağ kalım ile ilişkilidir (1, 81). Ayrıca MSI tümörler, evre 2-3 tümörlerde 5-florourasil bazlı kemoterapiye daha az yanıt vermekte olup bu hastalarda kemoterapinin daha fazla yan etkisinin görüldüğü ifade edilmektedir (36).

-RAS mutasyonları: Mutasyon görülen KRK'lı hastalarda anti-EGFR tedavilerine yanıt görülmemektedir (1). Ayrıca rekürrens hastalığı olanlarda KRAS mutasyonu daha sık olarak bulunmuştur (121).

-BRAF mutasyonu: Bu mutasyona sahip hastalarda da anti-EGFR tedavilerine yeterli yanıt bulunmamaktadır. Ayrıca MSI durumu ile birlikte kemoterapötiklere yanıtta prediktif parametre olarak kullanılırlar (1).

-Diğer prognostik faktörler: Fascin, HLA-DR, p16, Bcl-2, DNA ploidi, Claudin-1, HCG, kromozom 18q allelik kaybı, TGF- β 1 mutasyonu ve hücre proliferasyon indeksi gibi birçok prognostik faktör tanımlanmış olup bunların henüz hiçbirisi klinik rutinde kullanıma girmemiştir (36).

1.3. Suprabasin (SBSN)

Suprabasin, insanlarda 19. kromozomun q13 bölgesinde farelerde ise 7. kromozomda lokalize, fare ve insan epidermisinin suprabazal tabakalarındaki farklılaşan keratinositlerde ekspresyonu saptanan son yıllarda tespit edilmiş bir gendir. SBSN'nin ve bu genin ürünü olan proteinin fonksiyonu net olarak bilinmemesi de normal epidermis bariyerinin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (10, 122). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda tümör invazyonu, metastaz, tümör progresyonu ve tedaviye direnç gelişimi gibi mekanizmalarda işlevinin olduğu ve birçok kanserde yukarı regülasyon gösteren bir protoonkogen olduğu gösterilmiştir (15, 16, 123). Bu nedenle bu gen ekspresyonu ile ilgili çalışmaların sayısında son zamanlarda artış görülmektedir.

Suprabasin ilk olarak, transglutaminaz aktivitesi gösteren ve epidermal farklılaşmada görev yapan epidermise spesifik yeni bir gen-protein olarak tanımlanmıştır. Fare epidermis oluşumunun son aşaması, granüler tabaka hücrelerinin ölümü ve tüm organellerin kaybının izlendiği en dış tabakadaki kornifiye örtünün oluşmasıdır. Çok katlı epitelin en dışında yerleşik, koruma görevini üstlenen bu tabakanın, komponentlerini oluşturan çok sayıda epidermise özel genler gösterilmiştir. İnsanlarda ise epidermal diferensiasyon kompleksi olarak isimlendirilen genler tanımlanmıştır. Bu komplekste bulunan involukrin, proflaggrin,

repetin, S100 gibi çok sayıda protein bu dış örtünün oluşmasında rol oynamaktadır. Ayrıca envoplakin, periplakin gibi bu kompleks dışında tanımlanmış proteinler de bu mekanizmada görev alırlar. Bu örtünün oluşması oldukça özellikli ve koordine bir süreç olarak tanımlanmıştır. Tüm bu gen ve proteinler dışında son yıllarda farklı gelişmiş yöntemlerle bazı yeni kornifiye örtü prekürsörleri tanımlanmıştır. Suprabasin bunların en çok dikkat çekenlerinden olup yapısal olarak involucrin ve lorikrine benzemektedir. Bu protein, santral bölgesinde kısa ardışık tekrarlar içeren, glisin aminoasidinden zengin, 700 aminoasitten oluşan küçük bir proteindir. Canlı hücrede kornifiye epitelin suprabazal kısımlarında ve farklılaşan tabakalarında Suprabasin geninin ekspresyonu izlenmektedir. Yapay ortamda ise kalsiyum uygulanması ile protein kinaz bağımlı olarak keratinositlerde SBSN ekspresyonu gösterilmiştir.

Epidermis yanı sıra dil ve damak çok katlı epitellerinde de SBSN bulunur. Ayrıca yetişkin farelerin böbrek, dalak, beyin, karaciğer gibi organlarında suprabasin tespit edilemezken, sadece midede ekspresyonu saptanmıştır. İnsanda ise normal özofagus, timüs ve uterus organlarında ekspresyonu gösterilmiştir (10). Ayrıca son çalışmalarda insan astrositlerinde de ekspresyonu saptanmıştır (124).

İnsan SBSN geni beş ekzon ve dört introndan oluşmaktadır. Bilinen üç izoformu vardır: SBSN-1, SBSN-2, SBSN-3. Türler arasında bu izoformların sekans dizilimleri ve işlevleri açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır (12).

SBSN izoformları; PI3K/AKT, WNT/Beta-katenin ve p38MAPK gibi sinyal yollarında, sinyal kaskadlarını aktive eden sinyal molekülü olarak kabul edilmekte olup bu moleküllerin reseptörleri henüz net olarak tanımlanmamıştır.

SBSN'nin, kanser ve immün hastalıklar gibi birçok insan hastalığında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (12, 123, 125). Kolon adenokarsinomu, renal hücreli karsinom, mesane kanseri, gliomlar, tiroid karsinomu, over kanseri, özofagus ve deri skuamöz hücreli karsinomları (SCC), akciğer küçük hücreli dışı karsinomları gibi kanserlerde Suprabasin ekspresyon düzeyinde artışlar izlenmiş olup bazı tümörlerde ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (14, 15, 125-128). Tümörler dışında atopik

dermatit, SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) gibi neoplastik olmayan hastalıklarda da SBSN'nin rolü gösterilmiştir (122, 124).

SBSN'nin yerleşik olduğu 19q13 kromozom bölgesinin; pankreas, serviks, mide, akciğer ve over kanserlerinde de amplifikasyona uğrayan bölge olması nedeniyle SBSN'nin, solid tümör gelişimindeki diğer onkogenlerle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (15, 129, 130).

Bu protein ayrıca endotel hücre markırı olarak tanımlanmış olup tümör endotel hücrelerinde, normal endotel hücrelerine göre daha fazla eksprese edilmesi nedeniyle tümör patogenezi ve progresyonu gibi olaylardaki etkisi yanı sıra tümör anjiogenezinde de önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (18).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın, 03.11.2022 tarihinde alınan kararla Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurallara uygun olduğu yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışmamız ayrıca, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na Ocak 2013-Aralık 2021 tarihleri arasında gönderilmiş kolonoskopik biyopsi materyallerinde hiperplastik polip tanısı alan 15 olgu, adenom tanısı alan 45 olgu ve kolon rezeksiyon materyallerinde kolorektal adenokarsinom tanısı alan 45 olgu olmak üzere 105 olgu hastanemiz tarafından kullanılan dijital arşivleme sisteminde taranarak belirlendi. Yine kolonoskopik biyopsi materyallerinde, herhangi bir spesifik özellik içermeyen 15 olgu, kontrol grubu olarak seçildi. Adenom olgularının 15'i tübüler adenom, 15'i tübülovillöz adenom, 15'i villöz adenomlardan oluşmaktaydı. Adenomların düşük dereceli displazi gösterenleri çalışmaya dahil edilmiş olup yüksek dereceli displazili adenomlar çalışma dışı bırakılmıştır. Adenokarsinom olgularının ise 15'i iyi diferansiye adenokarsinom, 15'i orta derecede diferansiye adenokarsinom, 15'i ise az diferansiye adenokarsinomdan oluşmaktaydı. Toplamda 120 olguya ait H&E (Hematoksilen-Eozin) boyalı lamalar ve lezyonlara ait yeterli doku içeren bloklar arşivden çıkarıldı. Uzman patolog eşliğinde olgulara ait lamalar ışık mikroskopu ile tekrar değerlendirilerek tanı doğrulaması yapıldı. Lezyonları en iyi yansıtan ve immünohistokimyasal çalışma için en uygun bloklar seçildi. Hastanemizin dijital arşivleme sistemindeki patoloji raporlarından hastalara ait yaş, cinsiyet bilgilerine ulaşıldı.

Seçilen parafin bloklardan 4-6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 15 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block , TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanan

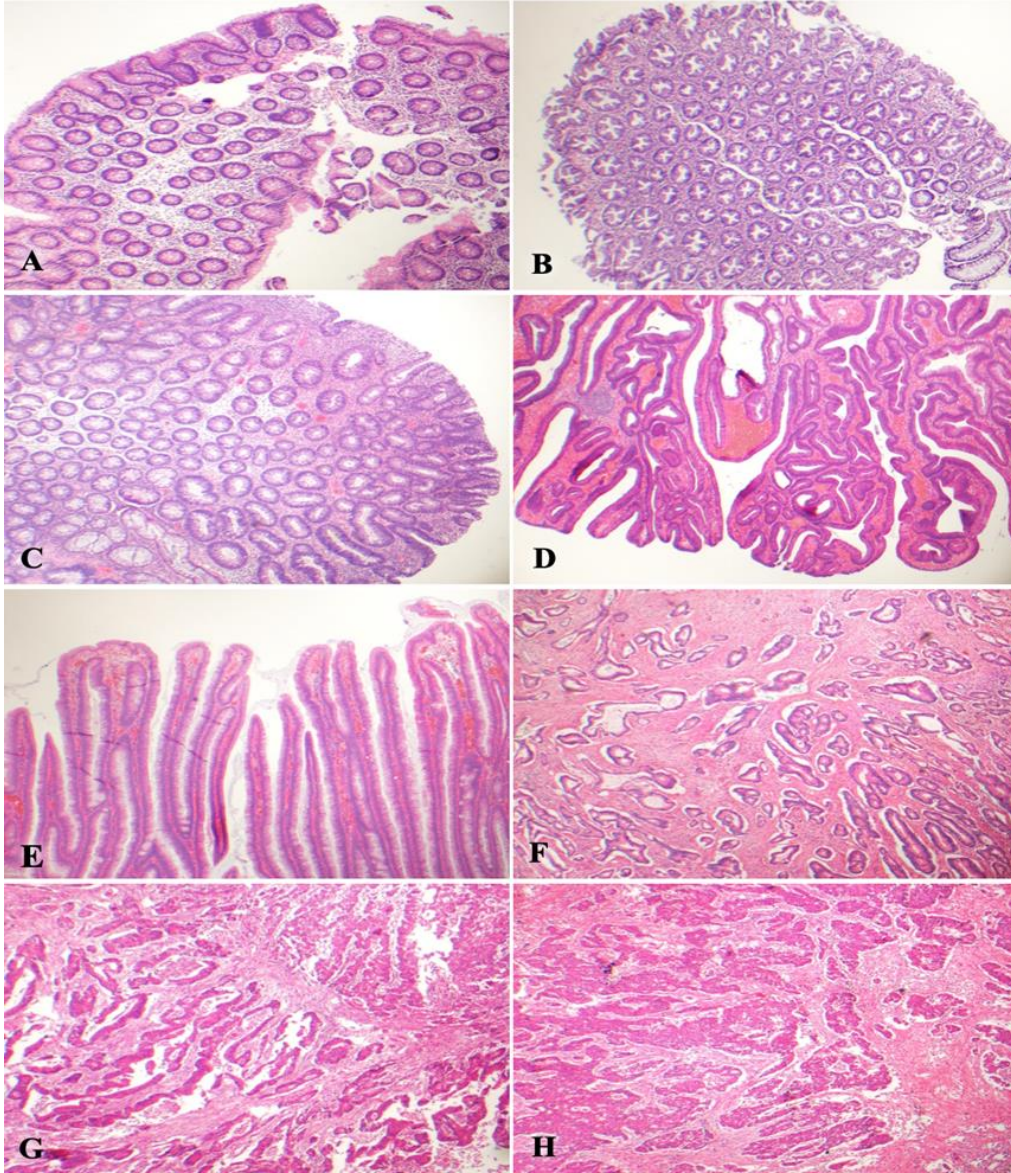
dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilüe edilen Suprabasin primer antikor (SBSN Antibody, PA5-64338; ThermoFisher Waltham, Massachusetts, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solüsyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Üçer ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada kullanılan şekliyle, boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (Histoskor = yaygınlık x şiddet).

Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

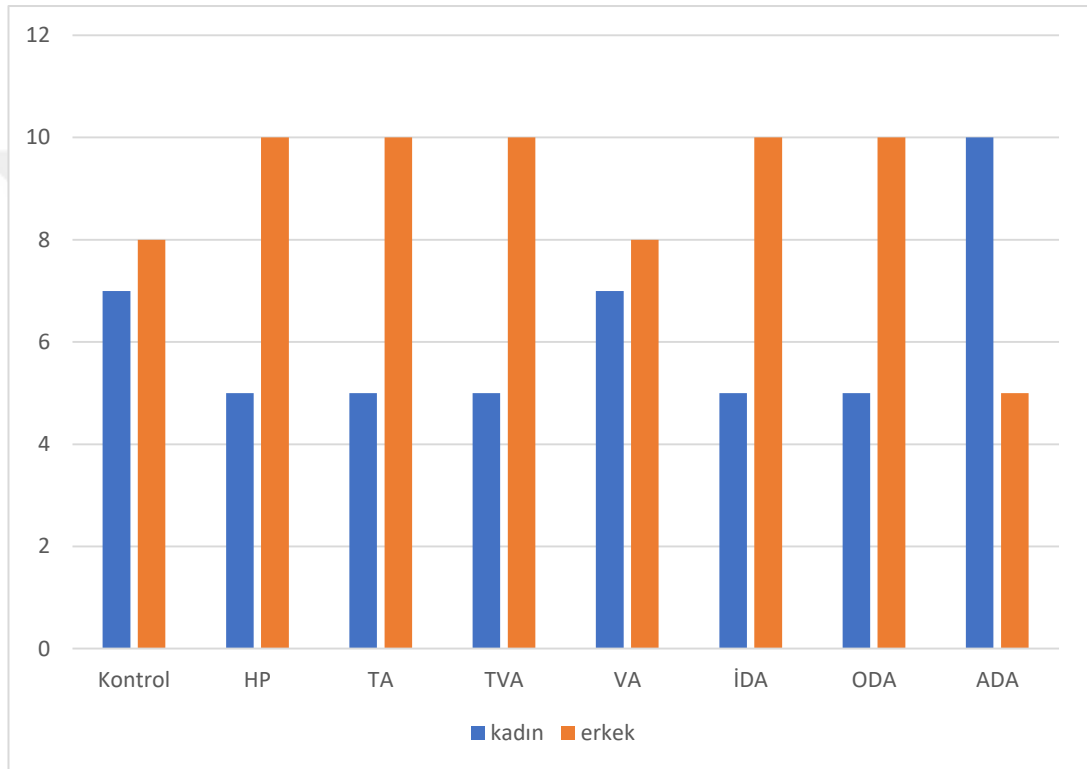
3. BULGULAR

Çalışmaya, retrospektif olarak patoloji tanıları doğrulanmış 15'i kontrol grubu olmak üzere, 15 HP, 45 kolorektal adenom ve 45 kolorektal adenokarsinom tanısı alan toplam 120 olgu dahil edilmiştir. Adenomların 15'i TA, 15'i TVA, 15'i VA'dan oluşmaktadır. Adenokarsinomların ise 15'i İDA, 15'i ODA, 15'i ADA'dan oluşmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4: Çalışma gruplarının histopatolojik görünümeleri: **A)** Kontrol grubu, **B)** HP, **C)** TA, **D)** TVA, **E)** VA, **F)** İDA, **G)** ODA, **H)** ADA (H&E, x40).

Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyet dağılımına bakıldığında kontrol olgularının 7'si (%46,7) kadın, 8'i (%53,3) erkek; HP'nin 5'i (%33,3) kadın 10'u (%66,7) erkek; TA'nın 5'i (%33,3) kadın 10'u (%66,7) erkek; TVA'nın 5'i (%33,3) kadın 10'u (%66,7) erkek; VA'nın 7'si (%46,7) kadın 8'i (%53,3) erkek; İDA'nın 5'i (%33,3) kadın 10'u (%66,7) erkek; ODA'nın 5'i (%33,3) kadın 10'u (%66,7) erkek; ADA'nın ise 10'u (%66,7) kadın 5'i (%33,3) erkektir (Şekil 5).



Şekil 5: Olgularda gruplara göre cinsiyet dağılımı.

Kontrol grubunda yaş ortalaması $47,07 \pm 20,23$; HP grubunda $51,13 \pm 10,49$; TA grubunda $56,40 \pm 15,51$; TVA grubunda $55,73 \pm 14,07$; VA grubunda $65,93 \pm 12,34$; İDA grubunda $58,53 \pm 12,38$; ODA grubunda $60,20 \pm 15,64$; ADA grubunda ise $63,73 \pm 14,08$ olarak izlenmiştir. Adenomlar (TA+TVA+VA) grubunda yaş ortalaması $59,35 \pm 14,49$ iken adenokarsinomlar (İDA+ODA+ADA) grubunda ise $60,82 \pm 13,94$ olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma gruplarının yaş dağılımları.

	Yaş ortalaması	En düşük yaş	En yüksek yaş	65 yaş altı vakalar	65 yaş üzeri vakalar
Kontrol	47,07±20,23	15	81	11 (%73,3)	4 (%26,7)
HP	51,13±10,49	37	69	13 (%86,7)	2 (%13,3)
TA	56,40±15,51	34	87	12 (%80,0)	3 (%20,0)
TVA	55,73±14,07	29	78	12 (%80,0)	3 (%20,0)
VA	65,93±12,34	46	85	7 (%46,7)	8 (%53,3)
İDA	58,53±12,38	31	79	11 (%73,3)	4 (%26,7)
ODA	60,20±15,64	32	86	8 (%53,3)	7 (%46,7)
ADA	63,73±14,08	33	86	8 (%53,3)	7 (%46,7)

Çalışmamızda Suprabasin immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ardından olguların ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; tüm gruplarda Suprabasin antikorunun boyanma yaygınlığı ve şiddetini esas alan immünreaktivite histoskoru hesaplanmıştır (Şekil 6) (Tablo 7).

Çalışma gruplarında Suprabasin İHK'sal olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda (Şekil 7), HP grubunda (Şekil 8), TA grubunda (Şekil 9), TVA grubunda (Şekil 10) ve VA grubunda (Şekil 11) çok düşük düzeylerde immünreaktivite elde edilebilmiştir. İDA (Şekil 12), ODA (Şekil 13) ve ADA (Şekil 14) gruplarında ise bu gruplara kıyasla daha yüksek immünreaktivite saptanmıştır.

Tablo 7: Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru
Kontrol	0,073±0,025
Hiperplastik polip	0,076±0,025
Tübüler adenom	0,103±0,054
Tübülovillöz adenom	0,086±0,039
Villöz adenom	0,110±0,078
İyi diferansiye adenokarsinom	0,343±0,084 ^{a b c d e}
Orta derecede diferansiye adenokarsinom	0,315±0,099 ^{a b c d e}
Az diferansiye adenokarsinom	0,297±0,064 ^{a b c d e}
p*	<0,001

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

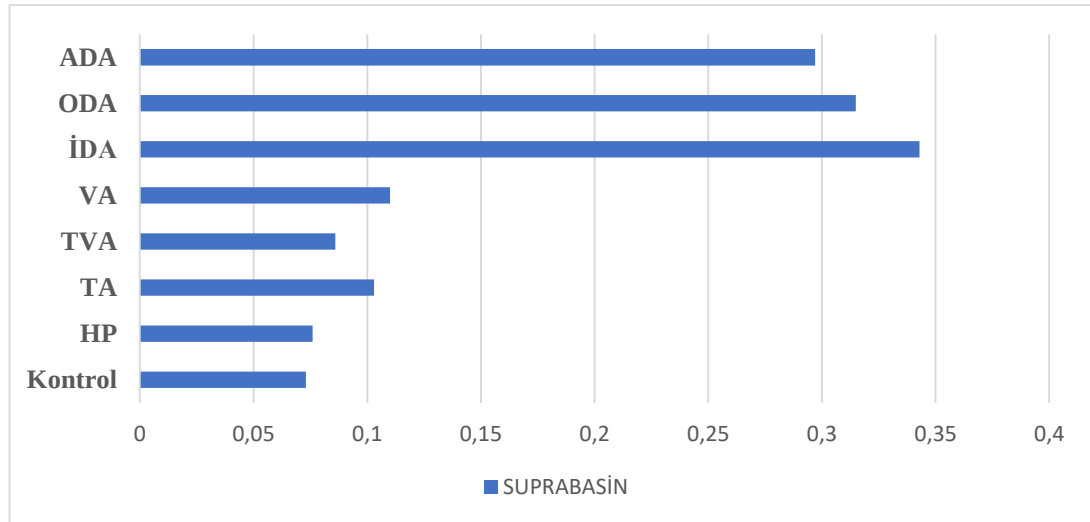
^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^b Hiperplastik polip grubu ile karşılaştırıldığında

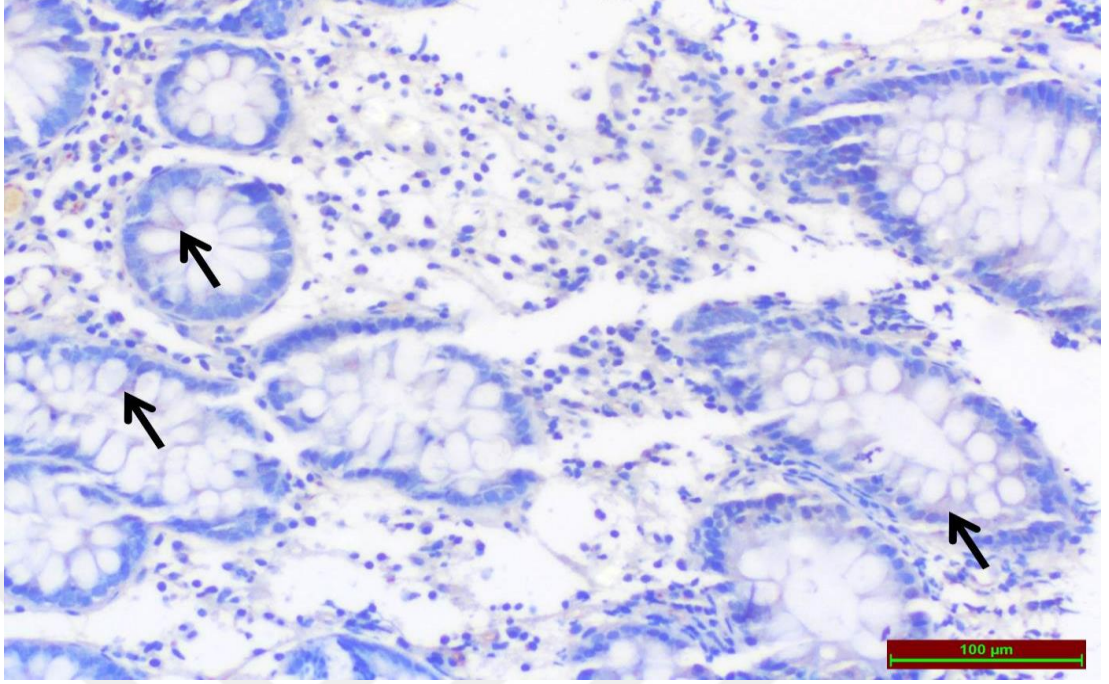
^c Tübüler adenom grubu ile karşılaştırıldığında

^d Tübülovillöz adenom grubu ile karşılaştırıldığında

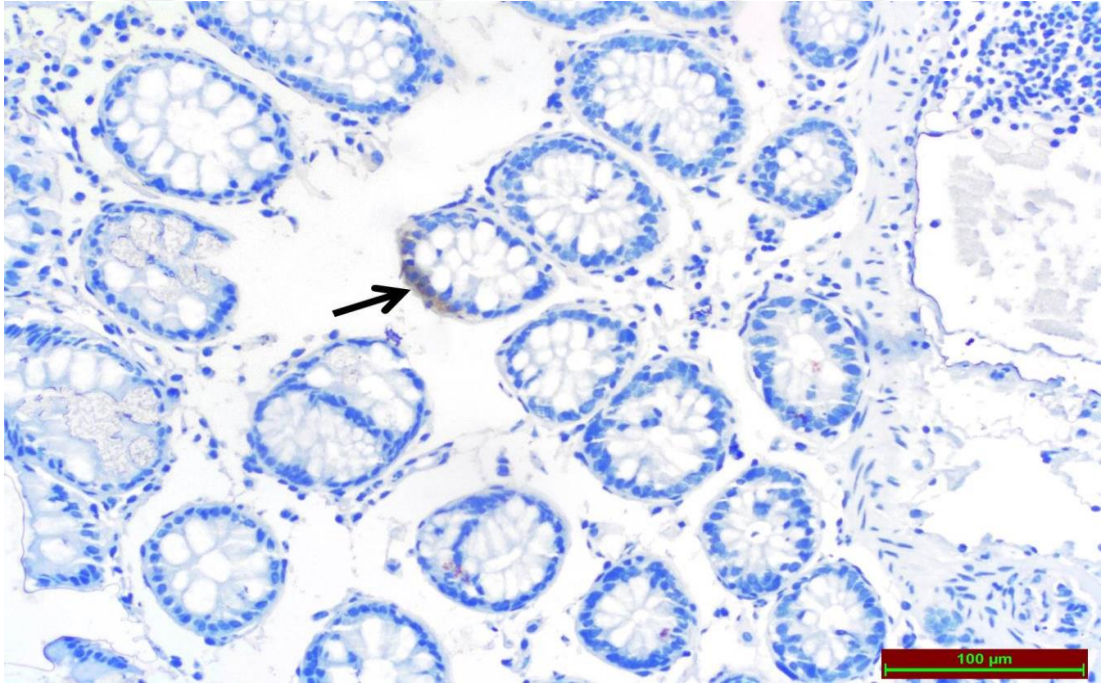
^e Villöz adenom grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05).



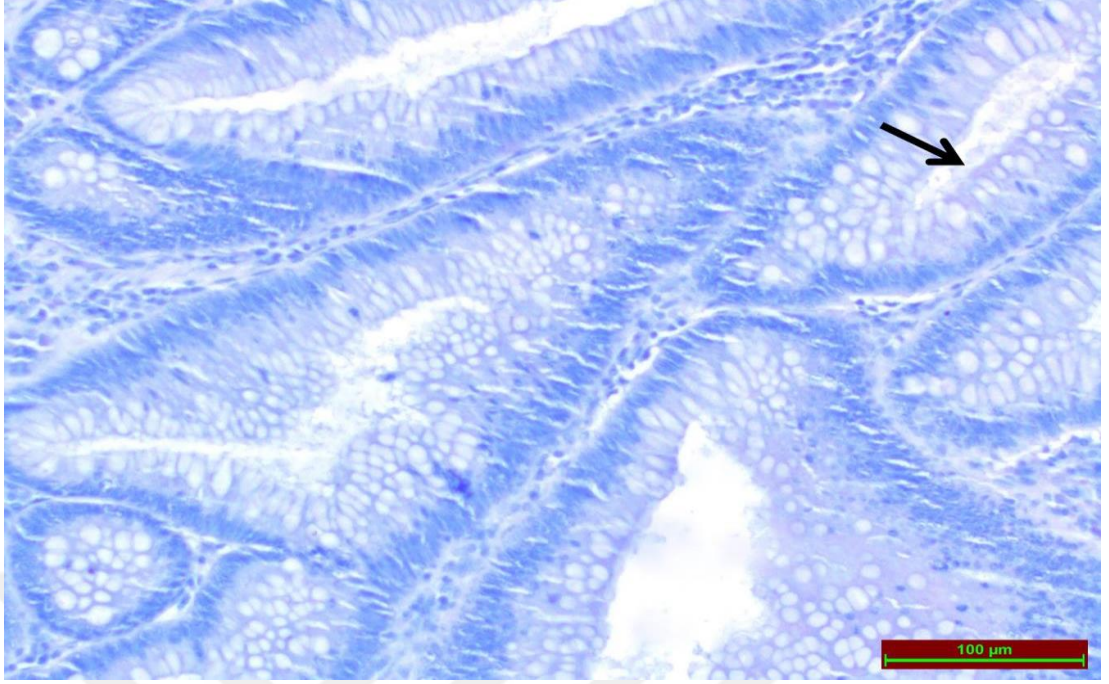
Şekil 6: Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorları.



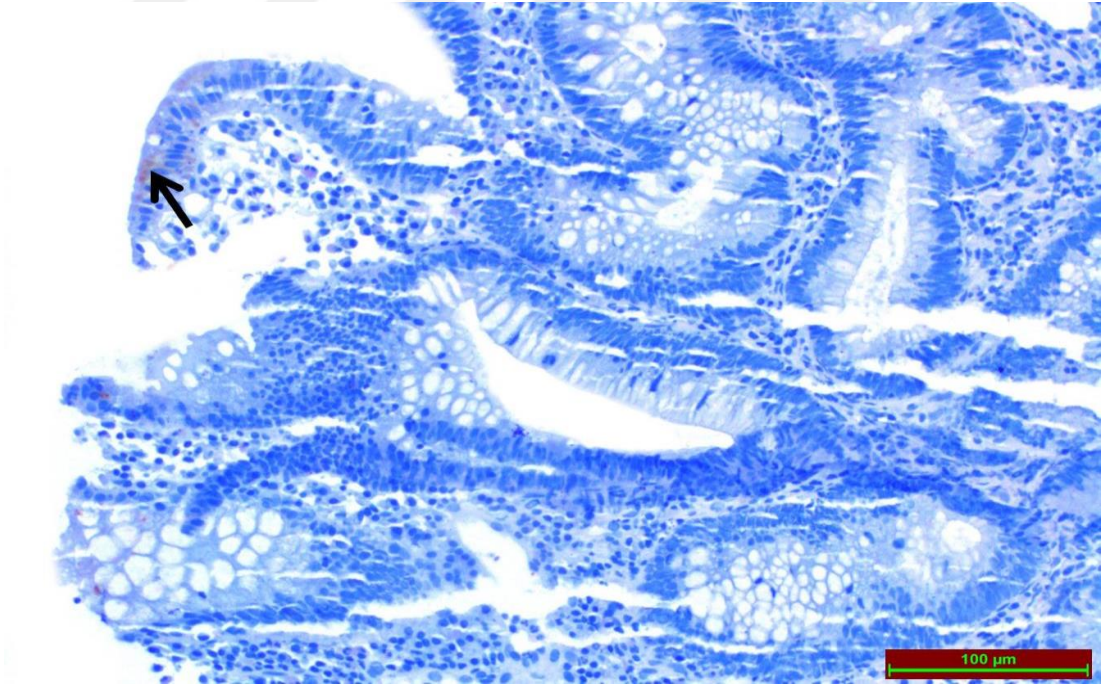
Şekil 7: Kontrol grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).



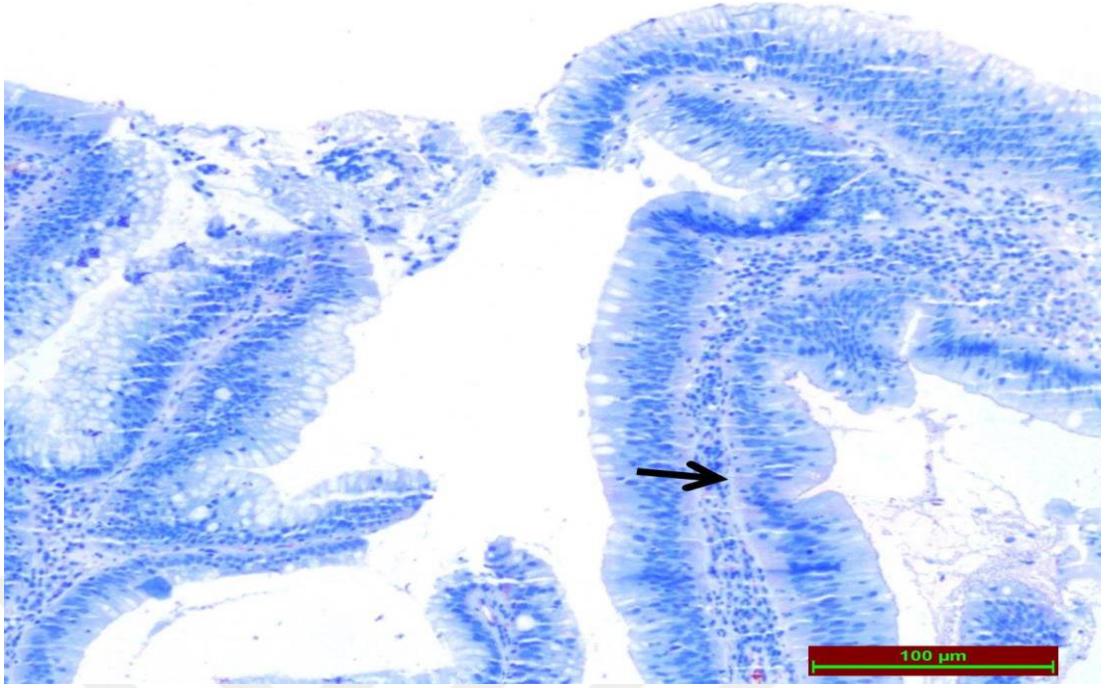
Şekil 8: Hiperplastik polip grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).



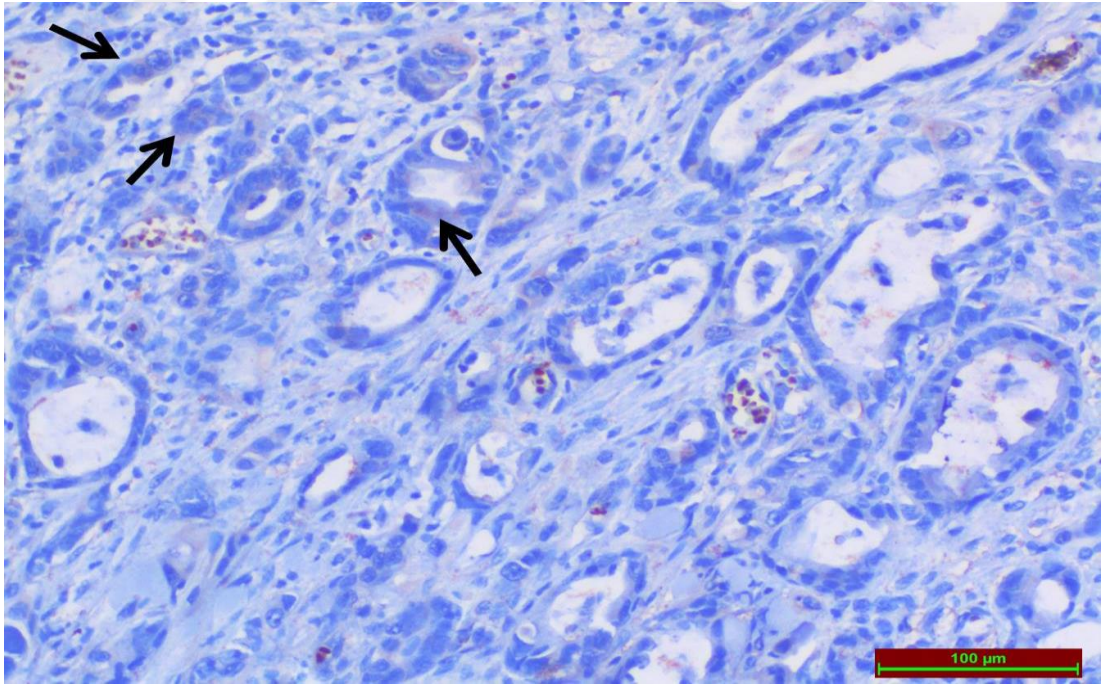
Şekil 9: Tübüler adenom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).



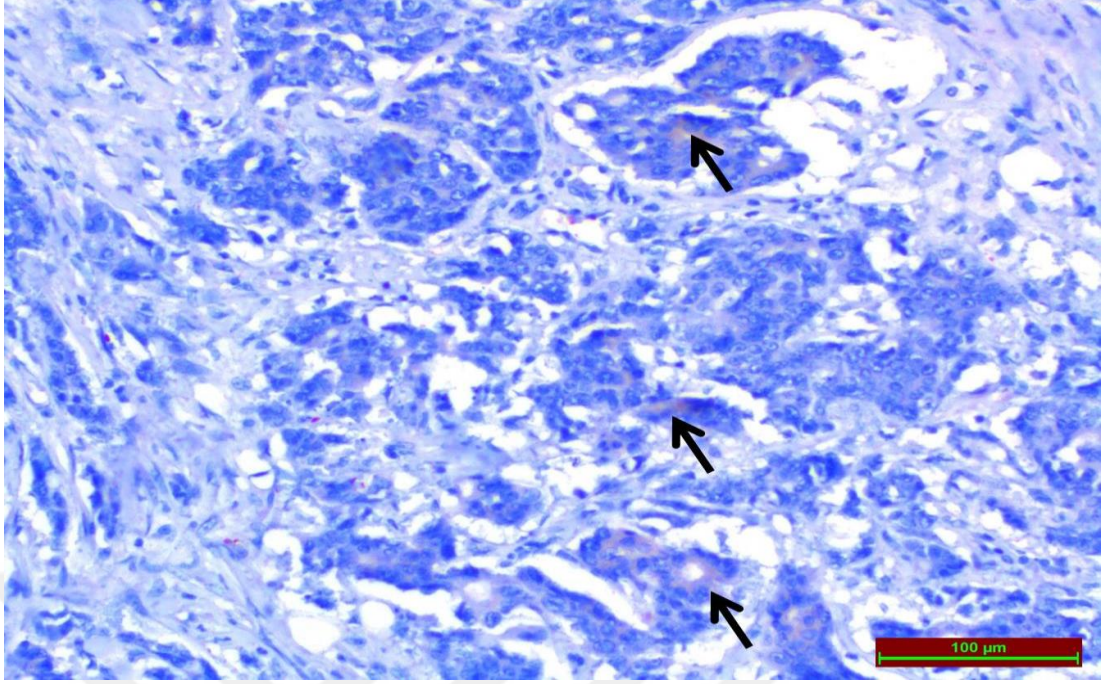
Şekil 10: Tübülovillöz adenom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).



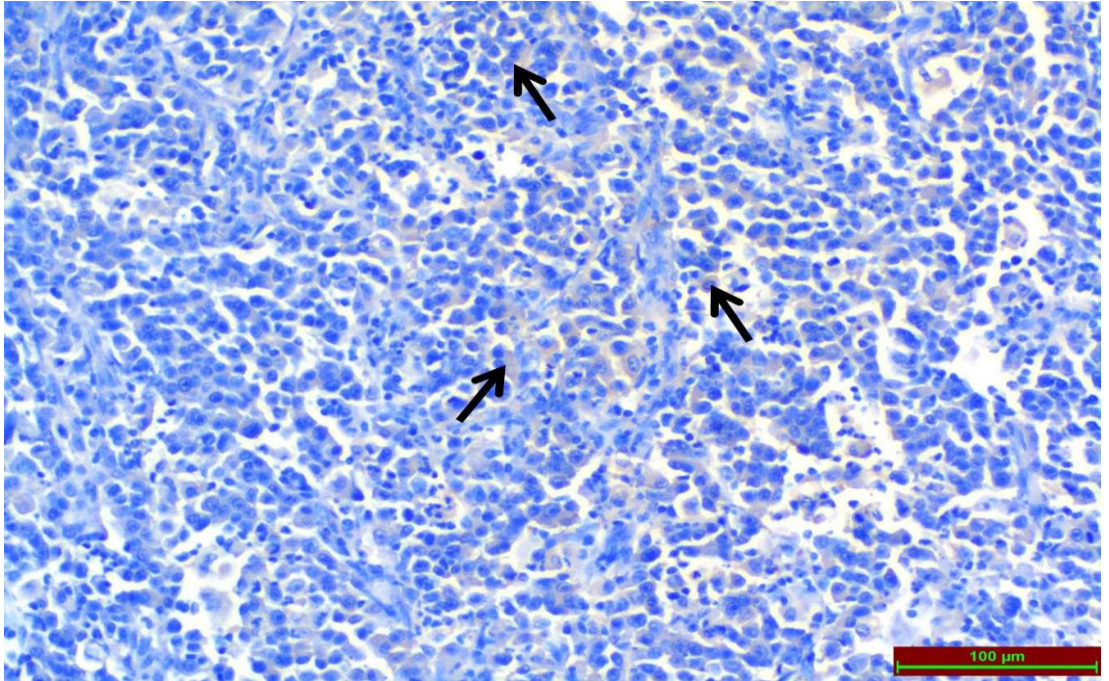
Şekil 11: Villöz adenom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).



Şekil 12: İyi diferansiye adenokarsinom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).

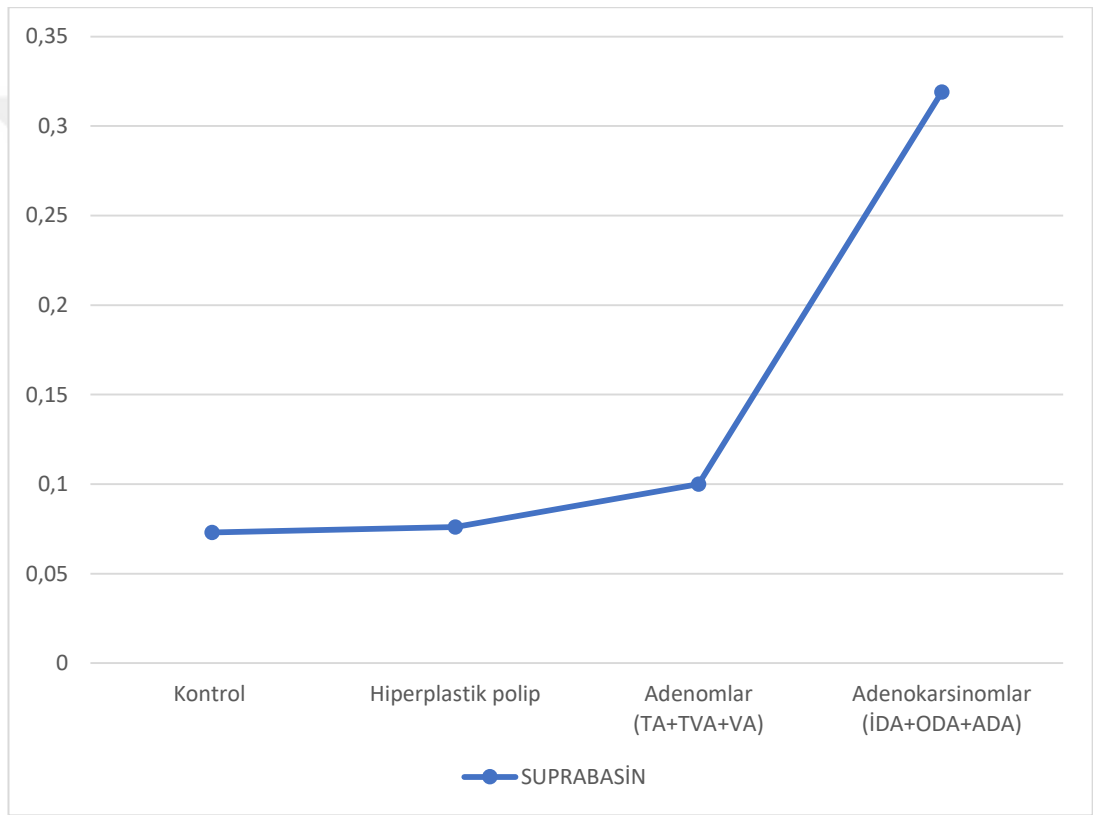


Şekil 13: Orta derecede diferansiye adenokarsinom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).



Şekil 14: Az diferansiye adenokarsinom grubunda Suprabasin immünreaktivitesi (siyah ok).

Çalışmamızda tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom grupları adenomlar grubunda; iyi diferansiye adenokarsinom, orta derecede diferansiye adenokarsinom ve az diferansiye adenokarsinom grupları ise adenokarsinomlar grubunda toplanarak kontrol grubu, hiperplastik polip grubu, adenomlar grubu ve adenokarsinomlar grubu olarak 4 ana grup altında ayrıca Suprabasin immünreaktivite histoskoru hesaplanmış ve gruplar arasındaki histoskor farklılıkları değerlendirilmiştir (Tablo 8) (Şekil 15).



Şekil 15: Kontrol, HP, Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorları.

Tablo 8: Kontrol, HP, Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru
Kontrol	0,073±0,025
Hiperplastik polip	0,076±0,025
Adenomlar (TA+TVA+VA)	0,100±0,059
Adenokarsinomlar (İDA+ODA+ADA)	0,319±0,084 ^{a, b, c}
p*	<0,001

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^b Hiperplastik polip grubu ile karşılaştırıldığında

^c Adenom (TA+TVA+VA) grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05).

Kontrol ve hiperplastik polip gruplarında Suprabasin immünreaktivitesi benzer olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,998). Yine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; tübüler adenom (p=0,909), tübülovillöz adenom (p=0,997) ve villöz adenom (p=0,779) gruplarında Suprabasin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamsız bir artış saptanırken; iyi diferansiye adenokarsinom (p<0,001), orta derecede diferansiye adenokarsinom (p<0,001) ve az diferansiye adenokarsinom (p<0,001) gruplarında Suprabasin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru	p*
HP	0,076±0,025	0,998
TA	0,103±0,054	0,909
TVA	0,086±0,039	0,997
VA	0,110±0,078	0,779
İDA	0,343±0,084 ^a	<0,001*
ODA	0,315±0,099 ^a	<0,001*
ADA	0,297±0,064 ^a	<0,001*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05).

Ayrıca kontrol grubu ile adenomlar (TA+TVA+VA) grubu arasında Suprabasin immünreaktivite histoskorunda istatistiksel anlamlı bir fark

saptanmazken ($p=0,518$), adenokarsinomlar (İDA+ODA+ADA) grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10: HP, Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru	p*
Hiperplastik polip	0,076±0,025	0,998
Adenomlar (TA+TVA+VA)	0,100±0,059	0,518
Adenokarsinomlar (İDA+ODA+ADA)	0,319±0,084 ^a	<0,001*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,05$).

HP grubu ile diğer çalışma grupları karşılaştırıldığında; TA, TVA ve VA gruplarının Suprabasin immünreaktivitesi daha yüksek bulunmuştur; ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,950; 0,998; 0,852). HP grubu İDA, ODA ve ADA grupları ile ayrı ayrı kıyaslandığında ise histoskorda her bir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış elde edilmiştir (Üç grup için de $p<0,001$). Yine HP grubu, adenomlar grubu (TA+TVA+VA) ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir artış izlenmezken ($p=0,626$), adenokarsinomlar grubunda (İDA+ODA+ADA) ise Suprabasin immünreaktivitesi histoskorunda HP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 11) (Tablo 12).

Tablo 11: Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının HP grubu ile karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru	p*
TA	0,103±0,054	0,950
TVA	0,086±0,039	0,998
VA	0,110±0,078	0,852
İDA	0,343±0,084 ^a	<0,001*
ODA	0,315±0,099 ^a	<0,001*
ADA	0,297±0,064 ^a	<0,001*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Hiperplastik polip grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05).

Tablo 12: Adenom ve Adenokarsinom gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının HP grubu ile karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru	p*
Adenomlar (TA+TVA+VA)	0,100±0,059	0,626
Adenokarsinomlar (İDA+ODA+ADA)	0,319±0,084 ^a	<0,001*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Hiperplastik polip grubu ile karşılaştırıldığında (p<0,05).

Adenomlar grubunda yer alan TA, TVA, VA grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir. TA ile karşılaştırıldığında TVA histoskorunda azalma, VA histoskorunda ise artış izlenmiş olup bunlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p değerleri sırasıyla 0,996; 0,998). VA'larda TVA'ya göre yine istatistiksel anlamsız bir artış gözlenmiştir (0,976) (Tablo 13).

Adenomlar grubundaki her üç adenom grubu ile adenokarsinom grubundaki her üç diferansiasyondaki tümör grubu ayrı ayrı kıyaslandığında da immünreaktivitede anlamlı farklar izlenmiştir. TA grubu ile adenokarsinomlar karşılaştırıldığında İDA, ODA ve ADA gruplarında Suprabasin immünreaktivite

histoskoru önemli bir artış göstermiştir (Üç grup için de $p<0,001$). TVA grubu ile karşılaştırıldığında her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı artışlar izlenmiştir (Üç grup için de $p<0,001$). Yine VA grubuyla kıyaslandığında da İDA, ODA ve ADA gruplarında immünreaktivitede önemli artışlar gözlenmiştir (Üç grup için de $p<0,001$) (Tablo 13).

Adenokarsinomlar grubunda yer alan İDA, ODA, ADA grupları kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Histolojik grade arttıkça Suprabasin immünreaktivite histoskorunda azalma görülse de anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 13).

Adenokarsinomlar ana grubu adenomlar ana grubu ile toplu şekilde karşılaştırıldığında da Suprabasin immünreaktivitesi histoskorunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 13: Çalışma gruplarının Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorlarının birbirileriyle karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru	p*
TA	0,103±0,054	TVA (0,996) VA (0,998) İDA (<0,001)* ODA (<0,001)* ADA (<0,001)*
TVA	0,086±0,039	VA (0,976) İDA (<0,001)* ODA (<0,001)* ADA (<0,001)*
VA	0,110±0,078	İDA (<0,001)* ODA (<0,001)* ADA (<0,001)*
İDA	0,343±0,084 ^{a b c}	ODA (0,933) ADA (0,542)
ODA	0,315±0,099 ^{a b c}	ADA (0,994)
ADA	0,297±0,064 ^{a b c}	

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Tübüler adenom grubu ile karşılaştırıldığında

^b Tübülovillöz adenom grubu ile karşılaştırıldığında

^c Villöz adenom grubu ile karşılaştırıldığında, ($p<0,05$).

Tablo 14: Adenokarsinom grubunun Suprabasin ortalama immünreaktivite histoskorunun Adenom grubu ile karşılaştırılması.

	Suprabasin immünreaktivite histoskoru	p*
Adenokarsinomlar (İDA+ODA+ADA)	0,319±0,084 ^a	<0,001*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Oneway Anova testi

^a Adenomlar grubu ile karşılaştırıldığında (p<0.05).

4. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler, dünya genelinde ölüme en çok yol açan hastalıklardan biri olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünya genelinde KRK'lar, meme ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen üçüncü kanser türü iken ülkemizde de 2017 verilerine göre hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen üçüncü kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (1-3).

KRK'lar heterojen tümörler olup gelişiminin multifaktöriyel etkenlerle gerçekleştiği belirtilmektedir (6, 42). Tümör gelişiminde, APC/Beta-katenin ve mikrosatellit instabilite gibi genetik yolaklar yanı sıra epigenetik anormallikler tanımlanmıştır (4). Yine etiyojide, düşük lifli-yüksek yağlı beslenme tarzı, sigara, alkol gibi tanımlanmış birçok çevresel etken rol oynamaktadır (1, 4, 6). Yaşam tarzındaki değişiklikler nedeniyle KRK'ların insidansı artmaktadır (1). KRK'lar sıklıkla 60-79 yaşları arasında görülmekte olup yaşla birlikte insidansında artış izlenmektedir. 40 yaşın altında daha nadir saptanmakta olup bu hastaların herediter geçişli sendromlardan birine sahip olma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (98, 131). Erkeklerin kadınlara nispeten biraz daha fazla kolorektal kanserden etkilendikleri ifade edilmektedir (4, 36). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %90'ı adenokarsinomlar olup bunların bir kısmı da spesifik bir histolojik alt tip içermektedir. Kolorektal adenokarsinomlar, tümörde görülen glandüler yapıların oranına göre iyi diferansiye adenokarsinom, orta derecede diferansiye adenokarsinom ve az diferansiye adenokarsinom olarak histolojik derecelere ayrılmaktadır (1, 35).

KRK'ların yaklaşık %70'i konvansiyonel adenom yolağıyla gelişirken (7) yaklaşık %30'unun ise serrated neoplazi yolağından geliştiği (1) bildirilmektedir. En sık görülen serrated lezyonlar olan hiperplastik poliplerin direk karsinom prekürsörü olmadığı; ancak karsinom prekürsörü olan SSL ve TSA'ya dönüşüm göstererek karsinoma neden olabileceği öne sürülmektedir (1). KRK'lar çoğunlukla adenomlardan kaynaklansa da adenomların ancak küçük bir kısmı, yaklaşık 10 yıllık süre içerisinde malign transformasyona uğrayarak kolorektal kansere dönüşmektedir (42, 81). Adenomlar, villöz komponentin oranına göre tübüler adenom, tübülovillöz adenom ve villöz adenom olarak üç alt tipe ayrılmaktadır (1).

Literatürde istatistiksel anlamlı olarak, adenomların erkeklerde ve yaş ilerledikçe daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (64). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde adenom tespit edilen hastaların 28'inin (%62,2) erkek, 17'sinin (%37,8) ise kadın olduğu tespit edilmiştir. Yine çalışmamızda adenomların tanı alma yaşlarına bakıldığında; hastaların 14'ü (%31,1) 65 yaş ve üzeri, 31'i (%68,9) ise 65 yaş altında saptanmıştır. Çalışmamızın epidemiyolojik bir çalışma olmaması, retrospektif olarak sınırlı sayıda vakanın rastgele seçilerek çalışmaya dahil edilmiş olması nedeniyle prekanseröz lezyonların ve adenokarsinomların yaş ve cinsiyete göre dağılımları konusunda net bir yoruma gidilmemiştir.

KRK'ların, erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görüldüğü (4, 36, 132) belirtilmesine rağmen kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğünü gösteren kaynaklar da mevcuttur (98). Yine KRK'ların insidansının yaşla birlikte arttığı ve en sık 60 ila 79 yaş arasında görüldüğü ifade edilmektedir (4, 7, 35, 43). Çalışmamızda kolorektal adenokarsinom vakalarının ortalama yaşı $60,82 \pm 13,94$ olarak saptanmıştır. Ayrıca bu vakaların 25'i (%55,6) erkek, 20'si (%44,4) ise kadın olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda Derwinger ve ark.'nın (132) çalışması ile benzer şekilde erkeklerde adenokarsinomlar daha sık saptanmıştır.

Kanserlerin erken teşhisi, tedavi modalitelerinin ve tedaviye cevabın belirlenmesi için biyobelirteçler önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle birçok kanserde klinik kullanıma girebilecek biyobelirteçlerin belirlenmesi için çok fazla çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle spesifik onkoproteinlerin saptanması, tanısal ve terapötik yaklaşımlara yardım edebilmektedir (133). Bu kapsamda, çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında ve prekanseröz lezyonlarında ekspresyon düzeylerini belirlemek ve ayırıcı tanıda biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını gösterebilmek amacıyla özellikle son yıllarda onkoprotein olarak artan ilgiyle üzerinde araştırmalar yapılan Suprabasin çalışılmıştır.

Suprabasin ilk olarak epidermisin suprabazal tabakalarında farklılaşan keratinositlerde ekspresyonu saptanan bir gen-protein olup epidermal bariyerin oluşumunda rol oynamaktadır. İnsanda ayrıca normal özofagus, timüs ve uterus organlarında ekspresyonu gösterilmiştir (10, 122). Son yıllarda yapılan çalışmalarla SBSN'nin; karsinogenez, tümör invazyonu, metastaz, tümör progresyonu ve tedaviye

direnç gelişimi gibi mekanizmalarda işlevinin olduğu, ayrıca tümör anjiogenezinde önemli rol oynadığı ve birçok kanserde yukarı regülasyon gösteren bir onkoprotein-onkogen olduğu gösterilmiştir (15, 16, 123).

Literatürde kolon adenokarsinomları ve SBSN ilişkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar mevcutken, KRK prekürsör lezyonlarında SBSN ekspresyonuna ilişkin çalışma bulunamamıştır. Literatürde Suprabasinin birçok tümörde ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarla paralel olacak şekilde, çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında; adenomlarla, hiperplastik polipe ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek Suprabasin ekspresyonu saptanmıştır. Bu durum SBSN'nin onkoprotein fonksiyonunun ortaya konmasında kanıt olabilecek bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca ek çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte kolon adenokarsinomlarının karsinogenezinde SBSN'nin rolü olabileceği yorumu yapılabilecektir. Yine kolorektal kanserlerin çoğunlukla konvansiyonel adenomlardan köken aldıkları bilinmekte olup (7) çalışmamızda, adenomlarda adenokarsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde SBSN ekspresyonunun düşük saptanmış olması, SBSN protoonkogeninin karsinogenezin özellikle son aşamalarında etkisi ve rolü olabileceğini düşündürmüştür.

Hubackova ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada kolorektal adenokarsinomlu tümör dokularının tamamında SBSN mRNA ekspresyonu saptanırken, kolon normal mukoza biyopsi örneklerinde ise mRNA ekspresyonu gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da Hubackova ve ark.'nın çalışmasına paralel şekilde, kolon adenokarsinomlu dokularda kontrol grubu olan normal kolon mukozasına göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek SBSN immünreaktivitesi saptanmıştır. Yine bizim çalışmamızda da kontrol grubunda çok düşük SBSN histoskoru tespit edilmiştir (Kontrol grubu ortalama SBSN histoskoru: $0,073 \pm 0,025$).

KRK'larda karsinogenez ve prognozla ilgili SBSN dışında başka gen ve proteinler de tanımlanmıştır. Wang ve ark.'nın (134) 447 kolon adenokarsinomu vakası ile yaptığı çalışmada IVL, KRT16, KRT 6C, KRT 6A, KRT 78 ve SBSN gibi kolon adenokarsinomunun gelişimi ve klinik özellikleri ile ilişkili olabilecek 6 gen saptanmıştır. Bu genler normal kolon dokusuna göre kolon adenokarsinomlu dokuda yukarı regüle olarak görülmüşlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada

SBSN'nin kolon adenokarsinomunun önlenmesi ve tedavisinde hedef moleköl olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yine kolon kanserlerinde, bazı ABC taşıyıcı proteinlerde yüksek ekspresyon saptanmış olup bu proteinlerin, tedavide kullanılan ilaçların tümör hücresi dışına taşınmasını sağlayarak tedaviye direnç gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (135).

Çalışmamızla uyumlu şekilde, birçok tümörde tümörlü dokuda SBSN'nin ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Zhu ve ark'nın (15) 2016 yılında yayımladığı çalışmalarında, özofagus SCC (ESCC) vakalarının tümörlü dokusunda normal dokuya göre SBSN'nin hem mRNA hem de protein düzeyinde önemli artış izlenmiştir. Bu bulgu da çalışmamızdaki kolon tümörlü dokuda daha yüksek düzey immünreaktivite saptanması ile uyumlu görünmektedir. Ayrıca bu araştırmada ESCC hastalarında SBSN düzeyi ile klinik evre, T evresi, N evresi ve M evresi ile ayrı ayrı istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu vakalarda, yüksek düzey SBSN saptananlarda daha düşük sağ kalım izlenirken SBSN düzeyi düşük hastalarda sağ kalımda artış gözlenmiştir. Yine Evre 1 ve Evre 2 hastalarda SBSN düzeyi yüksek olanların aynı evrelerde bulunan ancak SBSN seviyesi daha düşük hastalara göre sağ kalım süreleri daha düşük saptanmıştır. İn vitro yapılan çalışmada da ESCC tümör hücrelerindeki SBSN'nin yüksek ekspresyonunun, tümör hücre gruplarında sayıca ve boyut olarak artışa neden olduğu görülmüştür. Tüm bu bulgular, SBSN'nin onkogenik rolünü bir kez daha gözler önüne sermiş olup artmış SBSN ekspresyonunun ESCC progresyonu ile ilişkili olduğunu ve SBSN'nin ESCC prognozunu saptamada bağımsız bir parametre olabileceğini göstermiştir. Yine Zhu ve ark'ı ESCC progresyonuna neden olan mekanizma üzerinde çalıştıklarında ise Wnt/Beta-katenin yolağı karşımıza çıkmaktadır. Suprabasin ile bu yolağın aktivasyonu pozitif korele olarak bulunmuştur. Bu yolak birçok kanserde hücre büyümesi, apoptoz, kök hücre gelişimi, invazyon ve metastaz ile ilişkili önemli bir yolak olarak tanımlanmıştır (136-138). Yine bu yolakta bulunan AXIN2, CTLA4, CCND1, FGF, FRA1, ITF2, MMP7, JUN, LEF1, MYC ve TCF1 gibi hedef genlerde, SBSN ekspresyonundaki artış ile birlikte yukarı regölasyon meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak ESCC tümör hücrelerindeki SBSN ekspresyonu artışının, TCF/LEF aktivitesini önemli şekilde arttırdığı gözlenmiştir. Yüksek SBSN ekspresyonu gösteren hücrelerde Cyclin D1 ve c-Myc proteinlerinde de ciddi artış

meydana gelmiştir. Bu çalışmada SOX2, ESCC’de SBSN ekspresyonuna yol açan tanımlanmış tek transkripsiyon faktörü olarak tespit edilmiştir (15).

Suprabasin akciğer kanserlerinde nispeten daha çok çalışılmıştır. Üçer ve ark.’nın (139) çalışmasında akciğer adenokarsinomu, reaktif mezotel hiperplazisi ve plevral malign melanom vakalarının ayrımında SBSN biyobelirtecinin ekspresyon düzeyi karşılaştırılmıştır. Bu vakalardan sadece adenokarsinomda SBSN ekspresyonu izlenmiş olup diğer iki hastalık grubu vakalarında boyanma elde edilememiştir. Yine Glazer ve ark.’nın (140) çalışmasında küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda SBSN gen ekspresyonunda anlamlı artış izlenmiştir.

Mesane kanserinde de SBSN’nin yüksek düzeyde eksprese edildiğini gösteren araştırmada Zhou ve ark.’ı (126) SBSN’nin hem in vitro hem de in vivo olarak mesane kanserinin metastaz ve invazyonunu kolaylaştırdığını ve ayrıca kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Suprabasin’in mesane kanserinin metastaz yapmasında fonksiyonel ve düzenleyici rolünün mekanizması da çalışılmıştır. Sekrete edilen SBSN, EGFR ve SRC kinazın fosforilasyonunu artırarak STAT3’ün nükleer yerleşimini ve fosforilasyonunu sağlar. Araştırmacılar EGFR/SRC/STAT3 yolağında rol oynaması nedeniyle SBSN’ nin mesane kanserinde tanılmal ve terapötik hedef olarak tanımlanabileceğini iddia etmişlerdir. Shao ve ark.’ı (141) ise SBSN’nin, tükrük bezi adenoid kistik karsinomunun invazyon ve metastaz kapasitesini güçlü şekilde sürdürmesini ve tümör hücrelerinin büyümesini sağladığını göstermişlerdir. Yine Hubackova ve ark.’ı (14) SBSN ile metastaz ilişkisine yönelik yaptıkları deneysel çalışmada, dişi farelerde meme dokusuna tümör hücreleri enjekte edilmiş ve tümör belli bir büyüklüğe ulaştığında akciğer ve karaciğere metastaz yapan tümörler belirlenmiştir. Bu vakalarda metastatik odakta, primer tümörde ve kan akımında serbest halde izlenen tümör hücreleri incelenmiştir. Serumdaki tümör hücrelerinde ve akciğer, karaciğer metastazlı dokularda primer tümöre göre daha yüksek SBSN mRNA ekspresyonu saptanmıştır. Bu durum SBSN’nin metastatik süreçlerde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Chen ve ark.’ı (127) yaptıkları çalışmada gliom tanılı hastalarda yüksek düzey SBSN ile ileri klinik evre ve kötü prognozun ilişkisini kanıtlamışlardır. Ekstraselüler vezikül aracılı SBSN transferinin, SBSN seviyesinde artışa yol açarak

gliomlardaki migrasyon, invazyon ve anjiogeneze neden olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, gliom hücreleri içerisindeki SBSN içerikli ekstraselüler veziküllerin NF- κ B yolağını aktive ederek gerçekleştiği belirtilmiş ve bu nedenle SBSN'nin gliomlarda potansiyel terapötik hedef olabileceği öne sürülmüştür. Yine Hubackova ve ark.'nın (14) çalışmasında glioblastom hücrelerindeki radyoterapiye karşı oluşan dirençte SBSN'nin önemli rolü olduğu tespit edilmiştir.

Üçer ve ark.'nın (125) 2022 yılında yayımladıkları ve 90 SCC, 30 Bazal Hücreli Karsinom (BCC) vakasını dahil ederek yaptıkları çalışmada, SCC'li doku ile kontrol olarak kullanılan normal deri dokusunda SBSN ekspresyonu izlenirken, SCC'li dokuda SBSN ekspresyonu önemli derecede artmış olarak bulunmuştur. BCC'li tümör dokusunda ise ekspresyon izlenmemiştir. Suprabasin, bazal tabakanın üzerindeki katmanlardaki keratinositlerde eksprese olurken BCC'nin epitelin bazal tabakasından köken alması nedeniyle BCC'de SBSN ekspresyonu görülmemesi beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Hubackova ve ark.'nın (14) çalışmasında ise over karsinomu ile SBSN mRNA ekspresyon düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Over karsinomu oluşturan SK-OV-3 hücre dizisinde, SBSN-2 ve SBSN-3 izoformları saptanmıştır. Over malign dokusunda normal over dokusuna göre SBSN mRNA seviyesinde istatistiksel anlamlı olarak artış tespit edilmiştir.

Pribyl ve ark.'nın (16) araştırmasında ise Myelodisplastik Sendrom (MDS) ile SBSN arasında patogeneze, progresyon ve prognoz mekanizmalarındaki ilişki çalışılmıştır. MDS'li kötü prognoz gösteren hastalarda en yüksek düzeyde SBSN ekspresyonu izlenmiştir. İmmünfloresan ile yapılan çalışmada ise MDS'li hastaların kemik iliğinde mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerde SBSN pozitifliği gözlenmiştir. Bu çalışmada, SBSN ekspresyonu MDS'li hastalarda hem kemik iliği dokusunda hem de serumda yüksek saptanmıştır. SBSN ekspresyon düzeyi, kemik iliğindeki blast oranı ile pozitif korele, lenfosit sayısı ile ise negatif koreledir. Kemik iliğinde seruma göre 8 kat daha fazla SBSN tespit edilmiş olup bunun sonucu olarak serumdaki SBSN'nin muhtemel kaynağının kemik iliği olduğu yorumu getirilmiştir. MDS'li hastalarda kemik iliğindeki SBSN ekspresyonu hem kontrol grubundan hem de lösemi ve lenfoma gibi diğer hematolojik malignitelere sahip hastalardaki ekspresyon düzeylerinden anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Ayrıca AML'ye dönüşüm gösteren MDS vakalarında SBSN düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Bu

sonuçlarla MDS'li hastalarda, yüksek seviyedeki SBSN düzeyindeki azalmanın lösemik dönüşüm için gösterge olarak kullanılabileceği yorumu getirilmiştir. Ayrıca SBSN'nin yüksek riskli MDS'lerde hastalık prognozunu ve tedaviye yanıtı gösterebilecek biyobelirteç olabileceği yönünde potansiyeli olduğunu ifade etmişlerdir.

Tan ve ark.'nın (128) 2022 yılında yayımladığı çalışmasında da çalışmamızla paralel şekilde malign tümör olan papiller tiroid karsinomunda (PTK), SBSN proteini ve mRNA ekspresyon düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca PTK'nın servikal lenf nodu metastazı ile SBSN ekspresyonu önemli şekilde korele izlenmiştir. Az diferansiye tiroid karsinomunda PTK'ya göre, anaplastik tiroid karsinomunda ise az diferansiye tiroid karsinomu ve PTK'ya göre daha yüksek SBSN ekspresyonu saptanmıştır. Tüm bu bulgularla araştırmacılar, SBSN ekspresyon düzeyinin tiroid kanserinin progresyonu ve malignite derecesi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. SBSN'nin birçok kanser ilişkili immünite yollarıyla ilintili olduğu öne sürülmüştür. Tan ve ark.'nın (128) çalışmasında da bu hipotezle uyumlu olarak, immün mikroçevrenin tiroid kanserlerinin dediferansiasyonuna neden olan mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir. Söz konusu çalışmada, immünsupresyona ve tümör progresyonuna neden olduğu öne sürülen M2 makrofaj sayıları ile SBSN düzeyi arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu nedenle SBSN'nin, PTK tümör mikroçevresinde immün ve stromal hücrelerde artışa neden olarak tümörün dediferansiasyonuna ve prognozun daha kötü olmasına yol açtığı öne sürülmüştür.

Çalışmamızdaki kolon malign tümöründeki SBSN immünreaktivitesindeki artışı gösteren sonuçla ve ayrıca diğer tümörlerde SBSN ekspresyon düzeylerindeki artışları gösteren birçok çalışmayla çelişkili sonuç içeren endometrium tümörünün araştırıldığı bir çalışma mevcuttur. Celsi ve ark.'nın (133) 2022'de yayımladıkları bu çalışmada SBSN'nin iki izoformu (SBSN-1, SBSN-2) çalışılmış olup endometrial kanser dokusunda her iki SBSN protein izoformu normal uterus dokusuna göre aşağı regüle izlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgunun literatürle çelişkili görüldüğünü; ancak kanserlerde onkoproteinlerin her zaman yukarı regüle olmadığını ifade etmişlerdir. Buna Cyclin D1 onkogeninin meme kanserinde, PML protoonkogeninin prostat kanserinde aşağı regüle olmasını örnek olarak göstermişlerdir (142, 143).

SBSN protein izoform 2, endometrium kanserli hastaların serumunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük seviyede izlenirken izoform 1 ise hastaların serumunda daha fazla saptanmıştır; ancak istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Sonuç olarak özellikle SBSN proteini izoform 2'nin hem serum hem de dokuda diğer biyobelirteçlerle kombine şekilde endometrium kanserinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (133).

Literatürde, SBSN'in tümör karsinogenezi ve prognozu yanı sıra tümör anjiogenezinde de rolü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Tümörler oksijen ve besin gereksinimini karşılamak için yeni kan damarlarına ihtiyaç duyduklarından tümör anjiogenezi gerçekleştirirler (144, 145). Tümörlerde bulunan kan damarlarının normal damarlardan farklı özellikler içerdiği gösterilmiştir (146-148). Yine tümör endotelial hücrelerin (TEC), normal endotelial hücrelere (NEC) göre tedaviye daha dirençli oldukları gösterilmiştir (149). Suprabaşın'ın birçok tümör ile ilişkisinin, TEC oluşumunda oynadığı rolle ilgili olduğunu öne süren görüşler mevcuttur. Birçok tümörde TEC'lerde çok fazla SBSN'nin eksprese edildiği saptanmıştır (18). Alam ve ark.'nın (18) SBSN'yi yeni bir endotelial belirteç olarak takdim ettikleri 2014 yılında yayımladıkları çalışmalarında; insan kaynaklı kolon kanseri ve renal hücreli karsinom vakalarından izole edilen TEC'lerde SBSN mRNA ekspresyon seviyesini daha yüksek saptamışlardır. Yine farelerden elde edilen renal hücreli karsinom ve melanom TEC'lerinde de SBSN mRNA ekspresyonu daha fazla izlenmiştir. Çalışmada; fare TEC'lerinde SBSN azalmasının, endotelial hücrelerin göçünü ve tüp formasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda SBSN'nin TEC'lerde hücre göçü ve tüp formasyonu gibi fonksiyonlarıyla anjiogenik etki oluşturduğu çıkarımı yapılmıştır. SBSN'nin anjiogenik fenotipik özelliğinin endotelial büyüme faktörü (EGF) ile ilişkili, VEGF ile ilişkisiz olduğu ifade edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, araştırmacılar SBSN'nin TEC'lerin ortak biyobelirteci olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Zhu ve ark.'nın (15) çalışmasında da SBSN'nin özofagus SCC'sinin anjiogenezinde fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Yine Hourı ve ark.'nın (150) 2023 yılında yayımladıkları çalışmalarında, SBSN'nin oral SCC hücrelerinde anjiogenik kapasiteyi artırdığı saptanmıştır. Hipoksik koşullarda anjiogenik özelliğın daha da belirgin hale geldiği görülmüştür; ancak, VEGF mRNA düzeyi ile SBSN ekspresyon düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun sonucu olarak anjiogeneze

VEGF ve SBSN ile ilişkili daha farklı sinyal yollarının etkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Bunlara ek olarak aynı çalışmada, hipoksik koşullarda oral SCC'lerde SBSN mRNA ekspresyonunda artış gösterilmiştir. SBSN'nin hem hipoksik hem de normoksik şartlar altında tümör hücrelerinde hücre proliferasyonunu arttırdığı, ayrıca hücre invazyonunu ve göçünü artırdığı saptanmıştır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda (151, 152) bu durumun ekstraselüler matriksteki protein yıkımı, matriks metalloproteazlardaki (MMP) aktivite artışı ve epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMT) ile gerçekleştiği öne sürülse de Houri ve ark.'nın (150) yaptığı bu çalışmada SBSN'nin baskılanmasının veya yüksek ekspresyonunun, MMP aktivitesinde veya EMT'de önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca proliferasyon ve migrasyon yanı sıra anjiogeneze de PI3K/AKT sinyal yolağının etkili olduğu ve SBSN'nin bu yolak vasıtasıyla kanser hücrelerinin fonksiyonlarını regüle ettiği belirtilmiştir (123, 153).

Çalışmamızda adenom grubu içerisinde yer alan TA, TVA ve VA grupları arasında, SBSN immünreaktivite histoskorlarında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yine adenokarsinom grubunda yer alan İDA, ODA ve ADA grupları arasındaki ilişki incelendiğinde ise, iyi diferansiye adenokarsinomdan az diferansiye adenokarsinoma doğru immünreaktivitede hafif azalma izlense de gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yani çalışmamızda tümör diferansiasyonu ile SBSN ekspresyonu arasında bir ilişki saptanamamıştır. Literatürde ise tümörlerin histolojik diferensiasyonu ile SBSN arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş çalışmalar mevcuttur. Üçer ve ark.'nın (125) çalışmasında deri SCC'sinin histolojik derecesi arttıkça SBSN ekspresyon düzeyinde istatistiksel anlamlı olarak düşüş gözlenmiştir; ancak TNM evreleri arasında anlamlı bir ekspresyon farklılığı saptanmamıştır. Zhu ve ark.'nın (15) çalışmasında ise özofagus SCC'sinin histolojik diferensiasyonu ile SBSN immünreaktivitesi arasında önemli şekilde pozitif korelasyon izlenmiştir.

Suprabasin'in, tümör dışında bazı başka hastalıkların patogenezinde ve birçok kompleks biyolojik olayda rol oynadığı belirtilmektedir. Aoshima ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada SBSN'nin deride anti-apoptotik etkisi nedeniyle atopik dermatitin patogenezinde rolü olduğu öne sürülmüştür. Atopik dermatit hastalarında, lezyonlu derideki SBSN ekspresyon seviyesinde düşüş izlenmiştir. Ayrıca bu hastaların serumlarında da SBSN seviyesi daha düşük olarak saptanmıştır. Yine Taguchi ve

ark.'nın (154) yapmış olduğu çalışmada, insan aort düz kas hücrelerine SBSN'nin bazı alt tipleri uygulanmış ve apoptotik hücrelerde azalma gözlenmiştir. Bu durum, SBSN'nin anti-apoptotik ve mitojenik etkisini göstermiştir. Çalışmada ayrıca SBSN'nin, apoptozisi düzenleyen ve büyüme faktörlerine sekonder sinyal artışı oluşturan genler olan EGR1 ve c-Myc gibi erken onkogen olan genlerde ekspresyonu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca vasküler düz kasta birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörünün salgılanmasını sağlayan endojen uyarıcı olarak görev yaptığı ve bu sitokinlerin birçoğunun üretilmesini NF-κB yolağı vasıtasıyla tetiklediği gösterilmiştir. Ichinose ve ark.'nın (124) çalışmasında ise nöropsikiyatrik tutulumlu sistemik lupus eritematozisli (SLE) hastaların beyin-omurilik sıvısında; nöropsikiyatrik tutulumu olmayan SLE'li hastaların, normal basınçlı hidrosefalili hastaların ve multipl sklerozlu hastaların beyin-omurilik sıvısındakinden daha yüksek titrelerde anti-SBSN antikoruna rastlanmıştır. Bu durum, SLE'nin nöropsikiyatrik tutulumunda SBSN'nin etkisi olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda,

- Suprabasin'in, literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu şekilde kolon adenokarsinomunda ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir.
- Adenokarsinom grubunda; adenom, hiperplastik polip ve kontrol gruplarına kıyasla SBSN immünreaktivitesinde istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Adenokarsinom grubu içerisindeki İDA, ODA ve ADA grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.
- Adenom grubunda, hiperplastik polip ve kontrol gruplarına göre SBSN immünreaktivitesinde hafif artış izlenmiştir; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Adenom grubu içerisindeki TA, TVA ve VA grupları arasında da immünreaktivitede anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- Hiperplastik polip grubu ile kontrol grubu arasında SBSN immünreaktivitesinde önemli bir fark görülmemiştir.

Tüm bu bulgular eşliğinde, çalışmamızda kolon adenokarsinomlarında çok yüksek düzeylerde SBSN immünreaktivitesi elde edilememekle birlikte bu durumun çalışmamızda kullanılan İHK'sal antikorun klonuyla ilişkili olabileceği yorumu

yapılmış olup immünreaktivitede görülen önemli farklılıklar nedeniyle, kolon adenokarsinomları ve prekanseröz lezyonların ayırıcı tanısında SBSN'nin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızla birlikte SBSN'nin kolon adenokarsinomu patogenezinde rolü olabileceği ve ayrıca adenomlarda görülen düşük immünreaktivite nedeniyle, SBSN'nin patogeneizde özellikle de karsinoma dönüşümün son aşamalarında etkin olabileceği kanaatine varılmıştır; ancak bu konuda net bir yargıya varılabilmesi için daha geniş çapta moleküler çalışmalar yapılmasını önermekteyiz. İleride yapılacak bu çalışmalar ile ayrıca kolon adenokarsinomu tedavisinde SBSN'yi hedefleyen immünoterapötik ajanlar da bulunabilecektir.



5. KAYNAKLAR

1. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK. Tumours of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019: 157-192.
2. Kara F, Kesinkılıc B. Türkiye kanser istatistikleri. 2017; https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Oral cavities and gastrointestinal tract: Robbins Basic Pathology. 10th ed, Elsevier-Health Sciences Division, 2017: 607-634
5. Hornick JL, Odze RD. Polyps of large intestines. Odze RD, Goldblum JR (editors). Odze and Goldblum's Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 3th ed, Philadelphia, Saunders Elsevier 2014: 607-642.
6. Greenson JK, Lauwers GY, Montgomery EA, Owens SR, Polydorides AD, Srivastava A. Diagnostic Pathology: Gastrointestinal. 2nd ed, Philadelphia: Elsevier; 2016: 456-514.
7. Redston M, Driman DK. Epithelial neoplasms of large intestine. Odze RD, Goldblum JR (editors). Odze and Goldblum's Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 3th ed, Philadelphia, Saunders Elsevier 2014: 737-778.
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul;124(7): 979-994.

9. Matsui T, Hayashi-Kisumi F, Kinoshita Y, Katahira S, Morita K, Miyachi Y, et al. Identification of novel keratinocyte-secreted peptides dermokine-alpha/-beta and a new stratified epithelium-secreted protein gene complex on human chromosome 19q13.1. *Genomics* 2004 Aug;84(2):384-397.
10. Park GT, Lim SE, Jang SI, Morasso MI. Suprabasin, a novel epidermal differentiation marker and potential cornified envelope precursor. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 45195-45202.
11. Moffatt P, Salois P, St-Amant N, Gaumond MH, Lanctôt C. Identification of a conserved cluster of skin-specific genes encoding secreted proteins. *Gene*. 2004 Jun 9; 334: 123-131.
12. Pribyl M, Hodny Z, Kubikova I. Suprabasin-A Review. *Genes (Basel)*. 2021 Jan 18;12(1):108.
13. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015 Jan 23; 347 (6220): 1260419.
14. Hubackova S, Pribyl M, Kyjácova L, Moudra A, Dzijak R, Salovska B, et al. Interferon-regulated suprabasin is essential for stress-induced stem-like cell conversion and therapy resistance of human malignancies. *Mol Oncol*. 2019 Jul; 13(7): 1467-1489.
15. Zhu J, Wu G, Li Q, Gong H, Song J, Cao L, et al. Overexpression of Suprabasin is Associated with Proliferation and Tumorigenicity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2016 Feb 22; 6:21549.
16. Pribyl M, Hubackova S, Moudra A, Vancurova M, Polackova H, Stopka T, et al. Aberrantly elevated suprabasin in the bone marrow as a candidate biomarker of advanced disease state in myelodysplastic syndromes. *Mol Oncol*. 2020 Oct;14(10):2403-2419.
17. Takahashi K, Asano N, Imatani A, Kondo Y, Saito M, Takeuchi A, et al. Sox2 induces tumorigenesis and angiogenesis of early-stage esophageal squamous cell carcinoma through secretion of Suprabasin. *Carcinogenesis*. 2020 Nov 13;41(11):1543-1552.

18. Alam MT, Nagao-Kitamoto H, Ohga N, Akiyama K, Maishi N, Kawamoto T, et al. Suprabasin as a novel tumor endothelial cell marker. *Cancer Sci.* 2014 Dec;105(12):1533-1540.
19. Westerhoff M, Greenson JK. Colon. Mills SE, Sternberg SS (editors). *Histology for Pathologists*. 5th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2020: 55-71.
20. Bass LM, Wershil BK. Small and large intestine. Feldman M, Friedman L, Brandt L (editors). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th ed. Philadelphia, PA; Elsevier, 2016: 1649–1662.
21. Mahmoud NN, Bleier JIS, Aarons CB, Paulson EC, Shanmugan S, Fry RD. Colon and rectum. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (editors). *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed, Philadelphia, PA: Elsevier, Inc, 2017: 1312–1320.
22. Kostouros A, Koliarakis I, Natsis K, Spandidos DA, Tsatsakis A, Tsiaoussis J. Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review). *Int J Mol Med.* 2020 Jul;46(1): 27-57.
23. Roberts DJ. Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract. *Dev Dyn.* 2000 Oct; 219(2): 109-120.
24. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1023-1030.
25. Metzger R, Metzger U, Fiegel HC, Kluth D. Embryology of the midgut. *Semin Pediatr Surg.* 2011 Aug;20(3):145-151.
26. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb;80(1):295-318.
27. Moore KL, Persaud TVN (editors). The digestive system. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003:266–284.
28. Eroschenko VP. diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. 12th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2013: 354-365.

29. Drake R, Vogl AW, Mitchell A, Tibbitts R, Richardson P, (Eds). Gray's Anatomy for students. 2th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009:246-405.
30. Adler DG, Farrae FA, Crawford JM. Gastrointestinal tract endoscopic and tissue processing techniques and normal histology. Odze RD, Goldblum JR (editors). Odze and Goldblum's Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 3th ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2014:4-33.
31. Toledo JS Junior, Correia MM, Coutinho RR, Kifer EF, Torres DFM. Perforation of the cecum resulting from a closed-loop obstruction in a patient with an adenocarcinoma of the sigmoid colon: a case report. Int J Surg Case Rep. 2017; 36:143-146.
32. Alemdaroğlu K, Akcal T, Buğra D. Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul; Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği. 2004:17-20.
33. Corman LM, Allison SI, Kuehne JP. Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı. Adana; Nobel Tıp Kitabevi. 2004:1-20.
34. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. Ann Coloproctol. 2018 Apr;34(2):59-71.
35. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Epithelial neoplasms of the colon. Gastrointestinal Pathology, An Atlas and Text. 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 898-1034.
36. Goldblum JR, Lamps LW, McKenny J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Cambridge, MA: Elsevier, 2017:648-688.
37. Cooper HS. Intestinal neoplasms. Mills SE (editor). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 6th Ed. Wolters Kluwer Health, 2015:1505-1576.
38. Lee E, Schiller LR, Fordtran JS. Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric point-counting method. Gastroenterology 1988;94(2):409-418.

39. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (editors). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1997:142-168.
40. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Cerrahinin İlkeleri. Gecim İE (Çeviren). 7'inci baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2004: 1283-1394.
41. Guyton AC, Hall JE (editors). Gastrointestinal Fizyoloji. Dikmenoğlu NH (çeviren). Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (çeviren). 10. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2001: 718-763.
42. Cho YA, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, Kim J. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. Cancer Res Treat. 2019 Jul;51(3):1033-1040.
43. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the Colon and Rectum. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editors) Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, Lyon, IARC Press, 2010; 132-181.
44. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc. 2014 Nov;89(11):1553-1563.
45. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer. 2001 Feb 15;91(4):854-862.
46. Gupta B, Das P, Ghosh S, Manhas J, Sen S, Pal S, et al. Identification of High-Risk Aberrant Crypt Foci and Mucin-Depleted Foci in the Human Colon With Study of Colon Cancer Stem Cell Markers. Clin Colorectal Cancer. 2017 Sep;16(3):204-213.
47. Clapper ML, Chang WL, Cooper HS. Dysplastic Aberrant Crypt Foci: Biomarkers of Early Colorectal Neoplasia and Response to Preventive Intervention. Cancer Prev Res (Phila). 2020 Mar;13(3):229-240.
48. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol. 2012 Sep;107(9):1315-1329.

49. Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *J Pathol Transl Med*. 2020 Jul;54(4):276-289.
50. Chen Z, Hu J, Zheng Z, Wang C, Lin D, Huang Y, Lan P, He X. Location of colorectal adenomas and serrated polyps in patients under age 50. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Dec;34(12):2201-2204.
51. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, Morris CD, Logan JR, Eisen GM, Carney P. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):351-358.
52. Taherian M, Lotfollahzadeh S, Daneshpajouhnejad P, et al. Tubular Adenoma. [Updated 2022 Dec 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553180/>
53. Langner C. Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer. *Dig Dis*. 2015;33(1):28-37.
54. Kaku E, Oda Y, Murakami Y, Goto H, Tanaka T, Hasuda K, et al. Proportion of flat- and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):503-508.
55. Paggi S, Radaelli F, Repici A, Hassan C. Advances in the removal of diminutive colorectal polyps. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;9(2):237-244.
56. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, Di Giulio E, Zullo A, Laghi A, et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15;31(2):210-217.
57. Myers DJ, Arora K. Villous Adenoma. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470272/>
58. Gibson JA, Odze RD. Pathology of premalignant colorectal neoplasia. *Dig Endosc*. 2016 Apr;28(3):312-323.
59. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and

- polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):844-857.
60. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1065-1075.
 61. Lee HE, Chandan VS, Lee CT, Wu TT. Squamoid morules in the pseudoinvasive foci of colonic polyp morphologically mimic invasive carcinoma. *Hum Pathol*. 2017 Oct; 68:54-60.
 62. Shepherd NA, Griggs RK. Bowel cancer screening-generated diagnostic conundrum of the century: pseudoinvasion in sigmoid colonic polyps. *Mod Pathol*. 2015 Jan;28 Suppl 1:88-94.
 63. Loughrey MB, Shepherd NA. The pathology of bowel cancer screening. *Histopathology*. 2015 Jan;66(1):66-77.
 64. Cekodhima G, Cekodhima A, Beqiri A, Alimehmeti M, Sulo G. Demographic And Histopathological Characteristics Of Colorectal Polyps: A Descriptive Study Based On Samples Obtained From Symptomatic Patients: *Zdr Varst*. 2016 Feb 11;55(2):108-113.
 65. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol*. 2010 Aug;63(8):681-686.
 66. Ünal NG, Öztürk A. Colorectal polyps. Engin Ö (editor). *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer*. Switzerland: Springer International, 2015:141-151.
 67. Wang LC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB. Gastrointestinal Polyps In Children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50:196-201.
 68. Jansen M, de Len WW, Baas AF, Myoshi H, Mathus-Vliegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz –Jeghers polyposis. *Gut* 2006; 55:1.
 69. Jackson-Thompson J, Ahmed F, German RR, Lai SM, Friedman C. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5 Suppl):1103-1111.
 70. De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, Govaere O, Tousseyn T, Van Cutsem E, et al. Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour

- heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *Br J Cancer*. 2015 Jul 28;113(3):500-509.
71. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):49-59.
 72. Spoto CPE, Gullo I, Carneiro F, Montgomery EA, Brosens LAA. Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors: An algorithm for genetic testing. *Semin Diagn Pathol*. 2018 May;35(3):170-183.
 73. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, Wenstrup RJ, Syngal S. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012 Aug 1;308(5):485-492.
 74. Brosens LA, van Hattem A, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*. 2007 Jul;56(7):965-967.
 75. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A. Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019 Dec;17(4):650-665.
 76. Findeis-Hosey J. Turcot syndrome. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorturcot.html>. Accessed Apr, 2023.
 77. Christian NA, Ajay G, Hubert EB, Richard B. Molecular pathogenesis of colorectal cancer implications for molecular diagnosis. *Cancer* 2005; 104: 2035-2047.
 78. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350-1356.
 79. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009 Jul;17(1):9-26.
 80. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2059-2072.
 81. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002 Jul;89(7):845-860.

82. Dobre M, Comănescu M, Arsene D, Iosif C, Bussolati G. K-ras gene mutation status in colorectal cancer: comparative analysis of pyrosequencing and PCR-RFLP. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3):567-574.
83. Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 28;20(48):18151-18164.
84. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2015 Mar;60(3):762-772.
85. Menendez D, Inga A, Resnick MA. The expanding universe of p53 targets. *Nat Rev Cancer.* 2009 Oct;9(10):724-737.
86. Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, Rodrigues CM. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med.* 2010 Feb;9(45):145-152.
87. Rashid A, Zahurak M, Goodman SN, Hamilton SR. Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut.* 1999 Jun;44(6):826-833.
88. Mehlen P, Fearon ER. Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3420-3428.
89. Takagi Y, Kohmura H, Futamura M, Kida H, Tanemura H, Shimokawa K, Saji S. Somatic alterations of the DPC4 gene in human colorectal cancers in vivo. *Gastroenterology.* 1996 Nov;111(5):1369-1372.
90. MacGrogan D, Pegram M, Slamon D, Bookstein R. Comparative mutational analysis of DPC4 (Smad4) in prostatic and colorectal carcinomas. *Oncogene.* 1997 Aug 28;15(9):1111-1114.
91. Soyöz M, Özçelik N. TGF beta (transforming growth factor beta) ve sinyal iletimi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2007; 27: 426-433.
92. Yearsley M, Hampel H, Lehman A, Nakagawa H, de la Chapelle A, Frankel WL. Histologic features distinguish microsatellite-high from microsatellite-low and microsatellite-stable colorectal carcinomas, but do not differentiate germline mutations from methylation of the MLH1 promoter. *Hum Pathol.* 2006 Jul;37(7):831-838.

93. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):291-302.
94. Shima K, Morikawa T, Baba Y, Nosho K, Suzuki M, Yamauchi M, et al. MGMT promoter methylation, loss of expression and prognosis in 855 colorectal cancers. *Cancer Causes Control*. 2011 Feb;22(2):301-309.
95. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 20;104(47):18654-18659.
96. Doğusoy GB, Kalın barsak hastalıkları, *Gastrointestinal Patoloji*, İstanbul, 2015: 269-389.
97. Powell AG, Wallace R, McKee RF, Anderson JH, Going JJ, Edwards J, Horgan PG. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012 Dec;14(12):1493-1499.
98. Yantiss RK, Goodarzi M, Zhou XK, Rennert H, Pirog EC, Banner BF, Chen YT. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Apr;33(4):572-582.
99. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):775-782.
100. Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical characterization of signet-ring cell carcinomas of the stomach, breast, and colon. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jun;121(6):884-892.
101. Wick MR, Vitsky JL, Ritter JH, Swanson PE, Mills SE. Sporadic medullary carcinoma of the colon: a clinicopathologic comparison with nonhereditary poorly differentiated enteric-type adenocarcinoma and neuroendocrine colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2005 Jan;123(1):56-65.
102. Chevinsky AH, Berelowitz M, Hoover HC Jr. Adenosquamous carcinoma of the colon presenting with hypercalcemia. *Cancer*. 1987 Sep 1;60(5):1111-1116.

103. Kamal M, Hassell LA. Mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm. PathologyOutlines.comwebsite.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumormxndnrndcrnnnonnrndocrnnplsm.html>. Accessed Apr, 2023.
104. Amin M, Edge S, Greene F, (editors). AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer, 2017.
105. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget*. 2015 Nov 17;6(36):38658-38666.
106. Lin F, Shi J, Zhu S, Chen Z, Li A, Chen T, Wang HL, Liu H. Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Aug;138(8):1015-1026.
107. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Dec;138(12):1583-1610.
108. Watanabe H, Tokuyama H, Ohta H, Satomura Y, Okai T, Ooi A, Mai M, Sawabu N. Expression of placental alkaline phosphatase in gastric and colorectal cancers. An immunohistochemical study using the prepared monoclonal antibody. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2575-2582.
109. Campo E, Palacin A, Benasco C, Quesada E, Cardesa A. Human chorionic gonadotropin in colorectal carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer*. 1987 May 1;59(9):1611-1616.
110. Pande R, Sunga A, Levea C, Wilding GE, Bshara W, Reid M, Fakih MG. Significance of signet-ring cells in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):50-55.
111. Mody K, Baldeo C, Bekaii-Saab T. Antiangiogenic Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer J*. 2018 Jul/Aug;24(4):165-170.
112. Washington MK. Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Oct;132(10):1600-1607.

113. Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and recent advances. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8515-8526.
114. Petrelli F, Pezzica E, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2015 Sep;46(3):212-218.
115. Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, Swanson RS. Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma: association with survival. *Am J Clin Pathol*. 1998 Jun;109(6):733-737.
116. Rössler O, Betge J, Harbaum L, Mrak K, Tschmelitsch J, Langner C. Tumor size, tumor location, and antitumor inflammatory response are associated with lymph node size in colorectal cancer patients. *Mod Pathol*. 2017 Jun;30(6):897-904.
117. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM: Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1986; 58:1340-1345.
118. Cohen AM, Wood WC, Gunderson LL, Shinnar M. Pathological studies in rectal cancer. *Cancer*. 1980 Jun 15;45(12):2965-2968.
119. Rao BN, Pratt CB, Fleming ID, Dilawari RA, Green AA, Austin BA. Colon carcinoma in children and adolescents. A review of 30 cases. *Cancer*. 1985 Mar 15;55(6):1322-1326.
120. Sessions RT, Reiddell DJ: Cancer of the large bowel in the young adult. *Am J Surg* 1961; 102:66-69.
121. Benhattar J, Losi L, Chaubert P, Givel JC, Costa J: Prognostic significance of K-ras mutations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 104:1044-1048.
122. Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Nakazawa S, Iwasaki M, Sakabe JI, Umayahara T, et al. Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: Possible role for atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019 Sep;95(3):107-112.
123. Tan H, Wang L, Liu Z. Suprabasin: Role in human cancers and other diseases. *Mol Biol Rep*. 2022 Feb;49(2):1453-1461.

124. Ichinose K, Ohyama K, Furukawa K, Higuchi O, Mukaino A, Satoh K, et al. Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.* 2018, 193:123–130.
125. Ucer O, Kocaman N. Role of suprabasin, a new biomarker in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Tissue Cell.* 2022 Oct; 78:101875.
126. Zhou Z, Zhang Z, Chen H, Bao W, Kuang X, Zhou P, et al. SBSN drives bladder cancer metastasis via EGFR/SRC/STAT3 signalling. *Br J Cancer.* 2022 Jul;127(2):211-222.
127. Chen H, Chen X, Zhang Z, Bao W, Gao Z, Li D, et al. Extracellular vesicles-transferred SBSN drives glioma aggressiveness by activating NF- κ B via ANXA1-dependent ubiquitination of NEMO. *Oncogene.* 2022 Dec;41(49):5253-5265.
128. Tan H, Wang L, Liu Z. Role of Suprabasin in the Dedifferentiation of Follicular Epithelial Cell-Derived Thyroid Cancer and Identification of Related Immune Markers. *Front Genet.* 2022 Feb 9; 13:810681.
129. Kuuselo R, Simon R, Karhu R, Tennstedt P, Marx AH, Izbicki JR, et al. 19q13 amplification is associated with high grade and stage in pancreatic cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010 Jun;49(6):569-575.
130. Rao PH, Arias-Pulido H, Lu XY, Harris CP, Vargas H, Zhang FF, et al. Chromosomal amplifications, 3q gain and deletions of 2q33-q37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma. *BMC Cancer.* 2004 Feb 6;4:5.
131. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer, *Lancet*, 2014; c. 383,9927:1490-1502.
132. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2010;49(1):57-62.
133. Celsi F, Monasta L, Arrigoni G, Battisti I, Licastro D, Aloisio M, et al. Gel-Based Proteomic Identification of Suprabasin as a Potential New Candidate Biomarker in Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 14;23(4):2076.

134. Wang H, Liu J, Li J, Zang D, Wang X, Chen Y, et al. Identification of gene modules and hub genes in colon adenocarcinoma associated with pathological stage based on WGCNA analysis. *Cancer Genet.* 2020 Apr; 242:1-7.
135. Domenichini A, Adamska A, Falasca M. ABC transporters as cancer drivers: Potential functions in cancer development. *Biochimica et biophysica acta Gen Sub* 2019; 1863:52–60.
136. Jiang N, Chen WJ, Zhang JW, Xu C, Zeng XC, Zhang T, Li Y, Wang GY. Downregulation of miR-432 activates Wnt/ β -catenin signaling and promotes human hepatocellular carcinoma proliferation. *Oncotarget.* 2015 Apr 10;6(10):7866-7879.
137. Nopparat J, Zhang J, Lu JP, Chen YH, Zheng D, Neuffer PD, et al. δ -Catenin, a Wnt/ β -catenin modulator, reveals inducible mutagenesis promoting cancer cell survival adaptation and metabolic reprogramming. *Oncogene.* 2015 Mar 19;34(12):1542-1552.
138. Jang GB, Hong IS, Kim RJ, Lee SY, Park SJ, Lee ES, et al. Wnt/ β -Catenin Small-Molecule Inhibitor CWP232228 Preferentially Inhibits the Growth of Breast Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res.* 2015 Apr 15;75(8):1691-1702.
139. Ucer O, Kocaman N. New candidates in the differential diagnosis of malignant mesothelioma from benign mesothelial hyperplasia and adenocarcinoma; DARS2 and suprabasin. *Tissue Cell.* 2022 Dec; 79:101920.
140. Glazer CA, Smith IM, Ochs MF, Begum S, Westra W, Chang SS, et al. Integrative discovery of epigenetically derepressed cancer testis antigens in NSCLC. *PLoS One.* 2009 Dec 4;4(12):e8189.
141. Shao C, Tan M, Bishop JA, Liu J, Bai W, Gaykalova DA, et al. Suprabasin is hypomethylated and associated with metastasis in salivary adenoid cystic carcinoma. *PLoS One.* 2012;7(11):e48582.
142. Lehn S, Tobin NP, Berglund P, Nilsson K, Sims AH, Jirström K, et al. Down-regulation of the oncogene cyclin D1 increases migratory capacity in breast cancer and is linked to unfavorable prognostic features. *Am J Pathol.* 2010 Dec;177(6):2886-2897.

143. Zhang H, Melamed J, Wei P, Cox K, Frankel W, Bahnson RR, et al. Concordant down-regulation of proto-oncogene PML and major histocompatibility antigen HLA class I expression in high-grade prostate cancer. *Cancer Immun.* 2003 Feb 14;3:2.
144. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002 Dec;29(6 Suppl 16):15-18.
145. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Apr;6(4):273-286.
146. McDonald DM, Baluk P. Significance of blood vessel leakiness in cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 5381-5385.
147. Morikawa S, Baluk P, Kaidoh T, Haskell A, Jain RK, McDonald DM. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2002; 160: 985-1000.
148. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003; 9: 685-693.
149. Akiyama K, Ohga N, Hida Y, Kawamoto T, Sadamoto Y, Ishikawa S, et al. Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 up-regulation via VEGF signaling in tumor microenvironment. *Am J Pathol.* 2012 Mar;180(3):1283-1293.
150. Hourai A, Mukudai Y, Abe Y, Watanabe M, Nara M, Miyamoto S, et al. Suprabasin enhances the invasion, migration, and angiogenic ability of oral squamous cell carcinoma cells under hypoxic conditions. *Oncol Rep.* 2023 May;49(5):83.
151. Di Nezza LA, Jobling T, Salamonsen LA. Progestin suppresses matrix metalloproteinase production in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2003 May;89(2):325-333.
152. Scheau C, Badarau IA, Costache R, Caruntu C, Mihai GL, Didilescu AC, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2019: 9423907.

153. Teng Y, Fan Y, Ma J, Lu W, Liu N, Chen Y, et al. The PI3K/Akt Pathway: Emerging Roles in Skin Homeostasis and a Group of Non-Malignant Skin Disorders. *Cells*. 2021 May 17;10(5):1219.
154. Taguchi T, Kodera Y, Oba K. Suprabasin-derived bioactive peptides identified by plasma peptidomics. *Sci Rep* 2021; 11: 1047.

