

Kolorektal Karsinogenez

Berna SAVAŞ, Hilal ERİNANÇ, Sibel PERÇİNEL, Arzu ENSARİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Kolorektal karsinomalar, Batı'da, akciğer ve meme karsinomalarından sonra en sık ölüme neden olan malignite grubunu oluşturmakta ve insidansı birçok ülkede artış göstermektedir (1). Kolorektal kanserde beş yıllık yaşam şansı yaklaşık %40 kadardır. Kolorektal kanser tedavisinde başarı elde edilebilmesi için erken tanınması, bunun için de kolorektal karsinomanın prekürsör lezyonlarının bilinmesi ve kolorektal karsinogenez modelinin anlaşılması gerekmektedir. Bu yazıda, kolorektal karsinogenezin iki farklı gelişim modeli üzerinde durulacaktır. Bu bağlamda, her iki modelin öncü lezyonlarının morfolojik değerlendirmesi, kolorektal intraepitelyal neoplazi kavramı ve herediter sendromlar ayrı ayrı tartışılacaktır.

KOLOREKTAL KARSİNOGENEZ

Kolorektal karsinogenezde genomik instabilitenin tipine bağlı olarak iki farklı moleküler gelişim modeli tanımlanmıştır (2, 3): 1. kromozomal instabilite arayolu ve 2. DNA mikrosatellit instabilite arayolu. Kolorektal karsinogenezdeki bu gelişim modellerinden ilkinde çeşitli onkogen ve tümör süpressör genlerde görülen seri mutasyonların ardı ardına kümülasyonu sonucu kromozomal instabilite ortaya çıkmaktadır.

Bu arayolda, moleküler değişikliklere tanımlanabilen bir dizi morfolojik değişik eşlik etmekte ve lezyonların progresyonu sonucu kolorektal karsinoma gelişmektedir. En erken lezyon lokalize epitelyal proliferasyonlar şeklindedir (4). Bunu, küçük adenoma oluşumu ve daha sonra bunların büyümesiyle displastik değişikliklerin ortaya çıkması ve sonunda da invaziv kanserin gelişimi izlemektedir (5). Bu modele adenoma-karsinoma sekansı adı verilmiştir ve ilk olarak Fearon and Vogelstein tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır (6). Bu konseptte göre, APC tümör süpresör gende görülen mutasyon adenom gelişimi boyunca erken dönemde yer almakta, daha sonra adenomatöz evre boyunca k-ras mutasyonu, maligniteye geçişte ise p53 mutasyonu ve kromozom 18q delesyonundan söz edilmektedir. APC'deki germ-line mutasyonlar Familial Adenomatöz Polipozis sendromuna yol açarken, sporadik kolorektal karsinomaların %80'inde APC'de somatik mutasyon saptanmıştır. Bu model tanımlandıktan sonra geçen süre içinde başka mutasyonlar da tanımlanmıştır. Ancak bazı genetik değişikliklerin sekansda hemen daima ve belli aşamalarda yer aldığı izlenirken bazılarının ise sekansda daha değişken olarak yer aldığı görülmüştür. Günümüzde kolorektal karsinogenezde alternatif yolların varlığı da araştırılmaktadır.

İkinci arayol ise DNA mismatch onarım genlerindeki genetik bozukluklar nedeniyle oluşan mikrosatellit instabilitesi üzerinden gerçekleşmektedir. Burada da çeşitli gen mutasyonlarının akümüasyonu söz konusudur ancak etkilenen genler farklıdır ve adenoma-karsinoma sekansından farklı olarak bu genetik değişikliklerin tam karşılığı olabilecek morfolojik değişiklikler henüz tam olarak idantifiye edilmemiş olmakla birlikte, son yıllarda, “serrated” morfolojiye sahip öncü lezyonların karsinoma ilerleyebilecekleri ileri sürülmektedir (7, 8).

DNA “mismatch repair” genler (MMR) spontan mutasyonlar sonucu DNA’da oluşan uyumsuz baz çifti eşleşmelerini belirler ve hatanın tespit edilmesinden sonra ortadan kaldırılması ve düzeltilmiş nükleotidin yerleştirilmesinden sorumludur. DNA “mismatch repair” genler replikasyon boyunca doğru DNA sentezinin sağlanmasında rol alarak genomun stabilizasyonunu sağlarlar. Etkin MMR gen aktivitesinin yokluğunda mikrosatellit instabilite (MSI) gözlenir. DNA onarım genlerindeki germline mutasyonlar “Hereditör Non Polyposis Colorectal Cancer” (HNPCC)’e neden olurken, somatik mutasyonlar sporadik kolorektal kanserlerin %10-15’inde görülmektedir (3, 9). MSI gösteren tümörlerin farklı klinik özellik gösterdiği saptanmıştır. Bu tümörler proksimal kolonda lokalizedir, genellikle musinöz

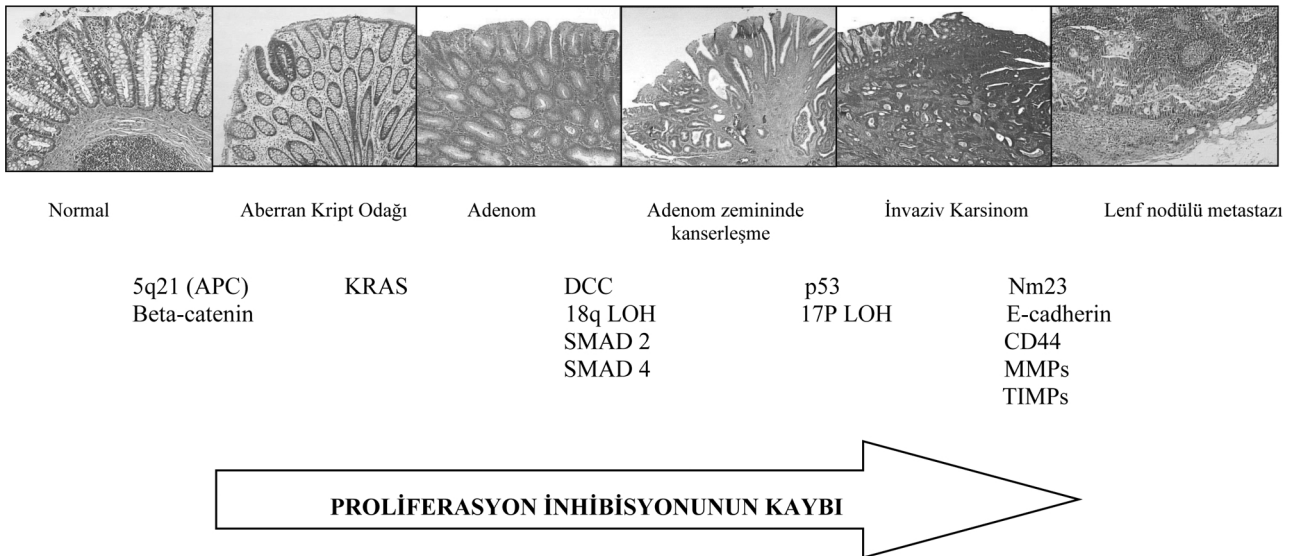
veya andiferansiye özelliktedir. Stromalarında belirgin lenfositik infiltrasyon bulunmaktadır ve mikrosatellit stabil tümörlere göre daha iyi prognoz gösterirler. Özellikle sağ kolonda lokalize bazı hiperplastik poliplerin bu tümörlerin öncü lezyonları olabileceklerine ilişkin son yıllarda literatürde birçok çalışma yer almaktadır. Bu arayolda da hiperplastik polip, serrated adenoma ve müsinöz karsinoma şeklinde gelişebilecek bir morfolojik spektrumun bulunabileceği düşünülmektedir.

Adenoma-Karsinoma Sekansı ve Prekürsör Lezyonlar

Kolorektal karsinogenezin genetik değişikliklerin akümüasyonu ile normal mukozadan karsinomaya doğru ilerleyen farklı morfolojik değişikliklere yol açarak farklı lezyonların gelişimi ile karakterli bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Histolojik gözlemler sonucunda çoğu kolorektal kanser olgusunda mukozada normal epitel-adenomatöz epitel-adenomatöz displazi ile karakterli giderek ilerleyen bir sekans olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (2, 6, 9). Kolorektal karsinomların büyük kısmının bu sekans üzerinden geliştiği kabul edilmektedir. Adenoma-karsinoma sekansında tanımlanmış en erken morfolojik prekürsör lezyon “aberrant kript odağı”dır (4, 10).

Aberrant Kript Odağı (“Aberrant Crypt Foci”: ACF):

Kolorektumda epitelyal neoplazinin en erken morfo-



Şekil 1. Adenom-karsinom sekansı

lojik prekürsörü olarak kabul edilen ACF'nin normal kolon mukozası ve adenomatöz polip arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülmektedir (4, 10). Kolorektal karsinogenezdeki rolü, bazı ACF'lerde displazinin ve kolorektal kanserde gözlenen bazı genetik ve epigenetik değişikliklerin (APC değişiklikleri, K-ras mutasyonları, MSI ve p16 geni ve diğer CpG adalarının metilasyonu gibi) saptanması ile desteklenmektedir. İlk olarak azoxymetan verilmiş sıçanlarda metilen mavisi ile boyalı mukozal tabakanın mikroskopik muayenesi veya "magnifying" endoskopi ya da kromoendoskopi ile azalmış musin içeriği ile birlikte normale göre daha genişlemiş, kalınlaşmış ve koyu boyanmış kriptler şeklinde tanımlanmıştır. ACF tek bir kript ya da 200 veya daha fazla kriptten oluşabilir. Yüzey düz ya da hafif kabarık olabilir. Mikroskopik olarak ise Hiperplastik (heteroplastik/nondisplastik), Displastik ve Mikst tipleri vardır. ACF'nin %65-95'inin hiperplastik özellikte olduğu bildirilmektedir. Displastik ACF, FAP olgularında sporadik kolorektal kanserlere göre daha sık görülmektedir.

Adenoma: Kolorektumda neoplastik polipler, epitelial proliferasyon ve proliferen epitelde displazi gelişimi ile karakterizedir ve adenomatöz polip veya adenoma olarak adlandırılırlar (5). Adenomatöz polipler gerçek neoplastik lezyon olup, karsinoma prekürsörüdürler. Kolorektal karsinomaların büyük çoğunluğunun adenomatöz poliplerden geliştiği düşünülmektedir. Kolorektal adenokarsinoma prevalansı yüksek olan ülkelerde kolonik adenomatöz polip prevalansının da yüksek olması, adenomatöz polip gelişen hastalarda kolorektal karsinoma gelişimi riskinin artması, adenomatöz poliplerin karsinomalara göre daha genç yaş grubunda görülmesi, kolonoskopik polipektomi yapılan hastalarda kolorektal kanser insidansında azalma bildirilmesi gibi bulgular da bunu desteklemektedir. Adenomatöz polip prevalansı 40 yaş öncesi yaklaşık %20-30 iken, 60 yaştan sonra %40-50'dir (11). Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Adenomatöz polipler histolojik olarak epitelde hiperselülarite, hiperkromatik nükleus, değişik derecelerde stratifikasyon ve polarite kaybı ile karakterlidir (5, 11).

Tübüler Adenoma (TA): Genellikle protrude, sferik ve pedünküle ya da non-protrude ("flat") olurlar. Mikroskopik olarak displastik glandüler komponent luminal yüzeyin en az %80'ini kaplar. Saplı TA'da sap, normal kolon mukozasından oluşur, adenomatöz epitel ise polibin baş kısmında yer alır. Nadiren çapları 2,5 cm'yi geçebilir.

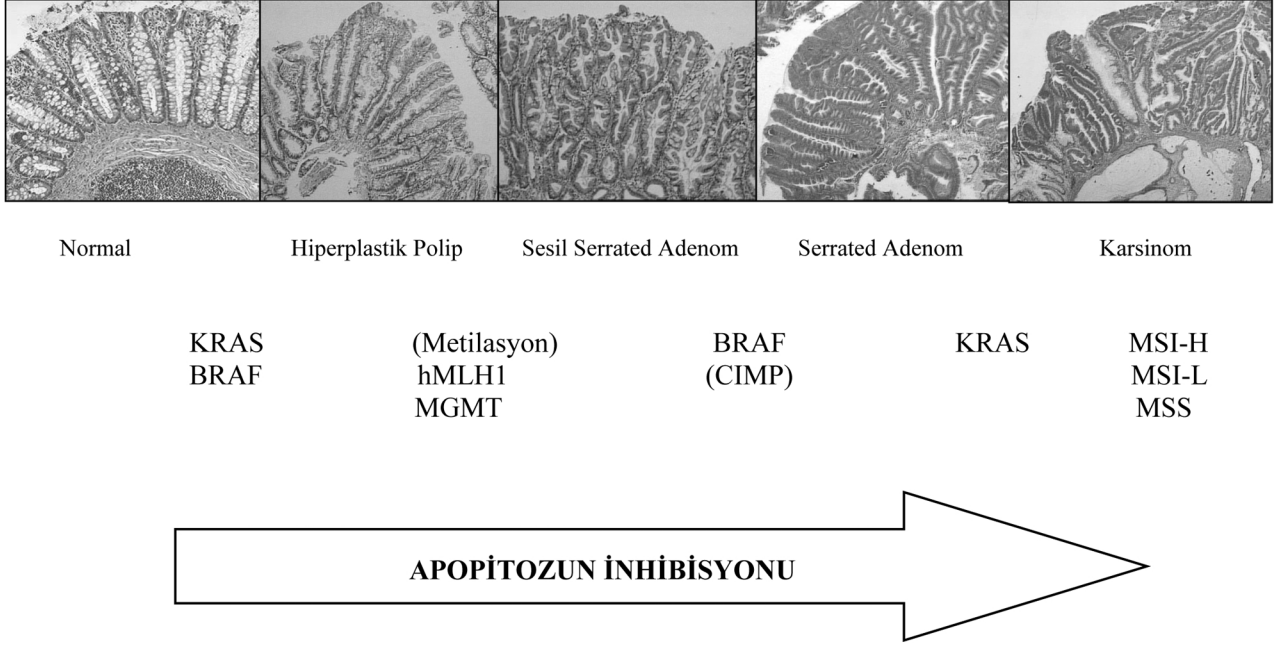
Villöz Adenoma (VA): Tipik olarak sesildirler ve 10 cm gibi büyük çaplara ulaşabilirler. Mikroskopik olarak displastik glandüler epitel ile döşeli ince villöz projeksiyonlar luminal yüzeyin %80'inden fazlasını kaplar. Villöz projeksiyonlar normal kolorektal mukozanın iki katından daha fazla yüksekliktedir.

Tübülovillöz Adenoma (TVA): Tübüler ve villöz komponentlerin %80/%20 ile %20/%80 arasındaki oranda birarada bulunmasıyla tanımlanır.

"Serrated" neoplazi sekansı ve prekürsör lezyonlar

"Serrated" neoplazi sekansındaki prekürsör lezyonlar "serrated" arkitektüre sahip bir polip spektrumundan oluşmaktadır ve bu nedenle bu poliplere "serrated" polipler adı verilmiştir. İlk olarak Longacre ve Fenoglio-Preiser kolorektumda 3 tip "serrated" polip tanımlamışlardır: hiperplastik polip, mikst hiperplastik-adenomatöz polip ve "serrated" adenoma (12).

Hiperplastik Polip (HP): Sıklıkla rektum yerleşimli benign epitelial proliferasyonlardır. Sigmoid kolonda da bulunabilirler. Proksimal kolonda daha az gözlenirler. Çoğu hiperplastik polip 3-6 mm boyutundadır. Boyut nedeniyle sıklıkla semptomsuzdur. Kolonoskopi sırasında insidental olarak tespit edilirler. Hiperplastik polip insidansı yaş ile ilişkili olup, 40 yaştan sonra insidansı artar. Makroskopik olarak çevre mukoza ile aynı renkte ya da daha soluk görülen, küçük konveks yapıdadır. Nadiren pedünküllü olabilir. Mikroskopik olarak iyi diferansiye goblet hücreleri ve absorbtif epitel ile döşeli, dar lamina propria ile birbirinden ayrılan çok sayıda kript içerirler. Genel olarak premalign lezyon olarak kabul edilmelerine karşın, bazı subtiplerinin özellikle "serrated" neoplazi spektrumunda yer alabileceklerini gösteren çalışmalar literatürde giderek artmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Serrated polip-neoplazi sekansı

Sesil “serrated” Polip/adenoma: “Tehlikeli” hiperplastik polip konsepti ilk olarak Torlakovic ve Snover tarafından ortaya atılmıştır (12). Bu araştırmacılar, Hiperplastik Polipozis Sendromunda görülen hiperplastik poliplerin konvansiyonel hiperplastik poliplerden farklı olduğunu ve sendromun “serrated” adenomatöz polipozis olarak adlandırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu varyant hiperplastik polipler, büyük çaplı, aşırı “serration” gösteren, kript dilatasyonu, horizontal kript bulunduran, subepitelyal kalın kollagen bandın bulunmadığı, müsin sekresyonu artmış, hiperprolifere ve endokrin hücre içermeyen polipler olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarında, bu lezyonların tüm “serrated” poliplerin %18’ini oluşturduklarını göstermişlerdir. Bu nedenle, bu poliplere hiperplastik polip yerine sesil “serrated” adenoma adının verilmesini önermişlerdir. Sesil “serrated adenoma”nın karakteristik özellikleri şunlardır: kript bazalinde aşırı “serration”, yüzeyde villöz/papiller yapının artması, kript dallanmasında artış, horizontal kript yerleşimi, kript dilatasyonu, epitel/stroma oranında artış (> %50), kript proksimalinde mitoz ve sitolojik atipi varlığı (büyük veziküler nükleus ve belirgin nükleolle karakterize), müsin yapımında artış. Bu kriterlerden 4 ya da daha fazlasının

bulunması durumunda hiperplastik polip varyantı; sesil “serrated” adenoma olarak değerlendirilmeleri önerilmektedir. Bu görüşlere destek olacak şekilde, daha sonraki yıllarda da, sağ kolon yerleşimli hiperplastik poliplerin MSI olan kolorektal adenokarsinomalarla ilişkisini gösteren kanıtlar elde edilmiştir.

“Serrated” Adenoma (SA): Diğer adenomatöz poliplere göre oldukça yeni tanımlanmış antitelerdir (14-17). Morfolojik olarak yapısal özellikleri hiperplastik poliplere benzerlik gösterirken, sitolojik özellikleri adenomatöz poliplere benzemektedir. İnsidansı %0,6-1,3 olarak bildirilmiştir. Makroskopik olarak saplı veya sesil olabilirler. Ortalama çap 2-10 mm arasında bildirilmiştir. Mikroskopik olarak küçük büyütmede kript epitelinde testere dişi benzeri “serrated” görünüm dikkati çeker, ancak hiperplastik poliplere kıyasla kriptler daha elonge, dilate görünümde ve daha kompleks dallanma gösterirler. Sitoplazmik eozinofili dikkat çekicidir. Büyük büyütmede, kriptleri döşeyen stratifiye epitel daha immatür ve displastiktir ve nükleuslar daha elonge olup, belirgin nükleol ve atipi içerirler. Özellikle kriptlerin luminal kısmını döşeyen epitelde bu değişikliklerin görülmesi hiperplastik poliplerden ayırımında çok değerli bir bulgudur. Bu poliplerde tübüler ya da villöz kompo-

nente rastlanabilmekle birlikte, düşük düzeyde MSI varlığı ve müsin konfigürasyonundaki değişiklik “serrated” adenomların ayrı bir antite olarak karakteristik özellikleridir. Literatürde, “serrated” adenomlarda da %7-15 oranında karsinoma in situya eşdeğer ağır displastik odaklara rastlanabileceği bildirilmektedir.

Mikst Hiperplastik-Adenomatöz Polip (MP): Klasik adenoma ve hiperplastik polibin kollizyonu olarak tanımlanmaktadır. Hem hiperplastik polip alanları hem de adenoma alanları bulundurmaktadır. Literatürde bu poliplerde değişen derecelerde “serrated” komponentin de bulunabileceğini belirten çalışmalar yanı sıra bu poliplerin özellikle non “serrated” adenomlar ile hiperplastik polip kombinasyonu olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır. Bu antitenin varlığı hiperplastik poliplerin nonneoplastik olma özelliklerinin sorgulanmasına yol açmıştır.

Literatürde, rektosigmoidin proksimalinde ve büyük hiperplastik poliplere, >1 cm çaplı herhangi bir “serrated” lezyona, mikst polip, “serrated” adenom, sesil “serrated” polip olarak raporlanmış her polibe kuşkuyla yaklaşılmaması ve total eksizyonları ile uygun şekilde izlenmeleri önerilmektedir (15, 17, 18). Ayrıca, bu poliplerin moleküler temellerine ilişkin çalışmalarda, ilginç olarak, kolondaki lokalizasyonlarının moleküler mekanizmaları belirlediğine dair sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre sağ kolon lokalizasyonlu olanların MSI arayolunu izlediği, sol kolon lokalizasyonluların ise birçok tümör süpresör gen ve onkogen mutasyonlarının akümüülasyonu ile ortaya çıkan kromozomal instabilite gösterdiği anlaşılmaktadır (19-21).

Kolorektal intraepitelyal neoplazi

Yukarıda tanımlanan her adenoma tipinde karsinom odağı bulunabilir ve genellikle bu odak tüm öncü değişikliklerin bir sürekliliği şeklinde gelişir. Adenoma içinde hafiften ağıra dek değişen displazi odağı ve devamında karsinom odağı görülebilir. Literatürde malign polip terminolojisinin invaziv karsinom (muskularis mukozayı geçerek submukozaya infiltre olmuş tümörler) bulunduran polipler için kullanıldığı görülmektedir. Bu tanımda intraepitelyal ya da

intramukozal karsinom odağı içeren adenomlar yer almamaktadır. Bunun gerekçesi olarak da, mukozal karsinomların metastaz yapma potansiyelinin bulunmayışı gösterilmektedir. TNM evreleme sistemine göre pTis (is: in situ) glandüler bazal membranla sınırlı malign hücreler (intraepitelyal karsinom) ile mukozal lamina propriaa infiltre olan malign hücreleri (intramukozal karsinom) kapsamaktadır. Muskularis mukozaya infiltre olan ancak onu geçmeyen tümörler de intramukozal karsinom olarak değerlendirilmekte ve Tis kategorisinde yer almaktadır. Muskularis mukoza penetrasyonu ya da submukozaya invazyon ise pT1 olarak değerlendirilmektedir. Yüksek grade’li displazi ile intraepitelyal karsinom sıklıkla eş anlamlı terimler olarak kullanılmaktadır. Burada dikkati çeken nokta, kolorektum dışında, neredeyse tüm organ sistemlerinde, karsinoma in situ, bazal membranı penetre etmeyen maligniteler ve invaziv karsinoma, ise stromayı invaze eden tümörler için kullanılan terimler olmalarıdır (11). Stromal invazyon diğer tüm maligniteler için son derece önemli bir parametredir çünkü stromadaki lenfatikleri invaze etme olasılığını ortaya koymaktadır. Kolorektal kanserde ise, pTis intramukozal karsinomlar için kullanılmakta ve kolorektal mukozanın özelliğinden ötürü, mukozal invazyon lenf nodu metastazına neden olmamaktadır. Ancak, karsinoma in situ terimiyle hem intraepitelyal karsinom, hem de intramukozal karsinomdan söz edilebiliyor olması, değerlendirmede karışıklıklara neden olabilecektir. Bu nedenle, intraepitelyal karsinom ve intramukozal karsinom terminolojisinin de in situ karsinomun (pTis) yanısıra kullanılması önerilmektedir.

Displazi değerlendirmesinde objektif kriterlerin bulunmayışı intra ve interobserver değişkenliği arttırmakta ve yine Doğu ile Batı’nın displazi değerlendirmesinde kullandığı kriterlerin farklılığı literatürde de bir kaos yaşanmasına yol açmaktadır. Bu durumu düzeltmek amacıyla bir dizi konsensus toplantısı yapılmış ve sonuçta 2000 yılında Viyana’da toplanan çok sayıda eksper gastrointestinal patolog tarafından yeni bir klasifikasyon şeması oluşturulmuştur; Viyana Klasifikasyonu (22). Buna göre, kolorektal epitelyal lezyonlar 5 gruba ayrılarak değerlendirilmekte,

her grup için histopatolojik kriterlerin ve ortak terminolojinin yanı sıra lezyonların klinik izlemelerine ilişkin değerlendirmeler de yer almaktadır. Ancak literatür incelendiğinde rutin patoloji pratiğinde Viyana klasifikasyonunun beklenildiği kadar yaygın kullanılmadığı anlaşılmaktadır.

Hereditör Sendromlar

Kolorektal kanser gelişimin spektrumunda birçok hereditör sendromun da yer aldığı bilinmektedir. Ancak bu yazıda hereditör sendromlar, özellikle moleküler temelleri ve prekürsör lezyonları açısından önemli olduğunu düşünülen üç sendromla sınırlandırılacaktır.

Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP): “Adenomatosis Polyposis Coli” (APC) geninde germline mutasyon sonucu görülen, nadir olarak izlenen otozomal dominant geçişli kalıtsal bir sendromdur (2, 9). FAP olgularında germline APC mutasyonuna kolon kanser hücresinde kalan allelde somatik mutasyon veya delesyon eşlik eder. FAP’da kalan allelde izlenen somatik gen mutasyonu veya delesyon desmoid tümör, duodenal adenom, gastrik veya periampuller karsinom gibi ekstrakolonik malignitelerle ilgilidir. Hastalarda ikinci veya üçüncü dekatta yüzlerce veya binlerce polip gelişimi ile karakterlidir. Sporadik kolorektal karsinoma göre daha erken yaşta karsinom gelişimi gözlenir. Bu sendromda görülen polipler sporadik adenomlarla benzerdir. Olgularda kolon mukozasında ACF, oligokriptal adenom gibi erken prekürsör lezyonlara sıklıkla rastlanır. APC gende mutasyonun bulunduğu alana göre değişen fenotipik varyantları tanımlanmıştır. Daha az sayıda polip gelişimi ile karakterli “attenüe FAP”da germline mutasyon amino terminal bölgede ilk 157 aminoasitte gözlenmektedir. Attenüe FAP olgularının aksine daha agresif seyirli ve 5000’in üzerinde polip gelişimi ile karakterli “agresif FAP”da germline mutasyon “mutation cluster region (MCR)” da izlenir.

Gardner sendromu olarak bilinen FAP’in farklı bir fenotipik varyantında kolorektal polipozis yanı sıra osteoma, fibroma ve epidermoid kistler görülmektedir. Gardner sendromunda “truncating” mutasyon 1453-1578 kodonları arasında gözlenir. FAP’ın di-

ğer bir varyantı olan Turcot sendromunda da Medulloblastom ve kolorektal kanser birlikteliği gözlenirken genetik defektin germline APC mutasyonu olduğu gösterilmiştir.

Hereditör Non-polipozis Kolorektal kanser (HNPCC): Kolorektal kanserlerin %5-10 kadarını oluşturur (3). Otozomal dominant geçişlidir. HNPCC’de MMR genlerde (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6) bir allelde germline mutasyon vardır ve defektif MMR ve RER+ fenotip için diğer allelde somatik mutasyon gerekmektedir. DNA MMR fonksiyonunun kaybı genom boyunca hızla mutasyonların oluşmasına (özellikle mono-di nukleotid tekrar sekansları olan genlerde) ve tanımlayıcı bir prekürsör lezyon oluşmadan ya da saptanamadan hızla adenokarsinom gelişimine yol açmaktadır. HNPCC’de hemen hemen tüm olgularda mikrosatellit instabilite gösterilmiştir. HNPCC olguları 1991 ve 1999 yıllarında “International Collaborative Group on HNPCC” tarafından belirlenen Amsterdam kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Buna göre;

1. Kolorektal kanser biri birinci derecede olmak üzere ailede en azından 3 kişiye olmalı,
2. En azından iki jenerasyonda gözlenmeli,
3. En azından biri 50 yaş öncesinde tanı almış olmalıdır.

Hiperplastik Polipozis: Kolorektumda yaygın, büyük çaplı, özellikle proksimali tutan ve genellikle ailevi karakterde multipl hiperplastik polip varlığıyla karakterli sendromdur (19, 20). Buradaki hiperplastik polipler rektosigmoidde sık görülen soliter hiperplastik poliplere göre daha büyük çapa sahip, proksimal kolonda yaygın olabilen ve epitelde displastik değişiklikler gösterebilen kanser öncüsü lezyonlardır. WHO (11) tarafından önerilen tanı kriterleri şunlardır:

1. Sigmoid kolonun proksimalinde ikisinin çapı 10 mm’den büyük en az 5 hiperplastik polip
2. 1. derecede akrabasında HPS olan bir bireyde sigmoid kolon proksimalinde lokalize herhangi bir sayıda hiperplastik polip

3. Tüm kolonda yaygın 30'un üzerinde herhangi bir çapta hiperplastik polip

Bunların çoğu histopatolojik olarak sık görülen soliter hiperplastik poliplerden büyük çapları dışında farksızdır. Proliferasyon zonu sporadik HP'deki gibi kript bazalindedir ve kript proksimalinde epitelde "serration" vardır. Küçük bir kısmında konvansiyonel adenom ya da "serrated" adenom özelliğinde displastik bir odak bulunabilir.

SONUÇ

Kolorektal karsinomlar, çok sayıdaki prekürsör lezyonları ile birlikte, rutin patoloji pratiğinin ve özellikle gastrointestinal patoloğların önemli bir vaka grubunu oluşturmaktadır. Önceleri, adenomları subtiplendirme, epitelyal displaziye grade'leme, kanserleşmeyi saptama, evreleme gibi değerlendirmeler ya-

parken, patoloğlar artık "masum" saydıkları/sandıkları hiperplastik poliplere daha "kuşkucu" yaklaşacak, varyantlarını tanıyacak, sağ ve sol kolon tümörlerinin morfolojik ayrıntılarına ve belki de öncü lezyonlarının (varsa) ipuçlarına dikkat edeceklerdir. Bunun yanı sıra, adenoma-karsinoma sekansı gibi iyi tanımlanmış ve moleküler temeli büyük oranda aydınlatılmış bir modele sahip olmasına karşın, kolorektal karsinogenez yeni modellerin tanımlandığı dinamik bir süreç olarak araştırmacı patoloğlar açısından da tüm çekiciliğini korumaktadır. Burada özetlenen bilgiler eşliğinde, bizlere, Türkiye'de çalışan patoloğlara düşecek görev de kolorektal karsinom ve öncü lezyonlarının ülkemizdeki dağılımını ve bize özgü sayılabilecek morfolojik ve moleküller özelliklerini ortaya koymak üzere çok merkezli çalışmalar planlamak olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ponz De Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. Digest Liver Dis 2002; 33: 372-88.
2. Daniel C. Chung. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis. Gastroenterology 2000; 119: 854-65.
3. Lynch John P, Hoops Timothy C. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2002; 16: 775-810.
4. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. Cell prolifer 2000; 33: 1-18.
5. Burgart LJ. Colorectal polyps and other precursor lesions. Need for an expanded view. Gastroenterol Clin N Am 2002; 31: 959-70.
6. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Eng J Med 1988; 319: 525-32.
7. Lino H, Jass JR, Simms LA. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas and mixed polyps a mild mutator pathway for colorectal carcinoma. J Clin Pathol 1999; 52: 5-9.
8. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M. Clinical pathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. J Clin Pathol 1999; 52: 513-6.
9. Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer J Clin Pathol 2001; 54: 206-14.
10. Shpitz B, Bomstein Y, Mekori Y, et al. Aberrant crypt foci in human colons: distribution and histomorphologic characteristics. Hum Pathol 1998; 29: 469-75.
11. SR Hamilton, B Vogelstein, S Kudo, et al. (Eds.), World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon 2000 103-47.
12. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas: a distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 1990; 14: 524-37.
13. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. Gastroenterology 1996; 110: 748-55.
14. Jass JR. Serrated route to colorectal cancer. Back street or super highway? J Pathol 2001; 193: 283-5.
15. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, et al. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2242-55.
16. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. J Clin Pathol 2004; 57: 682-6.
17. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. Histopathology 2005; 47: 32-40.
18. Jass JR. What's new in hereditary colorectal cancer? Arch Pathol Lab Med 2005; 129 (11): 1380-4.
19. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2004; 47: 2101-4.
20. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: Case series and literature review. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2012-8.
21. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps in serrated adenoma. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 1307-13.
22. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal neoplasia. Gut 2000; 47: 251-5.