

KOLO-REKTAL KARSİNOMLARDA KARSİNOMA KOMŞU MUKOZADA GÖZLENEN MORFOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

Öğ. Görev. Dr. Süha ÇETİN (*) • Prof. Dr. Nükhet TÜZÜNER (*)
Uzm. Öğ. Dr. Zerrin CALAY (*) • Bio. Selda GÖÇENER (*)

ÖZET: Kolorektal karsinomların rezeksiyon materyalinde, karsinoma komşu ve uzak mukozada çeşitli morfolojik ve histokimyasal değişiklikler retrospektif olarak incelendi. Histokimyasal değişiklikleri saptamak amacıyla ABpH2 5/PAS, HİD/ABpH2 5, PB/KOH/PAS boya yöntemleri kullanıldı. Kalınbarsak adenomlarında görülen transisyonel mukoza (TM), eosinofilik mukoza (EM), hiperplastik mukoza (HM) gibi morfolojik değişiklikler ile, hem adenomların hem de hiperplastik poliplerin gelişiminde erken değişiklik olarak bildirilen metaplastik lezyonun (ML) karsinoma komşu mukozada uzak mukozaya göre anlamlı olarak sık bulunduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Karsinoma komşu mukozada görülen histokimyasal değişikliklerin belirli bir morfolojiyle spesifik ilişki göstermedikleri saptandı. Histokimyasal değişikliklerin preneoplastik davranışı yansıtmayacağı görüşü desteklendi.

Anahtar Kelimeler: kolorektal karsinom, komşu mukoza, morfolojik değişiklikler, histokimyasal değişiklikler.

SUMMARY: The morphological and histochemical changes in both the adjacent and remote mucosas of carcinoma were retrospectively examined in the resection material of colorectal carcinomas. ABpH2. 5/PAS, HİD/ABpH2.5 and PB/KOH/PAS staining methods were used to determine the histochemical changes.

The morphological changes, like transitional mucosa (TM), eosinophilic mucosa (EM), hiperplastic mucosa (HM), encountered in the adenomas of large intestines and metaplastic lesion (ML) which is an early sign of adenomas and hiperplastic polyps were found to be significantly frequent in the adjacent mucosa, when compared to the remote mucosa ($p < 0.001$).

It was observed that the histochemical changes in the mucosa adjacent to the carcinoma manifest no specific correlation with a defined morphology, thus supproting that the histochemical changes cannot reflect the preneoplastic behaviour.

Key words: colorectal carcinoma, mucosa adjacent to carcinoma, morphological changes, histochemical changes.

GİRİŞ

Kolorektal karsinomlarda, tümöre komşu mukozada histokimyasal değişikliklerle (1) birlikte hem ışık mikroskobu (2) hem de elektron mikroskobu (3,4) düzeyinde morfolojik değişiklikler bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kolorektal karsinomlu vakalarda kalın barsak rezeksiyon materyalinde tümöre komşu ve uzak mukozada literatürde tanımlanan çeşitli morfolojik ve histokimyasal değişiklikler retrospektif olarak incelendi ve bu değişikliklerin kolorektal karsinomların patogeneziindeki rolü tartışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda parafin blokları kullanıma elverişli 43 kolorektal karsinomlu vakada histokimyasal incelemede; ABpH2 5/PAS boya yöntemi

(*) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ile mavi boyanan asidik müsinler ile PAS (+) boyanan nötral müsinler gösterildi (5,6). HID/ABpH2. 5 boya yöntemi ile mavi boyanan sialomüsinler ile kahverengi boyana sulfomüsinlerin varlığına ve birbirlerine oranlarına bakıldı (5,6,7). bu boya yöntemindeki sialomüsin içeren hücrelerin mukozadaki miktarına göre vakalar 5 grupta değerlendirildi. 1. Grup: goblet hücrelerinde sialomüsin içermeyen, tamamen sulfomüsin hakimiyeti gösteren vakalar; 2. Grup: mukozadaki kriptaların üst yarısında hücrelerin % 50'sinden azında sialomüsin içeren vakalar; 3. Grup: kripta üst yarısında hücrelerin % 50'sinden fazlasında sialomüsin içeren vakalar; 4. Grup: kripta tamamına yayılmış halde hücrelerin % 50'sinden azında sialomüsin içeren vakalar; 5. Grup: kripta tamamına yayılmış halde hücrelerin % 50'sinden fazlasında sialomüsin içeren vakalar. Bunların dışında PB/KOH/PAS boya yöntemi ile de PAS(+) boyanan O-asetilli sialomüsin varlığı da araştırıldı (6,8).

Karsinoma komşu ve uzak mukozada araştırılan morfolojik değişiklikler aşağıda tanımlanmıştır:

Transisyonel Mukoza (TM): Kalınbarsak mukozasında kripta yüksekliğinde artış ve lümeninde genişleme vardır. Goblet hücrelerinin sayıları ve hücre boyutları normale göre artmıştır (9).

Eozinofilik Mukoza (EM): Mukozada kripta yüksekliği artmış olup, goblet hücrelerinin sayıları azalma vardır. Eozinofilik sitoplazmalı yüksek silendirik hücreler ön plana geçmiştir (9).

Hiperplastik Mukoza (HM): Hiperplastik popilplerde görüldüğü gibi, hücreler kripta lümenine doğru uzanan toruncuklar yapacak şekilde proliferasyon olarak testere dişi görünümü almaktadır. Goblet hücrelerinde azalma vardır (9).

Metaplastik lezyon (ML): Bir yada birkaç adet bezden oluşan bu lezyonlarda, bezlerin lümeni çevrelerindeki kriptaların lümeninden daha geniş olup, hücreler daha yüksektir. Müsin üreten hücre sayısı değişiklik gösterir (10).

Kist Formasyonu: Yassılmış hücrelerle döşeli, lümenlerinde müsin ve/veya polimorf nüveli lokositler içeren kistik genişlemelerdir (10).

Çalışmamızda yukarıda tanımlanan morfolojik değişikliklerin yanısıra mikroskopik adenom, tubuler ve villoz adenomlar, hiperplastik polip gibi değişiklikler de araştırıldı.

Morfolojik değişiklikler ile histokimyasal değişiklikler arasındaki ilişki ile karsinoma komşu ve uzak mukozalarda gözlenen değişiklikler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Vakaların 26'sı erkek, 17'si kadındı. Yaş sınırları 22-79 olup, medianı 52 yaş idi. Vakaların 12 (% 27.9)'sinde karsinom çekum ve çıkan kolonda, 13 (% 30.2)'ünde inen kolunda, 18 (% 41.8)'inde rektumda lokalize idi. Transvers kolonda lokalize karsinom yoktu.

Morfolojik Değişiklikler

Karsinoma komşu ve uzak mukozada görülen morfolojik değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Kalın barsağın adenomatöz poliplerinde görülen üç tip mukoza (TM, EM, HM) vakalarımızda karsinoma komşu mukozada görüldü (Resim 1). Bu üç mukoza tipi karsinoma komşu mukozada ya tek başına ya da değişik kombinasyonlar şeklinde bir arada görülebiliyordu (Tablo IV). Karsinomdan uzak mukozada TM ve EM komşu mukozaya göre anlamlı olarak azdı ($p<0.001$). ML karsinoma komşu mukozada alanında 14 vakada görüldü, uzak mukozada hiç görülmedi ($p<0.001$). ML görülen vakalarda tümör 8 vakada rektumda, 3 vakada çekumda lokalize idi. İki vakada metaplastik lezyondan gelişen HM saptandı (Resim 2). Kist formasyonu karsinoma komşu mukozada uzak mukozaya göre anlamlı olarak sık idi ($p<0.01$). Polimorf nüveli lokosit içeren kistler genellikle yüzeyel ülserlere eşlik ediyordu.

Makroskopik olarak fark edilmeyen, az sayıda bezden oluşan mikroskopik adenom 1 vakada karsinoma komşu, 1 vakada karsinomdan uzak mukozada görüldü (Resim 3). Makroskopik olarak da farkedilen adenomlar 4 vakada uzak mukozada gözlemlendi. Ayrıca 1 vakada karsinoma komşu mukozada birkaç bezden oluşan hiperplastik polip vardı.

Tablo 1: Kolorektal karsinomlarda, karsinoma komşu ve uzak mukozada çeşitli morfolojik değişikliklerin dağılımı.

TM: Transisyonel mukoza; EM: Eosinofilik mukoza; HM: Hiperplastik mukoza; ML: Metoplastik lezyon

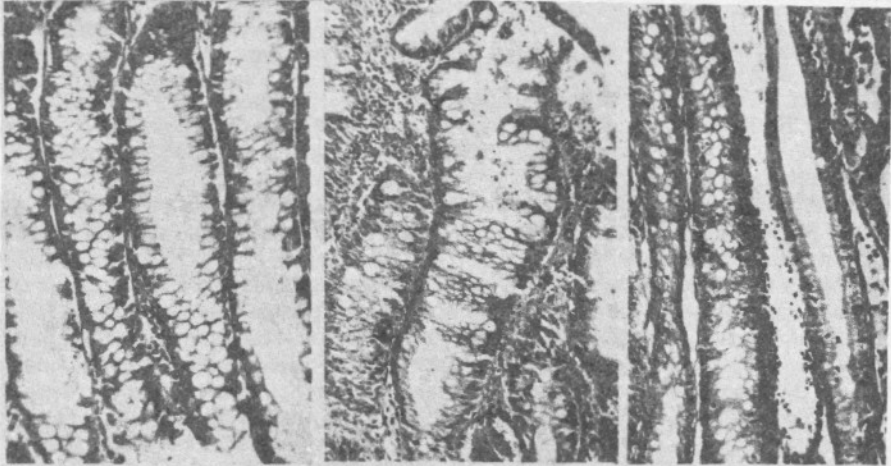
Morfolojik Değişiklikler	Komşu Mukoza	P	Uzak Mukoza
TM	41(% 95.3)	<0.001	4(% 9.5)
EM	22(% 51.1)	<0.001	1(% 2.3)
HM	5 (% 11.6)	>0.05	0
ML	14 (% 32.5)	<0.001	0
Kist formasyonu	17 (% 39.5)	<0.01	1 (% 2.3)
Mikroskopik adenom	1 (% 2.3)	>0.05	1 (% 2.3)
Tubuler adenom	0		1(% 2.3)
Villöz adenom	0		3 (% 7.1)
Hiperplastik polip	1 (% 2.3)		0

HİSTOKİMYASAL BULGULAR

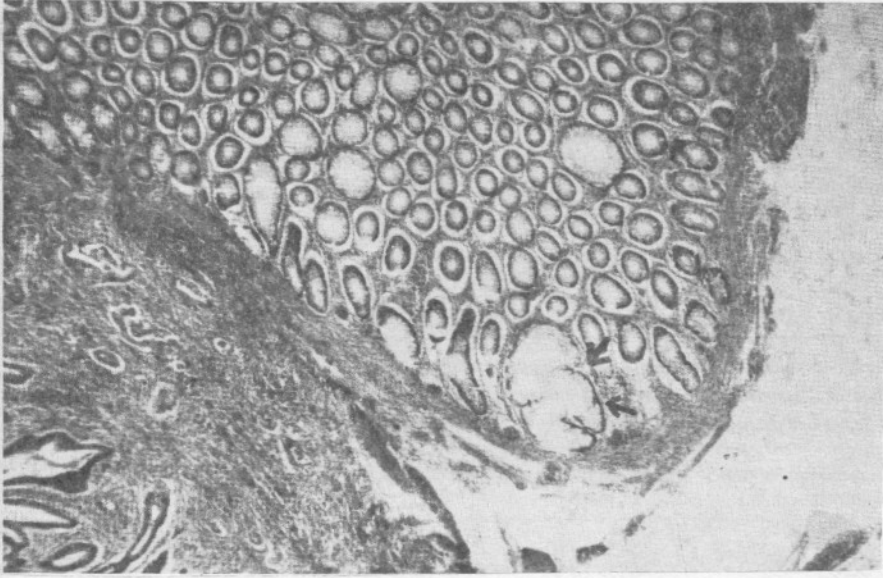
Karsinoma komşu ve uzak mukozada görülen müsin tipleri Tablo II'de görülmektedir. Nötral müsin, karsinoma komşu ve uzak mukoza alanlarında az sayıda vakada ve sadece yüzey epitelindeki hücrelerde görüldü.

Sulfomüsin ve n-asetilli sialomüsin içeren hücrelerin oranına göre belirlenen 5 gruptaki vakaların dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir. N-asetilli sialomüsinin üstün olarak görüldüğü 5. gruptaki vakalar (Resim 4), karsinoma komşu mukozada uzak mukozaya göre anlamlı olarak sık idi ($p<0.001$).

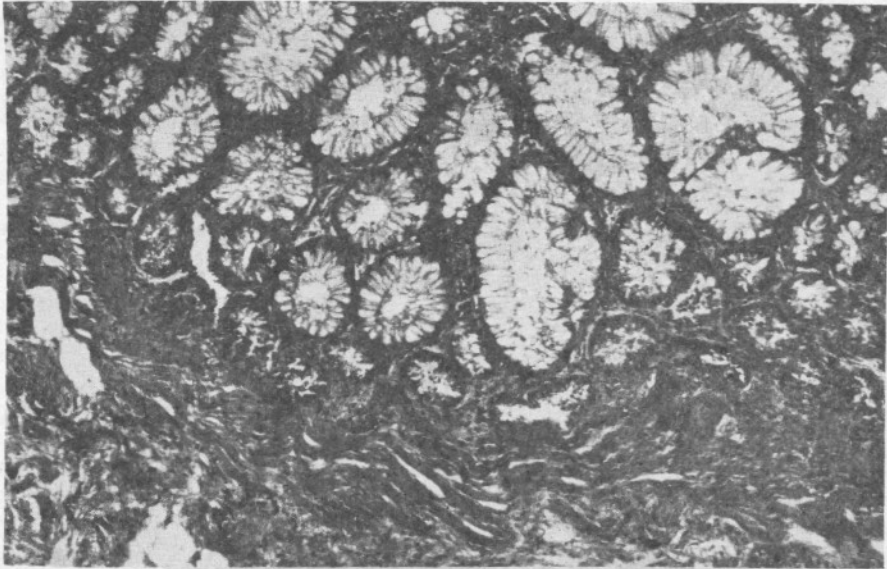
Karsinoma komşu mukozada O-asetilli sialomüsin üstünlüğü görülmeyen vakaların n-asetilli sialomüsin gösteren 5. gruptaki vakalar olduğu gözlemlendi (Tablo IV). O-asetilli sia-



Resim 1: Transisyonel mukoza (a); Hiperplastik mukoza (b); Eosinofilik mukoza (c) (HEx32).



Resim 2: Karsinoma komşu mukozada dağınık halde serpilmiş metaplastik lezyonlardan birinde hiperplastik mukoza gelişimi izlenmektedir (ok) (HEx32).



Resim 3: Kalınbarsak mukoza yüksekliğinde sınırlı kalan mikroskopik adenom (HEx200).

Tablo 2: Kolorektal karsinomlarda, karsinoma komşu ve uzak mukozada görülen müsin tipleri.

Müsin tipi	Komşu mukoza (n=43)	Uzak mukoza (n=42)
Nötral müsin	4 (% 9.3)	4 (% 9.5)
O-asetilli sialomüsin	24 (% 55.8)	30 (% 66.6)
N-asetilli sialomüsin	37 (% 86)	25 (% 59.5)
Sulfomüsin	43 (% 100)	42 (% 100)

Tablo 3: Karsinoma komşu ve uzak mukozada N-asetilli sialomüsin / sulfomüsin oranlarına göre vakaların dağılımı.

N-asetillisialomüsin/ sulfomüsin oranı	Komşu mukoza n=43	Uzak mukoza n=42
1. grup	6 (% 13.9)	17 (% 40.4)
2. grup	6 (% 13.9)	12 (% 28.5)
3. grup	9 (% 20.9)	9 (% 21.4)
4. grup	6 (% 13.9)	16 (% 37.1)
5. grup	16 (% 37.2)	1 (% 2.3)

p<0.001

koza N-asetilli sialomüsin üstünlüğü gösteren 5. gruptaki vakalardı.

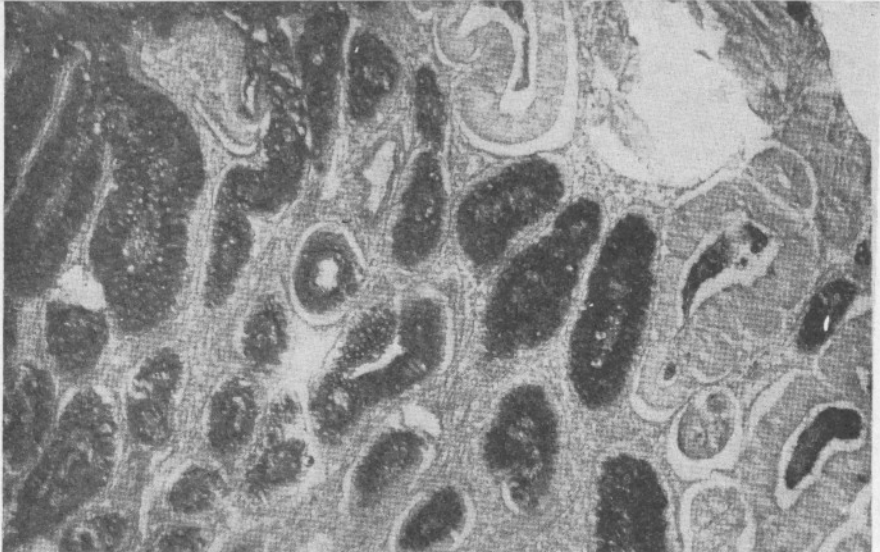
Mikroskopik ve diğer adenomlarda temel olarak müsin tipi sulfomüsin idi (Tablo IV).

lomüsin görülen vakalarda ise N-asetilli sialomüsin az sayıda hücrede görülüyordu ve sulfomüsin baskın idi.

MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN HİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Karsinoma komşu mukozada görülen TM, EM, HM'nın N-asetilli sialomüsin/sulfomüsin, o-asetilli sialomüsin açısından dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir.

14 vakada karsinoma komşu mukozada görülen ML'ların tamamı sulfomüsin içeren hücrelerden oluşmaktaydı. Bu lezyondan N-asetilli sialomüsin hiç görülmedi. Oysa vakaların 5 (% 35.5)'inde metaplastik lezyon çevresindeki mu-



Resim 4: Karsinoma komşu kalınbarsak mukozasında N-asetilli sialomüsin üstünlüğü (HID / ABpH2. 5x80).

Tablo 4: Karsinoma komşu mukozada Transisyonel mukoza (TM), Eosinofilik mukoza (EM), Hiperplastik mukoza (HM) kombinasyonları ve bunlarda izlenen münin tipleri.

KOMŞU MUKOZA	N-ASETİLLİ SİALOMÜSİN/SULFOMÜSİN					O-ASETİLLİ SİALOMÜSİN	
	1. grup	2. grup	3. grup	4. grup	5. grup	(-)	(+)
TM n=17	3	2	4	2	6*	7*	10
EM n=1	0	1	0	0	0	1	0
HM n=1	1	0	0	0	0	1	0
TM+EM n=20	2	2	4	3	9*	9*	11
TM+HM n=3	0	1	1	0	1	1	2
TM+EM+HM	0	0	0	1	0	0	1
TOPLAM	6 (% 13.9)	6 (% 13.9)	9 (%20.9)	6 (% 13.9)	16 (% 37.2)	19 (% 44)	24 (% 55)

Adenomların çevresindeki mukozada da N-asetilli sialomüsin üstünlüğü görülmüdü.

TARTIŞMA

Kolo-rektal karsinomların gelişiminde neoplastik polip (adenom) karsinom ardıllığı iyi bilinmektedir. Ancak tüm kolorektal karsinomların polip-karsinom ardıllığı ile açıklanamayacağı, karsinomların bir kısmının öncülük eden bir polip olmaksızın (de-nova) geliştiği bildirilmektedir (11,12). De-nova "minute" karsinomlar da bildirilmiştir (13). Çeşitli çalışmalarda kolo-rektal karsinomlarda, karsinom çevresindeki mukoza morfolojik ve histokimyasal değişiklikler açısından araştırılmıştır ve de-nova karsinom gelişimine ışık tutulmaya çalışılmıştır (4,10,13,14,15,16,17). Bu çalışmalarda genellikle ya tek başına histokimyasal değişiklikler ya da tek başına morfolojik değişiklikler incelenmiş olup, morfolojik değişiklikler ile histokimyasal değişiklikler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar azdır ve bunlarda sınırlı sayıda değişiklik incelenmiştir.

Tablo 5: Kolorektal karsinomlarda karsinoma komşu ve uzak mukozada görülen adenomların özellikleri.

Adenomlar	Lokalizasyon	Sulfomüsin	N-Asetilli Sialomüsin	O-Asetilli Sialomüsin
Mikroskopik adenom 1.	Komşu mukoza	+	+	-
Mikroskopik adenom 2.	Uzak mukoza	+	-	+
Tubuler adenom	Uzak mukoza	+	-	+
Villöz adenom 1.	Uzak mukoza	+	-	+
Villöz adenom 2.	Uzak mukoza	+	-	-
Villöz adenom 3.	Uzak mukoza	+	-	+

Vakalarımızda karsinoma komşu mukozanın gerek morfolojik gerek histokimyasal değişiklikler açısından çok renkli bir tablo sergilediği gözlemlendi. Burada önemli olan karsinoma komşu mukozaya göre anlamlı bir sıklıkta gözlemediğimiz değişikliklerin karsinom histogenezinde rollerinin olup olmadığı sorusudur.

Deneyssel çalışmalarda karsinogen verilmesinden sonra erken değişiklik olarak gözlenen kist formasyonu ve polimorf nüveli lokosit infiltrasyonunun karsinogenezin erken basamağını yansıtamayacağı bildirilmektedir (10). Çalışmamızda da polimorf nüvenil lokosit içeren kist formasyonları lümen içi basınç artışı destekleyen inaktif yassı epitelle döşeliydi ve yüzeyel ülserlere eşlik ediyordu. Dolayısıyla bu lezyonların karsinom varlığında mukoza hasarına sekonder olarak geliştiği düşünüldü.

Kalınbarsak kriptalarındaki bazal hücre proliferasyonu ile geliştiği bildirilen ML'ların adenom ve hiperplastik poliplerin öncü lezyonları olduğu bildirilmektedir (10). Poliposisi olmayan kolo-rektal karsinomlu vakalarda, karsinom çevresindeki mukozada sık görüldüğü bildirilen bu lezyonlara "mikroskopik adenom" kavramı içinde tek guddeli adenom, iki guddeli adenom, vs. denmektedir (18). Çalışmamızda ML'ların mukozada ya tek tek, ya da bir alana serpilmiş ancak kitle oluşturmada guddeler şeklinde lezyonlar olduğu görülmüştür. Bu nedenle metaplastik lezyonlara tek guddeli adenom denmesinin yanlış olacağı kanısındayız. Mikroskopik adenom terimi, yüksek silindirik müsinöz epitelden oluşan guddelerin mukoza yüksekliği içinde kitle yapması durumunda kullanılmalıdır (Resim 3).

Metaplastik lezyonların karsinomların çevresindeki mukozada sık görüldüğü, de-nove olduğu düşünülen karsinomların histopatogenezine ışık tutabileceği, inen kolon ve rektumda anlamlı olarak daha sık görülmelerinin de karsinomların inen kolon ve rektumdaki sıklığını açıklayabileceği bildirilmektedir (18,10). Çalışmamızda ML'lar karsinoma uzak mukozada hiç görülmemesine karşılık, inen kolon ve rektumda yerleşmiş tümörlerde karsinoma komşu mukozada sık gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir.

Karsinoma komşu mukozada gördüğümüz temel morfolojik değişiklikler TM, EM ve HM şeklindedir. TM'nin karsinoma komşu mukozada varlığı eskiden beri bilinmektedir (2,3,4).

Çalışmamızda karsinoma komşu mukozada, morfolojik olarak sadece TM değil, adenomatöz poliplerde tanımlanan (9) EM ve HM'de görülmüştür (Resim 1, Tablo 1). Literatürde TM genellikle n-asetil sialomüsin artışı şeklindeki histokimyasal değişikliklerle birlikte tanımlanmıştır (1,2,3,4,14,15,16,17). EM, Filipe tarafından tanımlanmış, ancak adlandırılmamıştır (1). Hiperplastik mukoza ise karsinoma komşu mukozada hiç tanımlanmamıştır. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, normal kalınbarsak mukozasında kripta tabanında bulunan immatür ve intermedier hücrelerin TM'da kripta üst seviyesine kadar ilerlediği, kripta epitelinin kontrol grubuna göre daha az diferansiye hücrelerden oluştuğu bildirilmektedir (3,4).

Çalışmamızdaki bulgulara göre EM ve HM'nin TM'ye göre daha az diferansiye olduğu düşünüldü. EM'de goblet hücre sayısı ileri derecede azdı ve hiç müsin üretmeyen yüksek silindirik hücreler ön plandaydı. HM'da ise goblet hücreleri EM'ye göre daha az olup müsinöz silindirik hücreler lümene doğru proliferasyon olmaktadır. (Resim 1). EM'nin adenomların histopatogenezinde erken lezyon olabileceği bildirilmektedir (9). HM morfolojisine sahip hiperplastik polipler ise günümüzde prekanseröz kabul edilmemekle birlikte epidemiyolojik olarak karsinomla yakın ilişkisi olduğu (19), kolo-rektal karsinom için yüksek risk grubu oluşturan popülasyonda bir belirleyici olabileceği (16) bildirilmektedir. Bunların yanı sıra adenomatöz polip epitelinde de HM'nin varlığı (9,20), ML'ların ise hem adenomların hem de hiperplastik poliplerin öncü lezyonları olduğu gösterilmiştir (10). Karsinoma komşu mukozada görülen bu üç tip mukoza değişikliğinin (TM, EM, HM) adenomlarda yani neoplastik epitelde bulunuşu, bu değişikliklerin neoplastik davranışını ne kadar destekleyebileceğimizi. Ancak, EM ve HM'nin proliferasyonu hızlanan kriptalarda TM diferansiasyonuna ulaşamayan bir morfolojik tabloyu yansıttıkları düşünülebilir. Bu tip lezyonların prospektif çalışmalarda özellikle erken kalınbarsak karsinomları (13) ile ilişkilerinin araştırılması bu konuya ışık tutacaktır.

Normal kalınbarsak mukozasında proksimalden distle doğru nötral müsin içeren hü-

creler azalırken, asidik müsin içeren hücreler artmakta ve tüm kalın barsak mukozasında asidik müsinlerden sulfomüsinler üstün olarak bulunmaktadır (21).

Asidik müsinlerden N-asetilli sialomüsinler ise kriptta üst yarısında sınırlı olarak görülmektedir (1,6,16,17). O-asetilli sialomüsinlerin de normal kalın barsak mukozasında sulfomüsinlere eşlik eden bir asidik müsin olduğu bildirilmektedir (6,8).

Klasik transisyonel mukoza tanımında, kalın barsak mukozasında kriptta tabanından başlayarak kriptta yüksekliğince sulfomüsinler kaybolmakta, N-asetilli sialomüsinler ön plana geçmektedir (1,3,14,16,17). Kalın barsak mukozasında N-asetilli sialomüsin artışı ile birlikte tanımlanan TM'nin prekanseröz olabileceği bildirilmiştir (3,14), ancak aynı değişiklikler kalın barsakta malign melanon, epidermoid karsinom ve sekonder tümörlere komşu mukozada hatta non-neoplastik hastalıklarda da görülmüş ve mevcut hastalıklara sekonder değişiklikler olduğu bildirilmiştir (16,17). Vakalarımızda karsinoma komşu mukozada TM, EM, HM gibi morfolojik değişikliklerden biri ya da birkaçı mutlaka görülürken, N-asetilli sialomüsin artışı her zaman mevcut değildi (Tablo III, IV). Adenom epitelinde, adenom çevresindeki kalınbarsak mukozasında, hiperplastik polipde ve metaplastik lezyonlarda da N-asetilli sialomüsinlerde artış gözlenmedi. Kolo-rektal karsinomlarda, tümördeki müsin; nötral müsin, sulfomüsin, N-asetilli sialomüsin, O-asetilli sialomüsin gibi çok değişik yapılarda olabilmektedir (22,23). Bu yüzden müsin tiplerin hücrelerdeki pre-neoplastik veya neoplastik davranışı belirlemek açısından yetersiz kaldığı düşünüldü. Karsinoma komşu mukozada N-asetilli sialomüsin üstünlüğü görülen vakalarda O-asetilli sialomüsinlerin kaybolduğu, bu vakaların % 75'inde uzak mukozada da O-asetilli sialomüsinlerin olmadığı gözlemlendi. O-asetilli sialomüsin içeriği açısından karsinoma komşu mukoza ile kalın barsağın diğer hastalıklarındaki mukoza arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (16). Ancak O-asetilli sialomüsinler kalınbarsak mukoza değişikliklerinde çok az araştırılmıştır. Bu çalışmadaki gözlemlerimize göre müsin içeriğindeki değişikliklerin belirli bir morfolojik değişiklik ile ilişkisi olmadığı sonucuna varıldı. Karsinoma komşu mukoza ve kalınbarsağın diğer hastalıklarında mukozada görülen müsin değişiklikleri, belkide kalınbarsak mukozasına zarar veren herhangi bir uyaran varlığında, hücrelerde O-asetilli sialomüsin transformasyonu oluşmadan, tümör immunolojisinde de rolleri olabileceği bildirilen (24,25,26) N-asetilli sialomüsinlerin ortaya çıkması ve bu süreçte sulfomüsin yapımının azalması şeklindedir. Bu mukozanın bir tür korunma mekanizması olabilir. Morfolojik patern ne olursa olsun, karsinoma komşu mukozada proliferasyonun hızlandığını gösteren bulgular (TM, EM, HM özellikleri) ve normal kalınbarsakta herhangi bir uyaranla daha önce karşılaşılan kriptta 1/3 üst kısmında N-asetilli sialomüsin varlığı da (1,6,16,17) bu teoreyi destekleyebilir. Kalınbarsak mukozasında tümör gelişim ya da varlığına ilişkin özellikler taşımamakla birlikte çeşitli iltihabi kalınbarsak hastalıklarında histopatogeneze ışık tutmak açısından önemli olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Filipe MI, Branfoot AC: Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 34: 282-290, 1974.
2. Saffos RO, Rhatigan RM: Benign (nonpolypoid) mucosal changes adjacent to carcinomas of the colon. A light microscopic study of 20 cases. *Hum Pathol* 8: 441-449, 1977.
3. Dawson PA, Filipe MI: An ultrastructural and histochemical study of the mucous membrane adjacent to and remote from carcinoma of the colon. *Cancer* 37: 2388-2398, 1976.
4. Riddell R, Levin B: Ultrastructure of the transitional mucosa adjacent to large bowel carcinoma. *Cancer* 40: 2509-2522, 1977.
5. Cook HC: Carbohydrates. Bancroft JD, Stevens A (Ed): Theory and practice of histological techniques. Churchill Livingstone 1977.
6. Filipe MI: Malignant and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. Filipe MI, Lake BD (Ed.): Histochemistry in pathology. Churchill Livingstone 1977.
7. Spicer SS: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J Histochem. Cytochem.* 13: 211-234, 1964.

8. Culling LFA, Reid PE, Clay ME, Dunn WL: The histochemical remonstration of O-acylated sialic acid in gastrointes-tinal mucins. Their association with the potassiumhydroxide periodic acid-schiff effect. *J. Histochem. Cytochem.* 22: 826-831, 1974.
9. Urbanski SJ, Haber G, Hartwick W, Kortan P, Macas N, Miceli P: Mucosal changes associated with adenomatous cloonic polyps. *J. Pathol.* 124: 34-38, 1986.
10. Lee YS: Background mucosal changes in colorectal oarcinomas. *Cancer* 61: 1563-1570, 1988.
11. Morson BC: Evlution of the cancer of the colon and rectum. *Cancer* 34: 845-849, 1974.
12. Muto T, Bussey JR, Morson BC: Evolution of the cancer of the colon and rectum. *cancer* 36: 2251-2270, 1975.
13. Kuramoto S, Oohara T: Minute cancer arising de nova in the human large intestine. *Cancer* 61: 829-834, 1988.
14. Filipe MI: THE value of a study of the mucosubstance in rectal biopsies from patients with carcinoma and lower sigmoid in the diagnosis of premalignant mucosa. *J Clin Pathol* 25: 123-128, 1972.
15. Machiggiano A, Lannoni C, Pallone F, Frieri G, Galuchi M, Caprill R: Abnormal patterns of colonic mucin secretion after ureterosigmoidectomy. *Hum Pathol* 15: 647-650, 1984.
16. Lev R, Lance P, Camaia P: Histochemical and morphologic studies of mucosa bordergin recto-sigmoid carcinomas: Comparisons with normal, diseased, and malgnant colonic epithelium. *Hum Pathol* 16: 151-161, 1985.
17. Listinsky CM, Riddle RH: Patterns of musin secretion in neoplastic and non-neoplastic diseases of the colon. *Hum. Pathol.* 12: 923-929, 1981.
18. Oohara T, Oquino A, Saji K, Tohma H: Studies on the difference of background mucosa among sinfli advenced carcinoma and benign diseases of large intestine and familial polyposis coli. *Cancer* 45: 1637-1645, 1980.
19. Jass J: Relation between metaplastic polpy and carcinoma of the colorectum. *Lancet* 1: 28, 1983.
20. Urbansky SJ, Kossakovska AE, Marcon N, Bruce WR: Mixed hyperplastic adenomatous polyps: An underdiagnosid entity. *Am J Surg Pathol* 8: 551- 556, 1984.
21. Shamsuddin AM, Phelps PC, Trume BF: Human large intestinal epithelium: Light microscopy, histochemistry, and ultrastructure. *Hum Pathol* 13: 790-803, 1982.
22. Culling CFA, Reid PE, Burton JD, Dunn WL: A histochemical method of diferantiating lower gastrointestinal tract mucin from other mucins in primary or metastatic tumors. *J Clin Path* 28: 656-658, 1975.
23. Çetin S, Tüzüner N, Calay Z, Uraz S ve arkadaşları: Kolorektal karsinomda ve karsinoma komşu mukozada görülen müsün tipleri, müsün iplerin sağkalımla ilişkisi. VIII. Ulusal Kanser Kongresi 1989, İstanbul.
24. Greaves P, Filipe MI, Branfoot AC: Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer. *Cancer* 46: 764-770, 1980.
25. Simmons RL, Rios A: Cell surface modifigation in the treatment of experimental cancer: Neuro-minidase or concanavalin A. *Cancer* 34: 1541-1547, 1974.
26. Bradley WP, Blasco AP, Weiss JF, Alexander JC ve arkadaşları: Correlations among serum protein-bound carbonhydrates, serum glycoproteins, Iymphocyte reactivity and tumor burden in cancer patients. *Cancer* 40: 2264-2272, 1977.