

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA KRAS
MUTASYONU, MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE DURUMU VE
HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gizem AY HALDIZ

Trabzon 2021

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA KRAS
MUTASYONU, MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE DURUMU VE
HİSTOMORFOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gizem AY HALDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU

Trabzon 2021

ÖZET

Kolorektal kanserler, görülme sıklığı açısından akciğer ve meme kanserlerinden sonra üçüncü, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserlerin sık görülmesi ve yüksek mortalite oranları sebebiyle prognostik parametrelerin belirlenmesi, tedaviye doğru ve hızlı erişimin sağlanması önemlidir. Tümöre eşlik eden histomorfolojik özelliklerden Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (CBLR) ve tümörü infiltre eden lenfositler (TİEL) iyi prognostik faktör olarak kabul edilirler. Prognostik rolü belirsiz olan desmoplastik yanıt (DY) ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilen tümöral tomurcuklanma (TT) kolorektal kanserlerde değerlendirilen diğer histomorfolojik özelliklerdendir. Mikrosatellit instabilite (MSİ) ve KRAS mutasyonu da hem prognoz hem de tedavi seçimi açısından önemlidir. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinin germline mutasyonları ile oluşan MSİ Lynch Sendromu'na, MLH1 hipermetilasyonu ile oluşan MSİ ise genellikle BRAF mutasyonu ile birlikte sporadik kolorektal kansere sebep olur. MSİ, kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde görülür ve iyi prognostik faktördür. KRAS mutasyonu ise kolorektal kanserlerin %30-45'inde görülür, kromozomal instabiliteye sebep olur ve kötü prognostik faktördür.

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda kolorektal rezeksiyon materyalinden karsinom tanısı verilmiş ve 2016-2019 yılları arasında PCR ile KRAS mutasyonu bakılmış 109 olgu dahil edilmiştir. 70 olguda MSİ yorumu için immünohistokimyasal yöntem kullanılarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 ekspresyonlarına bakılmıştır. Amacımız histomorfolojik bulgular (CBLR, TİEL, DY, TT), MSİ ve KRAS mutasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Çalışmamıza dahil olan olguların %32,1'inde (35/109) CBLR, %45'inde (49/109) TİEL, %84,4'ünde (92/109) DY, %73,4'ünde (80/109) TT izlenmiştir. Olguların %24,2'sinde (17/70) MSİ, %35,8'inde (39/109) KRAS mutasyonu mevcuttur. DY mikrosatellit stabil (MSS) olgularda daha sık saptanmış olup sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CBLR ve TİEL, MSS olgularda; TT, MSİ olgularda daha sık saptanmış olmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. CBLR, TİEL, DY ve TT, KRAS mutasyonu bulunmayan olgularda

daha sık saptanmış olmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KRAS mutasyonu MSS olgularda daha sık bulunmuştur. MSI ise KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık bulunmuştur. MSS ve KRAS mutasyonu varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kolorektal kanserlerde MSI ve KRAS mutasyonu varlığı prognozu ve tedavi protokollerini değiştirmektedir. MSI saptanan olgularda klasik kemoterapötik ilaçlardan 5-Fulorourasil fayda sağlamazken immünoterapi (Anti PD-L1 vb. ilaçlar) bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkar. KRAS mutasyonu saptanan olgular ise hedefe yönelik tedavilere (Anti-EGFR vb. ilaçlar) direnç gösterirler. Bu nedenle MSI ve KRAS mutasyonunun değerlendirilmesi kolorektal kanserlerde ayrıca önem taşımaktadır. Değerlendirme yapılamayan durumlarda histomorfolojik bulgular, MSI ve KRAS mutasyonu arasındaki ilişkinin bilinmesi prognozun belirlenmesi, tedaviye doğru ve hızlı erişimin sağlanması açısından önemli olacaktır.

SUMMARY

Colorectal cancer is the third common malignancy after lung and breast cancers in terms of their incidence, and second leading cause of cancer-related deaths after lung cancers. Because of the high incidence of colorectal cancers and high mortality rates, it is important to determine prognostic parameters and to provide correct and rapid access to treatment. Crohn like lymphoid reaction (CLLR) and tumor infiltrating lymphocytes (TIL) are considered to be good prognostic factors. Desmoplastic response (DR) with an uncertain prognostic role and tumoral budding (TB) considered as poor prognostic factor are other histomorphological features evaluated in colorectal cancers. Microsatellite instability (MSI) and KRAS mutation are also important for both prognosis and treatment. MSI which caused by germline mutations of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes, cause Lynch syndrome. MLH1 hypermethylation causes MSI and is usually observed with BRAF mutation in sporadic colorectal cancers. MSI is seen in approximately 15% of colorectal cancers and is a good prognostic factor. KRAS mutation is seen in 30-45% of colorectal cancers, causes chromosomal instability and is a poor prognostic factor.

109 patients who were diagnosed with carcinoma from colorectal resection material and examined for KRAS mutation with PCR between 2016-2019 years in Karadeniz Technical University Medicine Faculty Pathology Department, were included in our study. Immunohistochemical expressions of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 were examined for MSI interpretation in 70 cases. Our aim is to evaluate the relationship between histomorphological findings (CLLR, TIL, DR, TB), MSI and KRAS mutation.

We observed CLLR in 32,1% (35/109), TIL in 45% (49/109), DR in 84,4 % (92/109) and TB in 73,4% (80/109) of the patients included in our study. There were MSI in 24,2% (17/70) and KRAS mutation in 35,8% (39/109) of the cases. DR was more common in microsatellit stabile (MSS) cases and the result was statistically significant. CLLR, TIL and TB were detected more frequently in MSS cases but the results were not statistically significant. CLLR, TIL, DR and TB were detected more frequently in patients without KRAS mutations and the results were not statistically significant. KRAS mutation was found more frequently in MSS cases. MSI was

found more frequently in cases without KRAS mutation. The relationship between the MSS and the presence of KRAS mutation was not statistically significant.

The presence of MSI and KRAS mutations in colorectal cancers changes the prognosis and treatment protocols. Cases with MSI do not benefit from 5-Fluorouracil treatment which is classical chemotherapeutic drug but immunotherapy (Anti PD-L1 drug etc.) is a treatment option. Cases with KRAS mutation have resistance to targeted therapies (Anti-EGFR drug etc.). So MSI and KRAS mutation are specially important in colorectal cancers. Where MSI and KRAS mutation evaluation can not be performed, knowing the relationship between histomorphological findings (CLLR, TIL, DR, TB), MSI and KRAS mutation, will be important for prognosis, correct and rapid access to treatment.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Anatomi	3
2.2.Embriyoloji	4
2.3.Histoloji	4
2.4.Kalın Bağırsağın Kanlanması	5
2.5. Kalın Bağırsağın Venöz Drenajı	6
2.6.Kalın Bağırsağın Lenfatik Drenajı	6
2.7. Kalın Bağırsağın İnervasyonu	6
2.8. Kalın Bağırsağın Fonksiyonu	7
2.9. Kolorektal Kanserler	7
2.9.1. Epidemiyoloji.....	7
2.9.2. Etiyoloji	8
2.9.3. Sendromlar.....	11
2.9.4.Kolorektal Karsinogenezis.....	12
2.9.5. Öncü Lezyonlar.....	16
2.9.6. İnvaziv Kanser	17
2.9.7.Semptomlar.....	19
2.9.8. Tanıda Faydalı Testler	19
2.9.9. Tedavi	20
2.9.10. Tümöre Eşlik Eden Histomorfolojik Bulgular.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Olgü Seçimi	24
3.2. Etik Kurul Onayı	24

3.3. Arşiv Taraması	24
3.4. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyonun Değerlendirilmesi	25
3.5. Tümörü İnfiltr Eten Lenfositlerin Değerlendirilmesi	26
3.6. Desmoplastik Yanıtın Değerlendirilmesi	27
3.7. Tümöral Tomurcuklanmanın Değerlendirilmesi	28
3.8. Mikrosatellit İnstabilitenin Değerlendirilmesi	28
3.9. KRAS-NRAS-BRAF Mutasyonlarının Değerlendirilmesi	29
3.10. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1.Genel Dağılımlar	32
4.1.1. Yaş	32
4.1.2. Cinsiyet	32
4.1.3. Tümör Lokalizasyonu	33
4.1.4. Tümör Tanısı.....	33
4.1.5. Tümör Derecesi.....	34
4.1.6. Tümör Boyutu.....	34
4.1.7. İnvazyon Derinliği	35
4.1.8. Lenfovasküler İnvazyon	35
4.1.9. Perinöral İnvazyon.....	35
4.1.10. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon	35
4.1.11. Tümörü İnfiltr Eten Lenfositler.....	36
4.1.12. Desmoplastik Yanıt	36
4.1.13. Tümöral Tomurcuklanma	36
4.1.14. Lenf Nodu Sayısı ve Lenf Nodu Metastazı	36
4.1.15. Tümör Depoziti.....	37
4.1.16. Uzak Organ Metastazı	37
4.1.17. Peritoneal Karsinomatosis	38
4.1.18. Neoadjuvan Tedavi Öyküsü.....	38
4.1.18. Neoadjuvan Tedavi Öyküsü.....	39
4.1.19. Mikrosatellit İnstabilite.....	39
4.1.20. KRAS Mutasyonu.....	40
4.1.21. NRAS-BRAF Mutasyonları.....	40

4.1.22. Nüks	40
4.1.23. Eşlik Eden Hastalıklar	40
4.2. Histomorfolojik ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	41
4.2.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Yaş	41
4.2.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Cinsiyet	41
4.2.3. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Lokalizasyonu	41
4.2.4. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Tanısı	41
4.2.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Yaş	42
4.2.6. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Cinsiyet	42
4.2.7. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Lokalizasyonu	42
4.2.8. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Tanısı	43
4.2.9. Desmoplastik Yanıt-Yaş	43
4.2.10. Desmoplastik Yanıt-Cinsiyet	43
4.2.11. Desmoplastik Yanıt-Tümör Lokalizasyonu	44
4.2.12. Desmoplastik Yanıt-Tümör Tanısı	44
4.2.13. Tümöral Tomurcuklanma-Yaş	44
4.2.14. Tümöral Tomurcuklanma-Cinsiyet	45
4.2.15. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Lokalizasyonu	45
4.2.16. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Tanısı	45
4.3. Mikrosatellit İnstabilite ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	46
4.3.1. Mikrosatellit İnstabilite-Yaş	46
4.3.2. Mikrosatellit İnstabilite-Cinsiyet	46
4.3.3. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Lokalizasyonu	46
4.3.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Tanısı	46
4.3.5. Mikrosatellit İnstabilite-Lenfovasküler İnvazyon	46
4.3.6. Mikrosatellit İnstabilite-Perinöral İnvazyon	47
4.3.7. Mikrosatellit İnstabilite-Lenf Nodu Metastazı	47
4.4. KRAS Mutasyonu ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	48
4.4.1. KRAS Mutasyonu-Yaş	48
4.4.2. KRAS Mutasyonu-Cinsiyet	48
4.4.3. KRAS Mutasyonu-Tümör Lokalizasyonu	48
4.4.4. KRAS Mutasyonu-Tümör Tanısı	48

4.4.5. KRAS Mutasyonu-Lenfovasküler İnvazyon	48
4.4.6. KRAS Mutasyonu-Perinöral İnvazyon	49
4.4.7. KRAS Mutasyonu-Lenf Nodu Metastazı	49
4.5. Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki.....	50
4.5.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler	50
4.5.2. Crohn Benzeri Lenfoid reaksiyon-Desmoplastik Yanıt.....	50
4.5.3. Crohn Benzeri Lenfoid reaksiyon-Tümöral Tomurcuklanma	51
4.5.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Desmoplastik Yanıt	51
4.5.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümöral Tomurcuklanma	52
4.5.6. Desmoplastik Yanıt-Tümöral Tomurcuklanma	52
4.6. Mikrosatellit İstabilite ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki	53
4.6.1. Mikrosatellit İstabilite-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon	53
4.6.2. Mikrosatellit İstabilite-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler.....	53
4.6.3. Mikrosatellit İstabilite-Desmoplastik Yanıt.....	53
4.6.4. Mikrosatellit İstabilite-Tümöral Tomurcuklanma	53
4.7. KRAS Mutasyonu ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki	54
4.7.1. KRAS Mutasyonu-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon	54
4.7.2. KRAS Mutasyonu-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler.....	54
4.7.3. KRAS Mutasyonu-Desmoplastik Yanıt.....	54
4.7.4. KRAS Mutasyonu-Tümöral Tomurcuklanma	54
4.8. Mikrosatellit İstabilite ve KRAS Mutasyonu Arasındaki İlişki	55
5. TARTIŞMA	56
5.1. Klinikopatolojik Bulgular.....	56
5.1.1. Yaş	56
5.1.2. Cinsiyet	56
5.1.3. Tümör Lokalizasyonu	56
5.1.4. Tümör Tanısı.....	57
5.2. Histomorfolojik ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	57
5.2.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Yaş	57
5.2.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Cinsiyet.....	58
5.2.3. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Lokalizasyonu.....	58
5.2.4. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Tanısı	58

5.2.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Yaş	59
5.2.6. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Cinsiyet	59
5.2.7. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Lokalizasyonu	60
5.2.8. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Tanısı	60
5.2.9. Desmoplastik Yanıt-Yaş	60
5.2.10. Desmoplastik Yanıt-Cinsiyet.....	61
5.2.11. Desmoplastik Yanıt-Tümör Lokalizasyonu.....	61
5.2.12. Desmoplastik Yanıt-Tümör Tanısı	62
5.2.13. Tümöral Tomurcuklanma-Yaş.....	62
5.2.14. Tümöral Tomurcuklanma-Cinsiyet.....	62
5.2.15. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Lokalizasyonu	63
5.2.16. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Tanısı	63
5.3. Mikrosatellit İnstabilite ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	64
5.3.1. Mikrosatellit İnstabilite-Yaş	64
5.3.2. Mikrosatellit İnstabilite-Cinsiyet	64
5.3.3. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Lokalizasyonu	64
5.3.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Tanısı.....	65
5.3.5. Mikrosatellit İnstabilite-Perinöral İnvazyon.....	65
5.3.6. Mikrosatellit İnstabilite-Lenfovasküler İnvazyon ve Lenf Nodu Metastazı	65
5.4. KRAS Mutasyonu ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	66
5.4.1. KRAS Mutasyonu-Yaş	66
5.4.2. KRAS Mutasyonu-Cinsiyet	66
5.4.3. KRAS Mutasyonu-Tümör Lokalizasyonu	67
5.4.4. KRAS Mutasyonu-Tümör Tanısı.....	68
5.4.5. KRAS Mutasyonu-Perinöral İnvazyon.....	68
5.4.6. KRAS Mutasyonu-Lenfovasküler İnvazyon ve Lenf Nodu Metastazı....	69
5.5. Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki.....	69
5.5.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler	69
5.5.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Desmoplastik Yanıt	69
5.5.3. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümöral Tomurcuklanma	70
5.5.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Desmoplastik Yanıt	70

5.5.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümöral Tomurcuklanma	71
5.5.6. Desmoplastik Yanıt-Tümöral Tomurcuklanma	71
5.6. Mikrosatellit İnstabilite ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki	72
5.6.1. Mikrosatellit İnstabilite-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon	72
5.6.2. Mikrosatellit İnstabilite-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler.....	72
5.6.3. Mikrosatellit İnstabilite-Desmoplastik Yanıt.....	73
5.6.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümöral Tomurcuklanma	73
5.7. KRAS Mutasyonu ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki	73
5.7.1. KRAS Mutasyonu-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon	73
5.7.2. KRAS Mutasyonu-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler.....	74
5.7.3. KRAS Mutasyonu-Desmoplastik Yanıt.....	74
5.7.4. KRAS Mutasyonu-Tümöral Tomurcuklanma	74
5.8. Mikrosatellit İnstabilite ve KRAS Mutasyonu Arasındaki İlişki	75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	76
6.1. Sonuçlar.....	76
6.2. Öneriler.....	80
7. KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR DİZİNİ

CBLR:	Crohn benzeri lenfoid reaksiyon
TİEL:	Tümörü infiltre eden lenfositler
DY:	Desmoplastik yanıt
TT:	Tümöral tomurcuklanma
MSİ:	Mikrosatellite instabilite
KRAS:	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
MLH1:	MutL homolog 1
BRAF:	V-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B
PCR:	Polymerase chain reaction
MSS:	Mikrosatellite stabilite
PD-L1:	Programmed death-ligand 1
EGFR:	Epidermal growth factor receptor
CpG:	Cytosine-phosphate-guanine
NRAS:	Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homologue
VEGFR:	Vascular endothelial growth factor
PD-1:	Programmed cell death protein 1
CTFR:	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
OR:	Otozomal resesif
BRCA:	Breast cancer gene
DNA:	Deoxyribonucleic acid
OD:	Otozomal dominant
MMR:	Mismatch repair
APC:	Adenomatous polyposis coli
BMPR1A:	Bone morphogenetic protein receptor 1A
TGF-beta:	Transforming growth factor-beta
STK11:	Serine threonine kinase 11
LKB1:	Liver kinase B1
PTEN:	Phosphatase and tensin homologue
MAP:	Mitogen activated protein
ERK:	Extracellular regulated kinase

PI3K: Phosphoinositide 3 kinase
PIP2: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
MSI-L: Microsatellite instability-low
MSI-H: Microsatellite instability-high
MSH2: MutS homolog 2
MSH6: MutS homolog 6
PMS2: PMS1 homolog 2
LVI: Lenfovasküler invazyon
LN: Lenf nodu
PNİ: Perinöral invazyon
BT: Bilgisayarlı tomografi
MR: Manyetik rezonans
PET: Pozitron emisyon tomografi
H&E: Hematoksilen&eozin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kalın bağırsağın anatomik ve embriyolojik bölümleri

Şekil 2: Kalın bağırsak duvarının histolojik tabakaları

Şekil 3: Dünyada, erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklıklarına göre kanserler

Şekil 4: Fearon ve Vogelstein'in adenom karsinom sekansı

Şekil 5: WNT beta-katenin yolağı

Şekil 6: MAP kinaz yolağı (Raf-MEK-ERK yolağı)

Şekil 7: Haggitt sınıflaması

Şekil 8: KRAS mutasyonunun değerlendirilmesi (Qiagen Rotor-Gene Q (Sürüm 1.7.87) real time PCR cihazında çalışılmıştır)

Şekil 9: Yaş dağılımı

Şekil 10: Cinsiyet dağılımı

Şekil 11: Tümör lokalizasyonu dağılımı

Şekil 12: Tümör tanısı dağılımı

Şekil 13: Tümör derecesi dağılımı

Şekil 14: Tümör boyutu dağılımı

Şekil 15: Tümör invazyon derinliği dağılımı

Şekil 16: Uzak organ metastazı dağılımları

Şekil 17: Peritoneal karsinomatosis dağılımı

Şekil 18: Tedavi öyküsü ve tedavi yanıtının dağılımı

Şekil 19: MMR proteinlerinde ekspresyon kayıplarının dağılımı

Şekil 20: MSI ve MMR protein ekspresyon kayıplarının dağılımı

Şekil 21: KRAS mutasyonu dağılımı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İmmünohistokimyasal MSI paneli

Tablo 2: PCR KRAS/ NRAS/ BRAF kitleri

Tablo 3: Bazı prognostik parametrelerin dağılımları

Tablo 4: Yeterli lenf nodu diseksiyonuna ve metastatik lenf nodlarına ait olgu sayıları

Tablo 5: Crohn benzeri lenfoid reaksiyon ve klinikopatolojik bulgular

Tablo 6: Tümörü infiltre eden lenfositler ve klinikopatolojik bulgular

Tablo 7: Desmoplastik yanıt ve klinikopatolojik bulgular

Tablo 8: Tümöral tomurcuklanma ve klinikopatolojik bulgular

Tablo 9: MSI ve klinikopatolojik bulgular

Tablo 10: KRAS mutasyonu ve klinikopatolojik bulgular

Tablo 11: CBLR ve TİEL arasındaki ilişki

Tablo 12: CBLR ve DY arasındaki ilişki

Tablo 13: CBLR ve TT arasındaki ilişki

Tablo 14: TİEL ve DY arasındaki ilişki

Tablo 15: TİEL ve TT arasındaki ilişki

Tablo 16: DY ve TT arasındaki ilişki

Tablo 17: MSI ve histomorfolojik bulgular arasındaki ilişki

Tablo 18: KRAS mutasyonu ve histomorfolojik bulgular arasındaki ilişki

Tablo 19: MSI ve KRAS mutasyonu arasındaki ilişki

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (Oklar: Germinal merkezi olmayan lenfoid agregatlar) (H&E; x100)

Resim 2: Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (Oklar: Germinal merkezi olan lenfoid agregatlar) (H&E; x200)

Resim 3: Tümörü infiltre eden lenfositler (Halka: Stromada neoplastik bezleri aralayan lenfositik hücre kümesi) (H&E; x200)

Resim 4: Tümörü infiltre eden lenfositler (Halkalar: Neoplastik bez epitelini infiltre eden lenfositler) (H&E; x400)

Resim 5: Desmoplastik yanıt (Tümör stromasında yoğun, sıkı fibröz bağ doku artışı) (H&E; x100)

Resim 6: Tümöral tomurcuklanma (Oklar: İnvazyon sınırında ilerleyen tek tümör hücresi veya 5 hücreden az tümör hücresi grupları) (H&E; x100)

Resim 7: Solda neoplastik bezlerde, sağda normal kolon bezlerinde nükleer MLH1 ekspresyonu (MLH1; x100)

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler görülme sıklığı açısından akciğer ve meme kanserlerinden sonra üçüncü, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artmaya başlar. Genç hastalarda genellikle genetik faktörler, sendromlar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ek risk faktörleri bulunur. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %65'i sporadiktir. Geriye kalan kısmın yalnızca %5'inde iyi tanımlanmış sendromlar bulunur. Diğerleri ise aile öyküsü olan ancak net tanımlanmış sendromu bulunmayan olgulardan oluşur. Ailesel kolon kanseri sendromlarının en sık görüleni Lynch sendromu/Hereditör nonpolipozis kolorektal kanserdir. Lynch sendromlu hastalarda hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski %80'dir.

Kolorektal kanserlerde tek veya kombinasyonlar halinde bulunabilen kromozomal instabilite, CpG adacık metilatör fenotipi ve MSI olmak üzere üç genomik instabilite modeli tanımlanmıştır. Kromozomal instabiliteye sebep olan KRAS, NRAS veya BRAF mutasyonları varlığında hızla büyüyen kanser hücrelerini hedef alan anti-EGFR ve anti-VEGFR tedaviler başarısız olur. MSI saptanan tümörler ise klasik kemoterapötik ilaçlardan biri olan 5-Fulorourasile direnç gösterir. İmmünoterapi ilaçları (PD-1, PD-L1 antikoru) tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden saklanması önler ve MSI olgularda tercih edilirler. Erken başlangıç yaşı, proksimal kolon yerleşimi, yüksek histolojik derece, müsinöz veya medüller farklılaşma, taşlı yüzük hücreli değişiklikler, T1EL ve CBLR MSI olgularda dikkat çeken bulgulardır.

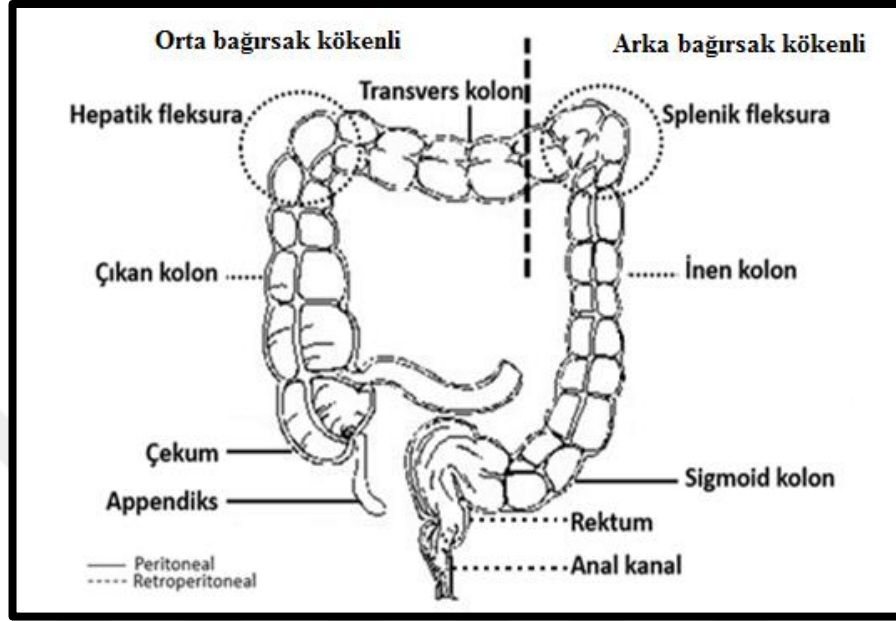
Bazı histomorfolojik özelliklerin biyopsi raporunda belirtilmesi MSI'nin öngörülebilmesi, tedavi seçimi ve prognoz tayini açısından önemlidir. MSI ile ilişkili histomorfolojik özelliklerden kabul edilen T1EL ve CBLR varlığı hastanın tümöre verdiği immün yanıtın bir göstergesidir ve iyi birer prognostik faktör olarak kabul edilir. TT tümörün invazyon kabiliyetini gösterir ve kötü prognostik faktördür. Tümör stromasında oluşan DY ise farklı hipotezlerle iyi veya kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir ve prognoza etkisi belirsizdir.

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda kolorektal rezeksiyon materyalinden karsinom tanısı verilmiş, 2016-2019 yılları arasında PCR ile KRAS mutasyonu bakılmış 109 olgu dahil edilmiştir. 70 olguda MSI yorumu için immünohistokimyasal MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ekspresyonlarına bakılmıştır. Amacımız klinik özellikler, prognostik değere sahip histomorfolojik bulgular, immünohistokimyasal olarak değerlendirilen MSI ve KRAS mutasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi



Şekil 1: Kalın bağırsağın anatomik ve embriyolojik bölümleri

Kalın bağırsak gastrointestinal sistemin 1-1,5 metrelik son kısmıdır. Bölümleri proksimalden distale doğru; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdur. Anal kanal ile sonlanır (Resim 1).

Çekum: Kalın bağırsağın ileum ile bağlantılı, en geniş ve en ince duvarlı bölümüdür. Dış yüzü tamamen periton ile örtülüdür.

Appendiks vermiformis: Genellikle retrokolik yerleşimli olarak çekuma açılan, kör sonlanan, ince ve tübüler bağırsak segmentidir. Belirgin fonksiyonu yoktur. Dış yüzü tamamen periton ile örtülüdür.

Çıkan kolon: Çıkan kolon ve transvers kolonun birleştiği bölge 'hepatik fleksura' olarak isimlendirilir. Çıkan kolonun arka yüzünde periton bulunmaz.

Transvers kolon: Kalın bağırsağın en hareketli bölümüdür. Dış yüzü tamamen periton ile örtülüdür.

İnen kolon: Transvers kolon ve inen kolonun birleştiği bölge 'splenic fleksura' olarak isimlendirilir. İnen kolonun arka yüzünde periton bulunmaz.

Sigmoid kolon: Kalın bağırsağın en dar bölümüdür. Dış yüzü tamamen periton ile örtülüdür.

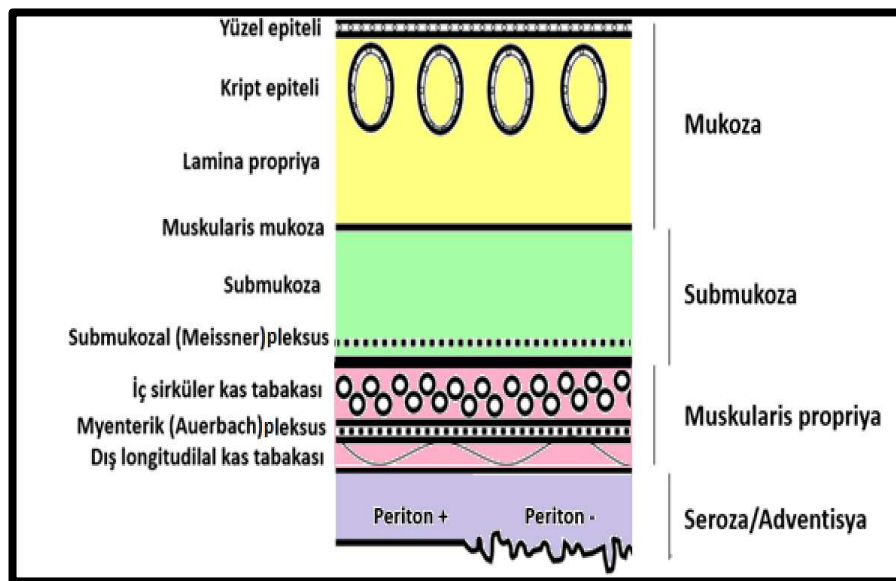
Rektum: 1/3'lük üst bölümünün ön ve yan yüzleri, 1/3'lük orta bölümünün sadece ön yüzü periton ile örtülüdür. Peritoneal refleksiyon peritonlu ve peritonsuz rektum bölümlerini birbirinden ayıran hattır.

Anal kanal: Sfinkter yapıları ile defekasyonu düzenleyen bir geçiş zonudur (1-6).

2.2. Embriyoloji

Gastrointestinal sistem gestasyonel dönemin 4. haftasında gelişmeye başlar. İlkel bağırsak 3 bölüme ayrılır; ön bağırsak (Foregut), orta bağırsak (Midgut), arka bağırsak (Hindgut). Çekum, appendiks vermiformis, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3'lük ilk bölümü orta bağırsaktan köken almaktadır. Transvers kolonun 1/3'lük son bölümü, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum arka bağırsaktan köken almaktadır. Orta bağırsaktan köken alan kalın bağırsak yapıları sağ kolon, arka bağırsaktan köken alan kalın bağırsak yapıları sol kolon olarak isimlendirilir (Şekil 1) (1-3,7).

2.3. Histoloji



Şekil 2: Kalın bağırsak duvarının histolojik tabakaları

Kalın bağırsak duvarı 4 tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru; mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza/adventisya'dır (Şekil 2).

Mukoza: Epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur.

- Epitel: Lümene bakan yüzeyi ve kriptleri döşeyen tek sıralı tabakadır. Sayıca proksimal kolonda baskın olarak bulunan; emilimden sorumlu absorbtif hücreler ve içerdği lizozimle antibakteriyel etkiye sahip Paneth hücreleri ile sayıca distal kolonda baskın olarak bulunan; mukus salgılamasından sorumlu Goblet hücreleri, prekürsör hücreler ve endokrin hücreler epitel tabakasında bulunan hücrelerin bazılarıdır. Anal kanalın epiteli üst yarıda mukoza, alt yarıda deri (Pecten) niteliğindedir. Bu iki alanı dentat çizgi ayırır.

- Lamina propria: Epitel altında kalan kan ve lenf damarlarından zengin bağ dokusudur.

- Muskularis mukoza: Mukozayı submukozadan ayıran ince kas tabakasıdır.

Submukoza: Çok sayıda kan/lenf damarları ve submukozal pleksus (Meissner pleksusu) içeren gevşek bağ dokusudur.

Muskularis propria: İç kısımda sirküler, dış kısımda longitudinal seyreden kas liflerinden oluşur. Bu iki kas tabakası arasında Myenterik pleksus (Auerbach's pleksusu) bulunur.

Seroza/Adventisya: En dış kısımdır. Üzerinde periton izleniyorsa seroza, izlenmiyorsa adventisya olarak isimlendirilir (1-3,7).

2.4. Kalın Bağırsağın Kanlanması

Çekum, transvers kolonun 2/3'lük ilk bölümü ve arasında kalan segmenti superior mezenterik arterin dalları kanlandırır. Superior mezenterik arter aorta abdominalisin dalıdır.

Transvers kolonun 1/3'lük son bölümü, sigmoid kolon ve arasında kalan segmenti inferior mezenterik arterin dalları kanlandırır. Inferior mezenterik arter aorta abdominalisin dalıdır.

Rektumun üst bölümünü inferior mezenterik arterin, orta ve alt bölümünü internal iliak arterin dalları kanlandırır. Internal iliak arter aorta abdominalisin sonlanarak oluşturduğu ana iliak arterin iç dalıdır (1-5).

2.5. Kalın Bağırsağın Venöz Drenajı

Çekum, transvers kolonun 2/3'lük ilk bölümü ve arasında kalan segmentin venöz drenajı superior mezenterik venedir. Superior mezenterik ven daha sonra splenik ven ve inferior mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturur.

Transvers kolonun 1/3'lük son bölümü, sigmoid kolon ve arasında kalan segmentin venöz drenajı inferior mezenterik venedir.

Rektumun venöz drenajı;

- Üst kısımda; superior rektal ven → inferior mezenterik ven → portal ven,
- Orta kısımda; middle rektal ven → internal iliak ven → vena kava inferior,
- Alt kısımda; inferior rektal ven → internal pudental ven → internal iliak ven → vena kava inferioradır.

Böylece üst ve orta/alt rektum arasında portosistemik bir şant oluşur (1-5,8).

2.6. Kalın Bağırsağın Lenfatik Drenajı

Çekum, transvers kolonun 2/3'lük ilk bölümü ve arasında kalan segmentin lenfatik drenajı superior mezenterik lenf nodlarında toplanır. Buradan intestinal trunkus → sisterna şili → duktus torasikus → sol angulus venosusa gelerek sistemik dolaşıma dökülür.

İnen kolon, rektum ve arasında kalan segmentin lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf nodlarında toplanır. Buradan sol lumbar trunkus → sisterna şili → duktus torasikus → sol angulus venosusa gelerek sistemik dolaşıma dökülür.

Anal kanalın alt kısımlarında lenfatik drenaj yüzeyel inguinal lenf nodlarında toplanır (1-5,9).

2.7. Kalın Bağırsağın İnervasyonu

Kalın bağırsak otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Ayrıca anal kanalın distalinde viseral sinirler bulunur.

Çekum, transvers kolonun 2/3'lük ilk bölümü ve arasında kalan segmentin sempatik inervasyonundan alt torakal spinal sinirler ile superior mezenterik plexus,

parasempatik inervasyonundan vagus siniri sorumludur. Vagus sinirinin çekirdeği medulla oblongatada lokalizedir.

Transvers kolonun 1/3'lük son bölümü, sigmoid kolon ve arasında kalan segmentin sempatik inervasyonundan lomber spinal sinirler ile inferior mezenterik plexus, parasempatik inervasyonundan sakral spinal sinirler sorumludur.

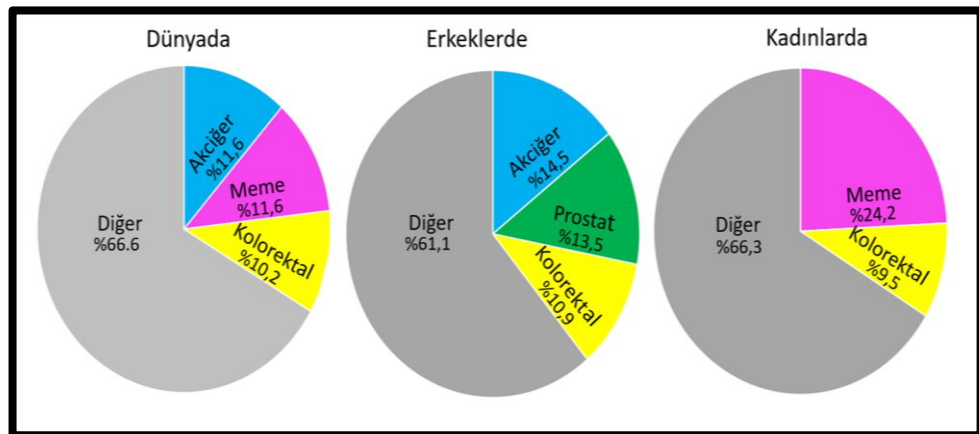
Rektumun sempatik inervasyonundan inferior mezenterik ve hipogastrik plexus, parasempatik inervasyonundan sakral spinal sinirler sorumludur (1-5,10).

2.8. Kalın Bağırsağın Fonksiyonu

Sağ kolon su ve elektrolit absorpsiyonu ile sekresyondan, sol kolon ve rektum gaitanın depolanması ile transferinden, rektum ve anal kanal defekasyondan sorumludur. Parasempatik uyarı bağırsaklarda aktivasyona sebep olur. Kolonda anaerobik bakterilerin baskın olduğu bir bakteri florası bulunur. Kolonik bakterilerin karbonhidrat ve protein yıkımında, bilirubin ve safra asidi metabolizmasında, K vitamini sentezinde görevleri vardır (1-5).

2.9. Kolorektal Kanser

2.9.1. Epidemiyoloji



Şekil 3: Dünyada her iki cinsiyette, erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklıklarına göre kanserler

Dünya Sağlık Örgütü 2018 verilerine göre kolorektal kanserler görülme sıklığı açısından akciğer ve meme kanserlerinden sonra üçüncü, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda ise meme kanserlerinden sonra en sık teşhis edilen ikinci kanserdir (Şekil 3) (11).

Türkiye’de de dünyada olduğu gibi en sık teşhis edilen üçüncü kanserdir ve erkeklerde akciğer ile prostat kanserlerinden sonra gelmektedir. Kadınlarda ise meme ve tiroid kanserlerinden sonra üçüncü sırayı almıştır (12).

2.9.2 Etiyoloji

Yaş: Kolorektal kanserlerin çoğu sporadiktir ve görülme sıklığı 40 yaşından sonra artmaya başlar. Bu artış erkeklerde daha belirgindir. Yaş ile birlikte proksimal kolon kanserlerinde ki oran artışı dikkati çekmektedir. Genç hastalarda genellikle genetik faktörler, sendromlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ek risk faktörleri bulunur (13-19).

Cinsiyet: Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır (13,14,21,22).

İrk: Tüm etnik gruplar içerisinde bakıldığında siyahilerde kolorektal kanser riski fazladır ve hastalık erken başlangıçlıdır (14).

Coğrafya: Kolorektal kanser insidansının Avusturalya, Amerika ve Avrupa’nın bazı bölgelerinde yüksek, bazı Afrika ülkelerinde düşük olduğu görülmüştür (14,22,23).

Sosyoekonomik düzey: Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde kolorektal kanser insidansı fazladır. Artış proksimal kolondan rektuma gidildikçe belirginleşir (14,23,24).

Diyet: Kırmızı ve işlenmiş et (Sosis, salam, pastırma vb.) ve rafine gıda tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığı gösterilmiştir. Vitamin ve mineral takviyesi ile farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olup multivitamin ve kalsiyum takviyesinin koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (14,25-27).

Kilo ve egzersiz: Obezite kolorektal kanser riskini artırırken fiziksel aktivite önemli ölçüde daha düşük kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (14,27).

Sigara ve alkol: Sigara ve alkol tüketimi kolorektal kanser riskini artırmaktadır (14,27).

İlaç: Aspirin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve kadınlar için menopoz sonrası kullanılan hormon replasmanları kolorektal kanser riskini azaltmaktadır. Prostat kanseri tedavisinde androjen seviyelerini düşürmek için orşiektomi veya gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri tercih edilir. Düşük androjen seviyelerinin kolorektal kanser riskini artırdığı görülmüştür (14,27,28).

Abdominopelvik radyasyon: Pediatrik yaş grubunda abdominopelvik radyoterapi öyküsü olan hastalarda kolorektal kanser riski artmıştır. Prostat kanseri sebebiyle radyoterapi alan erkeklerde ve jinekolojik kanserler sebebiyle radyoterapi alan kadınlarda kolorektal kanser riski normal popülasyondan fazladır. Radyoterapinin sekonder malignite riskini uygulandıktan belirli bir süre geçtikten sonra artırması sebebiyle onuncu yıldan itibaren hastaların bu açıdan da takibe alınması önerilir (14,29-31).

Organ nakli: Organ nakli hastalarında kolorektal kanser riski normal popülasyondan fazladır (14,32).

Kolesistektomi: Kolesistektomi sonrası özellikle proksimal kolonda kanser riskinde artış rapor edilmiştir (14,33,34).

Üriner diversiyon¹: Gastrointestinal segmentlerin kullanıldığı bütün üriner diversiyonlarda idrara maruz kalan kolon mukozası için kanser riski artmıştır. Tümör gelişmesi için geçmesi gereken süre ortalama 20-30 yıl olarak rapor edilmektedir (14,35,36).

İnflamatuar bağırsak hastalığı: Kolit ile ilişkili kanser gelişme riski artmıştır. Uzun süre devam eden inflamasyon-rejenerasyon döngüsü inflamasyon-displazi-karsinom sekansı üzerinden displazi ve kanser oluşumuna yatkınlık oluşturur. Kolon tutulumunun oranı önemlidir ve pankolitte risk en fazladır. Hastalığın süresi uzadıkça risk artar.

- Crohn hastalığında iltihap transmural olup, gastrointestinal yolların herhangi bir yerinde kesintili segmental tutulum görülebilir. Hastaların %60'ında kolon tutulmuştur.

¹: Üriner diversiyon: İdrarın normal akışının engellenmesi sebebiyle idrar akışı için normalin dışında yeni bir yol oluşturulması işlemidir.

-Ülseratif kolitte iltihap kolon mukoza-submukozasında sınırlıdır ve kesintisizdir. Rektum hemen daima tutulmuş olup hastalık %75 vakada sigmoid kolonun proksimaline geçmez. Ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser riski Crohn hastalarından daha belirgindir (14,37-40).

Akromegali: Akromegali hastalarında kolorektal kanser riski normal popülasyondan fazladır (14,41).

Diabetes mellitus: Diyabet hastalarında kolorektal kanser riski normal popülasyondan fazladır (14,42,43).

Kistik fibrozis: CTFR geninin düzenlediği klor kanalları defektif, hücre membranında ki su-tuz kanallarını etkileyen, otozomal resesif (OR) geçiş gösteren, başta gastrointestinal sistemi, solunum sistemini ve ekzokrin organları etkileyen multisistemik genetik bir hastalıktır. Tüm diğer gastrointestinal sistem kanserleri gibi kolorektal kanser riski de artmıştır (14,44,45).

Ailesel meme ve over kanserleri: BRCA1 ve BRCA2 genleri DNA onarımında görevli tümör supresör genlerdir. Mutasyonları basta meme (%80) ve over (%40) olmak üzere çeşitli kanser insidanslarında artışa sebep olur. Otozomal dominant (OD) kalıtılırlar. Ailesel meme ve over kanserlerinin çoğundan sorumludurlar. Yapılan çalışmalarda BRCA1 mutasyonunun 50 yaş altında kolorektal kanser riskini arttırdığı görülmüştür (14,46,47).

Kolorektal adenom ve kanser öyküsü: Adenomatöz polip tanısı alan hastalarda kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. Özellikle histolojik olarak villöz komponentin baskınlığı, displazi derecesinin yüksekliği, adenom boyutunun büyüklüğü (≥ 1 cm), adenom sayısının fazlalığı, tanı yaşının küçüklüğü riski belirgin derecede arttırır. Kolorektal kanser tanısı alan hastaların ilerleyen dönemlerde tekrar kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. Özellikle birinci derece akrabalarında kolorektal kanser tanısı olan bireyler de risk altındadırlar (14,48-52).

Sendromlar: Kolorektal kanserlerin yaklaşık %65'i sporadiktir. Geriye kalan kısmın yalnızca %5'inde iyi tanımlanmış sendromlar bulunur. Diğerleri ise aile öyküsü olan ancak net tanımlanmış sendromu bulunmayan bireylerden oluşur (53-56).

2.9.3 Sendromlar

Lynch sendromu-Herediter nonpolipozis kolorektal kanser: DNA onarım genleri defektif, dolayısıyla MSI, erken yaşta (<45) kolon ve endometrium başta olmak üzere over, mide, ince bağırsak, pankreas, böbrek gibi birçok organda kanserlerin izlendiği OD geçişli bir sendromdur. Ailesel kolon kanseri sendromlarının en sık görülenidir ve kolorektal kanser vakalarının %3-5'ini oluşturur. Hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski %80'dir (53-55,57-62).

Lynch sendromuna sahip aileleri belirlemek ve danışmanlık sağlamak için zaman içerisinde Amsterdam ve Bethesda kriterleri kullanılmıştır. Son güncellemelerde ise 70 yaş altı kolorektal kanser veya endometrium kanseri tanısı alan tüm bireylere Lynch sendromu açısından MSI araştırılması önerilmiştir (53-55,57-62).

Muir Torre Sendromu: Lynch sendromuna sebace bez tümörlerinin eşlik ettiği bir sendromdur (53,55,61).

Ailesel adenomatöz polipozis: APC geni defektif OD geçişli bir sendromlar bütünüdür. Kolorektal kanser vakalarının %1'ini oluşturur. Ailesel adenomatöz polipozisin dört varyantı vardır;

Tipik ailesel adenomatöz polipozis: Kolonda 100'den fazla adenomatöz polip bulunur. Ortalama 15 yaşında adenomatöz polipler oluşmaya başlar ve ortalama 40 yaşında kanser gelişir. Tedavi edilmezse kolorektal kanser kaçınılmazdır (53-55,57,63-66).

Hafif seyirli ailesel adenomatöz polipozis: Bulgular ailesel adenomatöz polipozisi tam olarak karşılamaz. Kolonda 10-100 arasında adenomatöz polipler bulunur. Kolorektal kanser riski yaklaşık %70'tir (53-55,57,63-66).

Gardner sendromu: Adenomatöz kolon polipleri yanı sıra kafatası, mandibula gibi kemiklerde osteomlar, epidermoid kistler, yumuşak doku tümörleri ve retinada konjenital pigment epiteli hipertrofisi bulunur (53-55,57,63-66).

Turcot sendromu: Adenomatöz kolon polipleri yanı sıra beyin tümörleri bulunur (53-55,57,63-66).

MYH/MUTYH geni ilişkili polipozis: MYH geninin kodladığı ‘glikozilaz’ oksidatif DNA hasarını onarır. Bu gende oluşan mutasyonlar klinik olarak hafif seyirli ailesel adenomatöz polipozis benzer OR geçişli bir sendroma sebep olur. Kolorektal kanser riski yaklaşık %40’tir (53,55,57,63,64).

Juvenil polipozis sendromu: Başta SMAD4 ve BMPR1A olmak üzere TGF-beta sinyal arayolunda ki tümör supresör genleri defektif, OD geçişli, en sık hamartomatöz polipozis sendromudur. Erken yaşta intestinal hamartomatöz polipler görülür. Kolorektal kanser riski adenomatöz polipozis sendromlarına oranla az olmakla birlikte artmıştır (%20-70) (53,55,57,63,64,66).

Peutz-Jeghers sendromu: 19p13.3 kromozomunda lokalize STK11/LKB1 tümör supresör geni defektif, OD geçişli bir sendromdur. İntestinal hamartomatöz poliplerin yanı sıra mukokutanöz pigmentasyon bulunur. Meme, serviks, over, testis, pankreas kanserleri olmak üzere çeşitli kanserler sendroma eşlik edebilir. Kolorektal kanser riski adenomatöz polipozis sendromlarına oranla az olmakla birlikte artmıştır (%40) (55,57,63,66).

Cowden sendromu: 10q23 kromozomunda lokalize PTEN geni defektif, OD geçişli bir sendromdur. İntestinal hamartomatöz polipler yanı sıra deri-mukoza lezyonları ve santral sinir sistemi bulguları eşlik eder. Meme ve tiroid kanseri insidansında artış vardır. Kolorektal kanser riskini bazı yayınlara göre arttırmazken bazı yayınlarda hafif artıştan bahsedilmektedir (%9) (55,57,63,64,66).

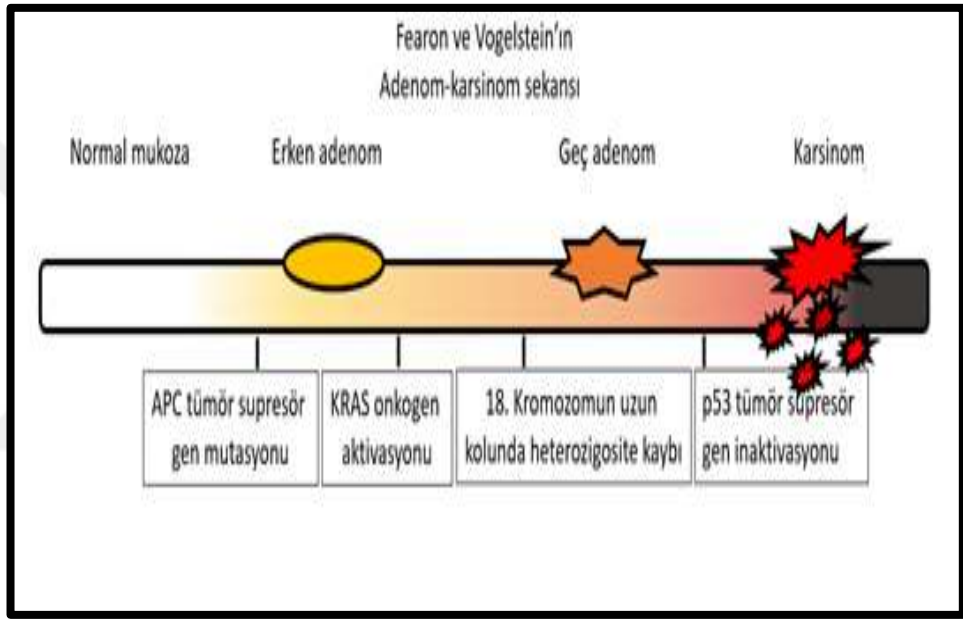
Bannayan Riley Ruvalcaba/Ruvalcaba Myrhe Smith sendromu: Cowden sendromunun fenotipik bir varyantıdır. Genetiği ve malignite oranları benzerdir (57,63,66).

2.9.4. Kolorektal Karsinogenez

Kolorektal kanserlerde oluşum mekanizmalarına göre tek veya kombinasyonlar halinde bulunabilen başlıca 3 genomik instabilite modeli tanımlanmıştır (54,57,67,68).

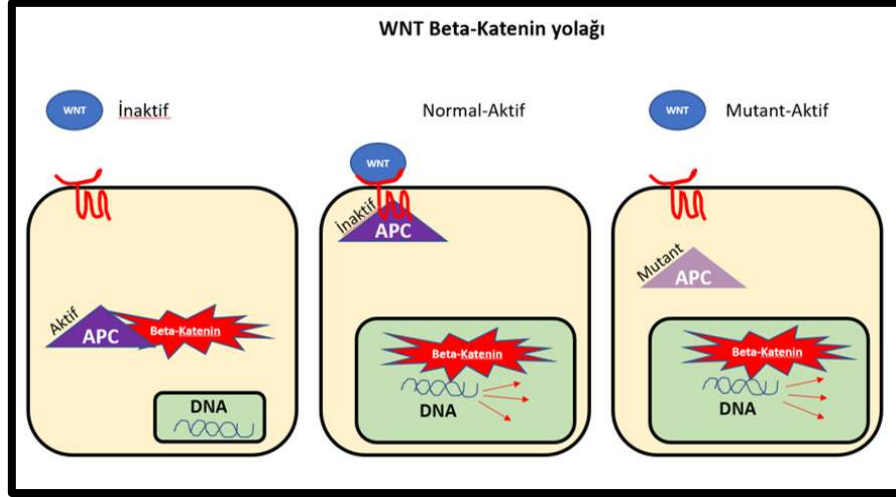
Kromozomal instabilite: Kolorektal kanserlerde en sık görülen (%60-70) genomik değişikliktir ve kötü prognostik faktördür. Protoonkogen ve tümör supresör genlerde anöploidi ve sıklıkla 1.,5.,17. ve 18. kromozomlarda heterozigosite kaybı ile kromozomal instabilite oluşabilir (54,57,67,68).

Normal kolon mukozasının kanserleşme süreci Fearon ve Vogelstein tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır. Bu sürece ‘adenom-karsinom sekansı’ adı verilir ve kolorektal kanserlerin çoğu bu sekanstan gelişir. Özetle APC tümör supresör geninde görülen mutasyon adenom gelişiminde erken dönemde yer almaktadır. Daha sonra adenomatöz evre boyunca KRAS onkogen aktivasyonu, 18. kromozomun uzun kolunda heterozigosite kaybı ve maligniteye geçişte ise p53 tümör supresör gen inaktivasyonundan söz edilmektedir (Şekil 4) (53,57,63-65,67,68).



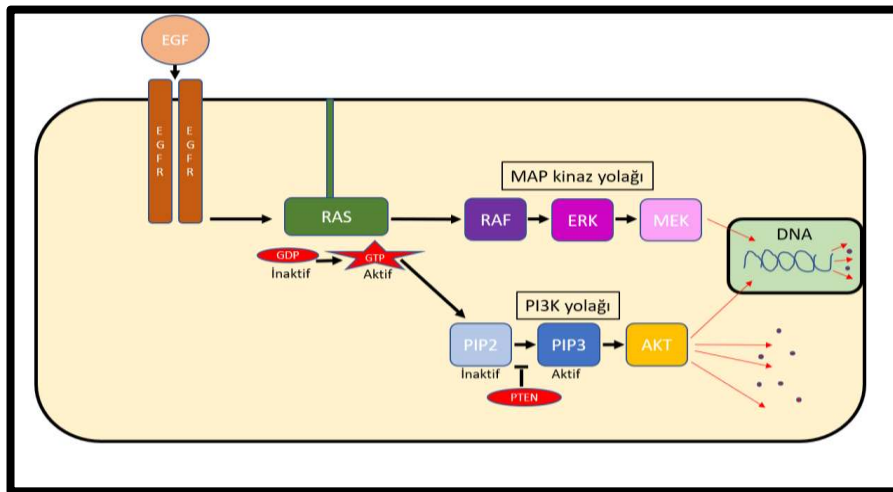
Şekil 4: Fearon ve Vogelstein’in adenom karsinom sekansı

- APC geninin (5q21) germline mutasyonları ailesel adenomatöz polipozis, somatik mutasyonları sporadik kolorektal kanser gelişimine sebep olur. Mutasyon genin inaktive olmasına ve WNT sinyal yolunun aktifleşerek hücre çoğalması, gelişmesi ve ölümünü düzenleyen faktörlerin sentezini sağlayan beta-kateninin çekirdekte artmasına sebep olur (Şekil 5). APC mutasyonu olmadan WNT sinyal yolunun başka bir yerinde yer alan mutasyonlar da kolorektal kanser gelişimine sebep olabilir (54,57,65,67,68).



Şekil 5: WNT beta-katenin yolağı

- KRAS geninde (12p12) ekson 2 ve 3'te sıklıkla 12., 13., 61. kodonlarda ki nokta mutasyonları kolorektal kanserlerin %30-45'inde görülür. KRAS; MAP kinaz yolağının (Raf-MEK-ERK yolağı) sitoplazma membranında bulunan bir tirozin kinaz reseptörü olan EGFR'nin aktivasyonu ile başlayan, hücre çoğalması, gelişmesi ve ölümünü düzenleyen faktörlerin çekirdekte sentezi ile tamamlanan bir dizi reaksiyonlar zincirinde ara basamağını oluşturmaktadır. PI3K yolağında ise PIP2'nin fosfatlanarak yolağın aktive edilmesini sağlar. Mutasyon sonucu KRAS proteini ve dolayısıyla bu yolaklar aktive olur. Ayrıca daha az oranlarda KRAS aktivasyonu olmadan NRAS (%1-6) ve BRAF (%15) aktivasyonu, PTEN inaktivasyonu da yolaklarda aktivasyona sebep olabilir (Şekil 6) (53,54,63,67,68).



Şekil 6: MAP kinaz yolağı (Raf-MEK-ERK yolağı)

- 18. kromozomun uzun kolunda heterozigosite kaybı kolorektal kanserli hastaların %70'inde saptanan ve en sık görülen sitogenetik değişikliktir. Kötü prognostik faktördür (20,68).

- p53 (17q13) hücre büyüme ve çoğalmasını kontrol altında tutan bir tümör supresör genidir. İnaktivasyonu ile hücre büyümesi baskılanamaz, apoptozis ve DNA tamir mekanizmaları duraksar. Birçok kanserin gelişiminde rolü vardır. Kolorektal kanserlerde %40-75 oranında görülür. Kötü prognostik faktördür (54,67,68).

CpG adacık metilatör fenotipi: Tümör supresör genlerin promotor bölgelerinin hipo/hipermetilasyonuna bağlı oluşur. Varlığı kötü prognostik faktör olup BRAF mutasyonu ve MSI eşlik edebilir (67,68).

Mikrosatellit instabilite (MSI): Mikrosatellitler insan genomu boyunca dağınık yerleşimli, çiftler halinde tekrar eden kısa DNA dizileridir. Mikrosatellitlerde oluşan hatalar MMR² genleri tarafından düzeltilir. Bu genlerde oluşan bozukluklar hataların düzeltilmesine engel olur ve MSI oluşur. Onarım genlerinde oluşan germline mutasyonlar Lynch sendromuna, somatik mutasyonlar sporadik kolorektal kanserlere sebep olur. MSI kolorektal kanserlerin %15'inde bulunur. MSI olgularda erken başlangıç yaşı, proksimal kolon yerleşimi, yüksek histolojik derece, müsinöz veya medüller farklılaşma, taşlı yüzük hücreli değişiklikler, T1EL ve CBLR beklenen özellik ve bulgulardır. MSI iyi prognostik faktördür (53,54,57,59,61-63,65,67-70).

MSI PCR ve immünohistokimya yöntemi ile değerlendirilebilir. Kolorektal kanserlerde bu iki yöntemin sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. Ancak yine de %5 oranında immünohistokimyasal olarak MSI görülmeyen olgularda PCR ile MSI tespit edilebileceği akılda bulundurulmalıdır (69,70).

PCR panelinde (Bethesda paneli) 2 mononükleotid (BAT25, BAT26) ve 3 dinükleotid (D5S346, D2S123, D17S250) belirteç bulunur. Olgular belirteçlerde instabilite bulunmuyorsa mikrosatellit stabil (MSS), %30'dan az (1 belirteçte) instabilite bulunuyorsa düşük riskli MSI (MSI-L), %30'dan fazla (2 ve fazla belirteçte) instabilite bulunuyorsa yüksek riskli MSI (MSI-H) olarak sınırlandırılırlar. MSS ve MSI-L kanserler arasında belirgin klinik ve patolojik fark görülmemiştir (69,70).

²Mismatch repair: Hatalı eşleşme onarım

İmmünohistokimyasal olarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gen ürünlerinin herhangi birinde bulunan ekspresyon kaybı MSI-H'yi desteklemektedir. Tam negatiflik kayıp olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla MLH1 ve MSH2 de kayıp izlenir. MLH1'de PMS2 kaybı, MSH2'de MSH6 kaybı eşlik edebilir. Lynch sendromunda çoğunlukla MLH1 ve MSH2 germline mutasyonları izlenirken sporadik kolorektal kanserlerde MLH1'in hipermetilasyonu ve genellikle eşlik eden BRAF mutasyonu saptanır (69,70).

2.9.5. Öncü Lezyonlar

Displazi dereceleri:

- Düşük dereceli displazi: Yapısal olarak kompleks olmayan kriptler, epitelde hücre sitoplazmasının alt yarısına kadar gelen ve yalancı/parsiyel tabakalanmaya sebep olan çekirdekler düşük dereceli displazi olarak tanımlanır. Atipik mitoz, belirgin polarite kaybı ve pleomorfizm beklenmez (1-3,65).

- Yüksek dereceli displazi: Epitelde çekirdeklerin lüminal yüze kadar belirgin tabakalanma göstermesi, pleomorfizm, artmış mitotik aktivite, çekirdek/sitoplazma oranının belirgin artışı ve polarite kaybı ile tarif edilebilir (1-3,65).

Aberrant kript odağı: Kolorektal kanserlerin en erken öncül lezyonu kabul edilir. Normal kolon mukozası ile adenom arasında bir geçiş lezyonudur (1-3).

Adenom: Kolorektal kanser ile ilişkisi en baskın polipler epitel proliferasyonu ve displazi içeren adenomatöz poliplerdir. Kanserleşmesi kromozomal instabilite aracılığıdır. Adenomun 1 cm'den büyük olması, villöz komponentinin baskın olması, displazi derecesinin yüksek olması malignite riskini artırır. Adenomların proliferatif kriptlerin içerdikleri villöz komponentin oranına göre 3 tipi vardır;

-Tübüler adenom: En sık görülen adenom tipidir ve çoğu küçük boyutludur. Sıklıkla polibin baş kısmında lokalize displastik kriptlerde %20'den az villöz komponent izlenir.

-Villöz adenom: Kansere dönüşme potansiyeli en yüksek olan adenom tipidir ve büyük boyutlara ulaşabilir. Displastik kriptlerin en az %80'i villöz komponent içerir

-Tübülovillöz adenom: Displastik kriptlerin %20-80'i villöz komponent içerir (1-3).

Serrated lezyonlar: Serrated poliplerin kanserleşmesi MSI, CpG adacık metilatör fenotipi ve BRAF mutasyonu aracılıdır. Kriptlerde testere dişi benzeri görünüm ile karakterize serrated polipler 3 başlıkta incelenebilir;

-Hiperplastik polip: Kolorektal yerleşimli gerçek poliplerin çoğu displazisiz kript proliferasyonu ve hiperplastik değişiklikler ile karakterize hiperplastik poliplerdir. Kriptlerde serrasyon olması hiperplastik poliplerde sık görülen bir bulgudur. Küçük boyutlu hiperplastik polipler kolorektal kanser riskini arttırmazlar (71).

-Sesil serrated polip/adenom: Prolifere yapıda kriptler ve muskularis mukozaya paralel şekilde geniş kript bazallerine (Ters T bulgusu) sahip lezyonlardır. Eşlik eden displazi varsa sesil serrated adenom olarak isimlendirilirler (71).

-Geleneksel serrated adenom: Prolifere yapıdaki kriptlerin lümene bakan kısımlarında serrasyon, displazi ve sitoplazmik eozinofili içeren nadir bir serrated lezyon tipidir (71).

Hamartomatöz polip: Çeşitli sendromlara eşlik eden mikroskopik yılbaşı ağacı görünümü ile karakterize, çoklu olduklarında kolorektal kanser riskini azda olsa arttıran poliplerdir (1-3).

Karsinoma in situ: Yüksek dereceli displazi içeren kriptlerde sırt sırta verme, kribriformite, küçük glandular yapılanmalar, tek hücreler, çevrede desmoplazi 'intramukozal karsinom' lehinedir. Ancak lamina propria invazyonunu kanıtlayan bulgular her zaman net olarak izlenmeyebilir. Değerlendirme zorluklarından dolayı karsinoma in situ ve muskularis mukozayı geçmeyen invazyonlar için kullanılan intramukozal karsinom terimleri aynı durumlarda kullanılır ve bunların metastaz yapmadığı kabul edilir (1-3,65).

2.9.6. İnvaziv Kanser

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %90-97'si epitelyal kökenli adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom, lenfoma,

gastrointestinal stromal tümör, malign melanom, teratom, plazmositom, schwannom ve metastatik tümörlerde kolorektal bölgede görülebilecek nadir tümörlerdendir (72).

Klasik adenokarsinom: Kolorektal kanserlerin çoğu spesifik farklılaşma göstermeyen ve bez yapıları ile karakterize klasik adenokarsinomdur. Yalnızca klasik adenokarsinomlarda önerilen derecelendirme bez formasyonunun yüzdesine göre yapılır (1-3,6,72-74).

- Derece 1: İyi farklılaşmış (>%95 bez formasyonu)
- Derece 2: Orta derecede farklılaşmış (%50-95 bez formasyonu)
- Derece 3: Az farklılaşmış (<%50 bez formasyonu)
- Derece 4: Farklılaşmamış (Bez formasyonu içermeyen)

Müsinöz adenokarsinom: Tümör hücrelerine geniş müsin gölcükleri eşlik eder. Tanı için müsinöz alanların tümörün en az %50'sinde görülmesi gereklidir. Bu oran az olduğunda ise müsinöz farklılaşmanın yüzdesi belirtilmelidir. MSI ilişkili bir histolojik alt tiptir.

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Hücre içi biriken müsin çekirdeği kenara iterek taşlı yüzük görünümü oluşturur. Tanı için taşlı yüzük hücreli alanın tümörün en az %50'sinde görülmesi gereklidir. Bu oran az olduğunda ise taşlı yüzük hücreli değişikliklerin yüzdesi belirtilmelidir. MSI ilişkili bir histolojik alt tiptir. Klasik adenokarsinomdan daha kötü prognozludur.

Medüller karsinom: Solid neoplastik hücre topluluklarına yoğun lenfositik infiltrasyon eşlik eder. MSI ilişkili bir histolojik alt tiptir. Klasik adenokarsinomdan daha iyi prognozludur.

Mikropapiller karsinom: Boşluklu yapılar içerisinde yer alan küçük neoplastik hücre gruplarından oluşur. Lenfovasküler invazyon (LVI) ve lenf nodu (LN) metastazının sıklıkla görüldüğü, klasik adenokarsinomdan daha kötü prognozlu bir histolojik alt tiptir.

Serrated adenokarsinom: Serrasyon gösteren neoplastik bez yapılarından oluşan, klasik adenokarsinomdan daha kötü prognozlu bir histolojik alt tiptir (1-3,6,73,74).

2.9.7. Semptomlar

Kolorektal kanserlerde semptomlar çoğunlukla spesifik değildir ve erken dönemde bulgu vermeyebilirler. Kilo kaybı, iştahsızlık, tümörün sebep olduğu kronik kan kaybına bağlı anemi, halsizlik, senkop gibi semptomlar, dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, bağırsak lümeninin kısmen veya tam tıkanmasına bağlı karın ağrısı, şişlik, bulantı/kusma, perforasyona bağlı bulgular görülebilir (2).

2.9.8. Tanıda Faydalı Testler

Hemogram: Sebebi bilinmeyen anemide kolorektal kanserin araştırılması önerilir (75-76).

Karsinoembriyjenik antijen: Karsinoembriyjenik antijen intrauterin dönemde bebeğin dokularında bulunan bir proteindir. Yetişkinlerde yüksek karsinoembriyjenik antijen seviyesi kolorektal kanser açısından uyarıcı olabilir (75-76).

Gaitada gizli kan testleri: Gaitadaki hemoglobin varlığı çeşitli yöntemlerle tespit edilir (75-76).

Fekal DNA testi: Bağırsak lümenine dökülerek gaita ile atılan DNA fragmanlarındaki mutasyonlar analiz edilir (75-76).

Endoskopik işlemler: Kolonoskopi başta olmak üzere endoskopik yöntemler bağırsağın ayrıntılı incelenmesi, premalign ve malign lezyonların tespit edilebilmesi ve biyopsi alınabilmesi sebebiyle tanıda altın standarttır (75-76).

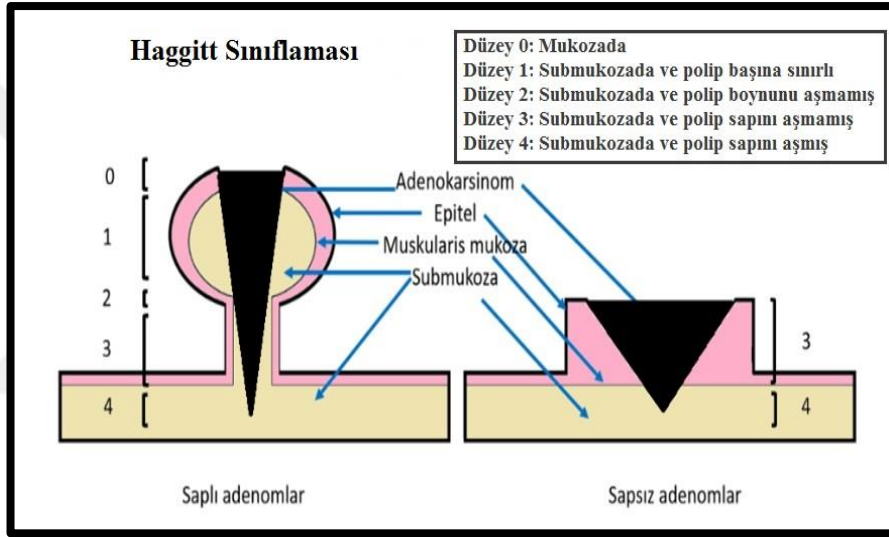
Radyolojik işlemler: Primer tümörün saptanması ve metastaz taramasının yapılmasında BT, MR, PET başta olmak üzere radyolojik tetkilere başvurulmaktadır (75-76).

Tarama: Türkiye’de kolorektal kanser tarama programında 50-70 yaş aralığındaki bireylere 2 yılda bir gaitada gizli kan testi, 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Son iki test negatif ise 70 yaşında tarama sonlandırılır. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olan bireylerde ise akrabalarında kanser çıkış yaşından 5 yıl önce ve en geç 40 yaşında taramaya başlanır. Birinci derece akrabalarında adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde

taramaya 40 yaşında başlanır. Ayrıca klinisyen gerekli gördüğü durumlarda (İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı vb.) taramayı erken başlatabilir (75-76).

2.9.9. Tedavi

Cerrahi: Kolorektal kanser tedavisinde cerrahi rezeksiyon ana tedavi yöntemidir. Cerrahi prosedür tümör içeren segmentin ve ilgili tüm lenf nodlarının uygun cerrahi sınır ile çıkarılmasını içerir. Sağlıklı bir değerlendirme için diseke edilmesi önerilen lenf nodu sayısı 12'dir (6,77).



Şekil 7: Haggitt sınıflaması

1 cm'in altındaki polipler polipektomi ile çıkarılırken büyük ve riskli poliplere endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon yapılır. Muskularis mukozayı aşan invazyon gösteren malign polipler bütün olarak çıkarıldıklarında Haggitt sınıflaması ile değerlendirilirler (Şekil 7). Submukozayı invaze etmiş tümörlerin lenf nodu metastazı yapabileceği bilindiğinden yüksek riskli durumlarda (4,1 mm'den fazla submukoza invazyonu, 2 mm'den yakın cerrahi sınır, invazyon alanının yüksek dereceli olması, TT varlığı, LVİ varlığı) cerrahi prosedürün tamamlanması istenir (78,79).

Seçilmiş olgularda karaciğer ve akciğere metastazektomi yapılabilir (78).

Radyoterapi: Genellikle rektum kanserlerinde ameliyat öncesi (Neoadjuvan) tümörü küçülterek cerrahiyi kolaylaştırmak, ameliyat sonrası (Adjuvan) nüksü azaltmak, seçilmiş olgularda karaciğer ve akciğer metastazlarının tahribinde kullanılır (77).

Radyofrekans ablasyon/kriyoablasyon: Tümör hücreleri yüksek veya düşük ısı ile tahrip edilir (77).

Embolizasyon: Tümöre giden vasküler yapılara kan akışı engellenerek tümörün beslenmesi engellenir (77).

Kemoterapi: Ameliyat öncesi (Neoadjuvan) tümörü küçülterek cerrahiyi kolaylaştırmak için ve ameliyat sonrası (Adjuvan) kalan tümöral dokuyu tahrip ederek nüksü azaltmak için kullanılır (77).

MSİ tümörler klasik kemoterapötik ilaçlardan biri olan 5-Fulorourasil'e direnç gösterir (69,70,77).

Hedefe yönelik terapi: Hızla büyüyen kanser hücrelerini hedef alan genellikle ileri evre metastatik kolorektal kanserlerde tercih edilen anti-EGFR ve anti-VEGFR ilaçlardır. KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonlarında bu tedavilerin işe yaramadığı bilinmektedir (54,68,77).

İmmünoterapi: Vücudun kanserle savaşmak için doğal savunmasını güçlendirerek tümör hücrelerinin saklanması engellemek için tasarlanmış MSİ metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan anti PD-1 ve PD-L1 ilaçlardır (54,68,77).

2.9.10. Tümöre Eşlik Eden Histomorfolojik Bulgular

Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (CBLR): Tümörün invazyon sınırında germinal merkezi olan veya olmayan lenfoid agregatların görülmesi Crohn hastalığını andırdığı için CBLR olarak isimlendirilmiştir. Hastanın tümöre verdiği immün tepki olarak kabul edilir ve iyi prognostik belirteçtir. MSİ ilişkili bir histomorfolojik özelliktir. Hematoksilen&eosin (H&E) kesitlerde temsil edilen bütün invaziv tümör sınırları incelendikten sonra değerlendirilir. Zaman içinde farklı kriterler denenmiş ancak standart oluşturulamamıştır (80-83).

Graham ve Appelman'ın skorlama sistemi (1990) (81):

- Skor 0: 0-1 lenfoid agregat
- Skor 1: Az sayıda germinal merkezi olmayan lenfoid agregatlar
- Skor 2: Belirgin sayıda ve germinal merkezi olan lenfoid agregatlar

Ueno ve arkadaşları'nın skorlama sistemi (2013) (82):

- İnaktif lenfoid agregat: Maksimum lenfoid agregat çapı 1 mm'nin altında
- Aktif lenfoid agregat: Maksimum lenfoid agregat çapı 1mm'nin üzerinde

Vayrynen ve Makinen'in skorlama sistemi (2014) (83):

- Düşük yoğunlukta CBLR: mm²'ye düşen lenfoid agregat sayısı 0,38'in altında
- Yüksek yoğunlukta CBLR: mm²'ye düşen lenfoid agregat sayısı 0,38'in üstünde

Tümörü infiltre eden lenfositler (TIEL): Tümör içerisinde ve invazyon sınırında bulunan inflamatuvar hücreler hastanın tümöre verdiği immün tepki olarak kabul edilir ve iyi prognostik faktördür. MSI ilişkili bir histolojik özelliktir. Zaman içerisinde farklı semikantitatif kriterler oluşturulmuş ancak kriterler standardize edilememiştir (84-87).

Jass ve arkadaşları TIEL'i invazyon sınırında bulunan lenfositlere göre yok-hafif/orta/şiddetli olmak üzere 3'e ayırmıştır (1986) (85).

Klintrup ve arkadaşlarının skorlama sistemi (2005) (86):

- Skor 0: İnflamatuvar hücrelerde artış yok
- Skor 1: İnvazyon sınırında kanser hücrelerini infiltre etmeyen odaklar halinde inflamatuvar hücreler var
- Skor 2: İnvazyon sınırında yer yer kanser hücrelerini infiltre eden bant tarzında belirgin inflamasyon var
- Skor 3: İnvazyon sınırını tamamen kaplayan ve tümör adalarını infiltre eden yoğun inflamasyon var

Jakubowska ve arkadaşları uluslararası TİEL çalışma grubunun meme kanseri için tanımladığı değerlendirme kriterlerini kolorektal kanserlerde uygulamış ve etkili bulmuşlardır. TİEL'i lenfositlerin yeri (İnvazyon sınırı/tümör merkezi) ve lenfositlerin konumuna (İntraepitelyal/stromal) göre değerlendirmişlerdir (2017). İntraepitelyal lenfositlere göre TİEL'i görülmedi/görüldü olarak 2'ye, stromal lenfositlerin yüzdesine göre ise TİEL'i %0-10 arasında zayıf, %10-40 arasında orta, %50 ve üzerinde şiddetli olarak 3'e ayırmışlardır (87).

Desmoplastik yanıt (DY): DY tümörü aralayan orantısız sıkı/yoğun fibröz bağ doku birikimidir. Stromal desmoplazinin prognostik rolü belirsizdir. İyi prognostik belirteç olduğunu savunanlar bunu desmoplazinin stromada tümör hücrelerini sınırlandırmaya yönelik bir reaksiyon olduğu hipotezine dayandırmaktadır (88,89). Kötü prognostik belirteç olduğunu savunanlar ise bunu stromal desmoplazinin immün hücrelerin tümöre erişimini engellediği hipotezine dayandırmaktadır (90-92).

Tümöral tomurcuklanma (TT): İnvazyon sınırında ilerleyen tek tümör hücresi veya 5 hücreden az tümör hücresi grupları izlenmesidir. Bütün H&E preparatları incelendikten sonra en yoğun olduğu bölgede 0.785 mm²'lik alanda (Çoğu mikroskopta 20'lik büyütme) değerlendirilir. 0-4 odak düşük, 5-9 odak orta, 10 ve fazla odak yüksek olarak skorlanır. Kötü prognostik belirteçtir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda kolorektal rezeksiyon materyalinden karsinom tanısı verilmiş ve 2016-2019 yılları arasında PCR ile KRAS mutasyonu bakılmış 109 olgu dahil edilmiştir. 70 olguda MSI yorumu için immünohistokimyasal MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 ekspresyonlarına bakılmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından etik kurul onayı verilmiştir (Tez çalışma önerisi protokol no: 2019/210, belge sayı: 24237859-568)

3.3 Arşiv Taraması

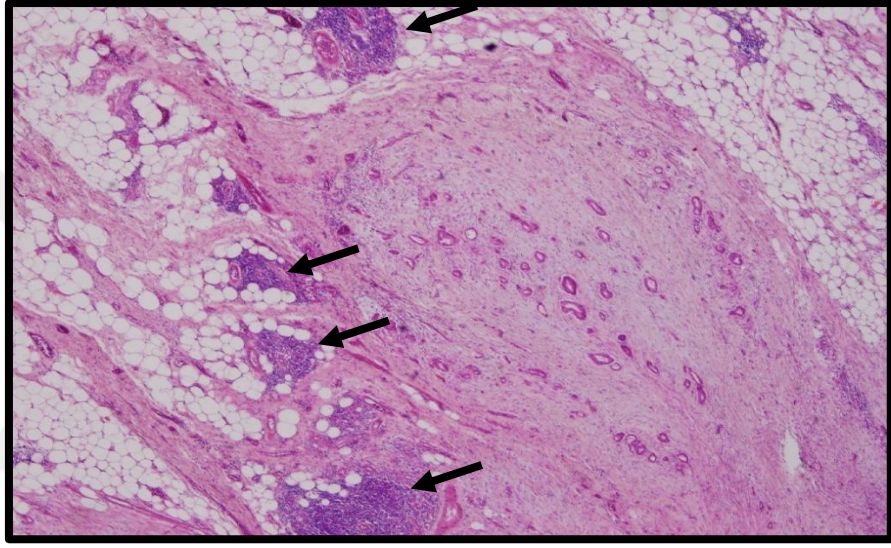
Olgulara ait yaş, cinsiyet, aile öyküsü, eşlik eden adenomatöz polip/inflamatuvar bağırsak hastalığı/herediter kolon kanseri sendromları/diğer maligniteler, neoadjuvan tedavi öyküsü, uzak organ metastazı, nüks, peritoneal karsinomatozis gibi bilgiler için hastane kayıtları incelenmiştir.

Tümörün yeri, boyutu, tanısı, histolojik derecesi, invazyon derinliği, LVİ, PNİ, diseke edilen ve metastatik lenf nodu sayıları, tümör depoziti, immünohistokimyasal yöntem ile çalışılan MSI sonuçları ve PCR ile çalışılan KRAS/NRAS/BRAF sonuçları olguya ait patoloji ve moleküler patoloji rapor kayıtlarından elde edilmiştir.

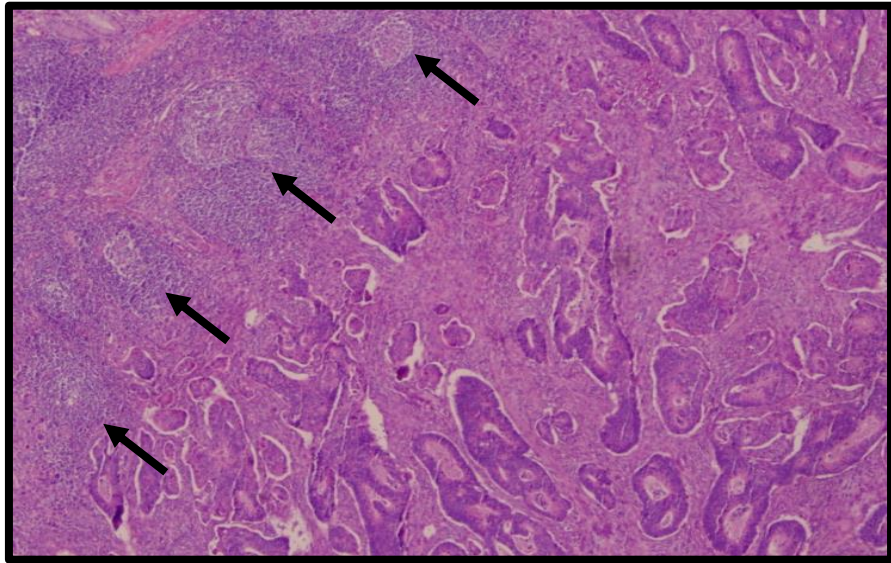
Olgulara ait tümör kayıtlı H&E boyalı camların tamamı Nikon Eclipse E200 mikroskopta incelenerek CBLR, TİEL, DY, TT yeniden değerlendirilmiştir.

3.4. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

CBLR değerlendirilirken olgulara ait tümörün invazyon sınırlarının temsil edildiği bütün preparatlar incelenmiştir. Germinal merkeze sahip veya germinal merkezi olmayan ancak çapı 1mm'nin üzerinde olan bütün lenfoid agregatlar hesaplamaaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda ortalama lenfoid agregat sayısı preparat başına 1 ve üzerinde olan olgular CBLR pozitif olarak kabul edilmiştir (Resim 1) (Resim 2).



Resim 1: Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (Oklar: Germinal merkezi olmayan lenfoid agregatlar) (H&E; x100)

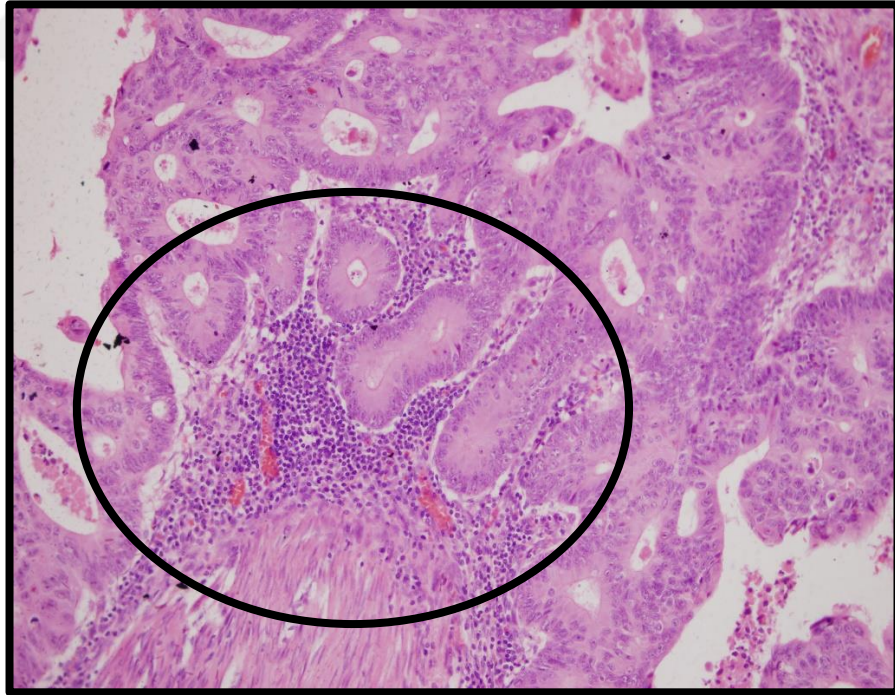


Resim 2: Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (Oklar: Germinal merkezi olan lenfoid agregatlar) (H&E; x200)

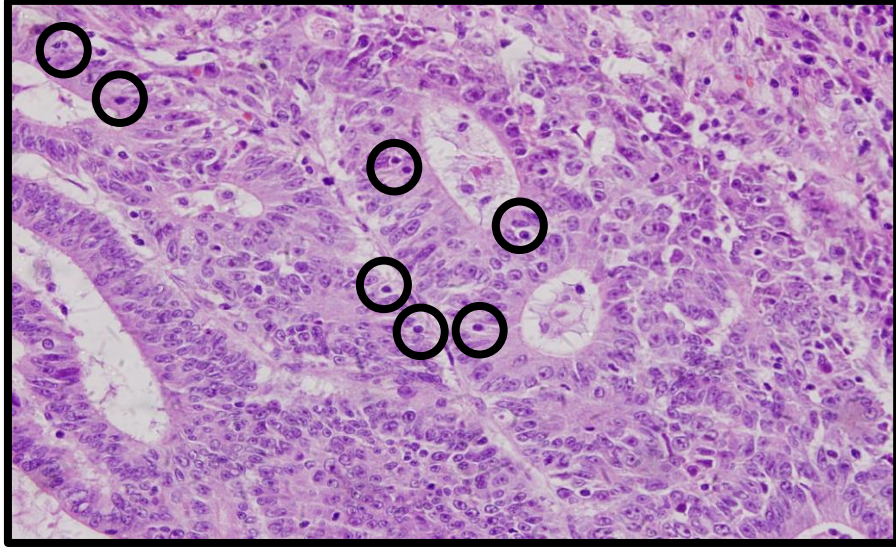
3.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

Stromal TİEL değerlendirilirken olgulara ait bütün tümörlü preparatlar incelenmiş ve lenfositik infiltrasyonun en yoğun olduğu preparatta en yoğun olduğu alan değerlendirme için seçilmiştir. Bu alanda lenfositlerin yoğunluğu 1 büyük büyütme alanı yüzdesi olarak verilmiş ve çalışmamızda %10 ve üzeri yoğunluk TİEL olarak kabul edilmiştir. Preparatların çoğunda lenfositlere başta plazma hücreleri olmak üzere diğer inflamatuvar hücreler eşlik etmektedir. Ancak yüzde verilirken lenfosit dışı inflamatuvar hücrelerin hesaplama dışı tutulmasına özen gösterilmiştir (Resim 3).

İntraepitelyal TİEL değerlendirilirken olgulara ait bütün tümörlü preparatlar incelenmiştir. Tümörün invazyon sınırında ve merkezinde bulunan neoplastik bezleri infiltrate eden belirgin lenfositlerin varlığı intraepitelyal TİEL olarak değerlendirilmiştir. Mitoz/apoptoz benzerliği ve dejenerasyon sebebiyle lenfositten ayırt edilemeyen figürler değerlendirme dışı bırakılmıştır (Resim 4).



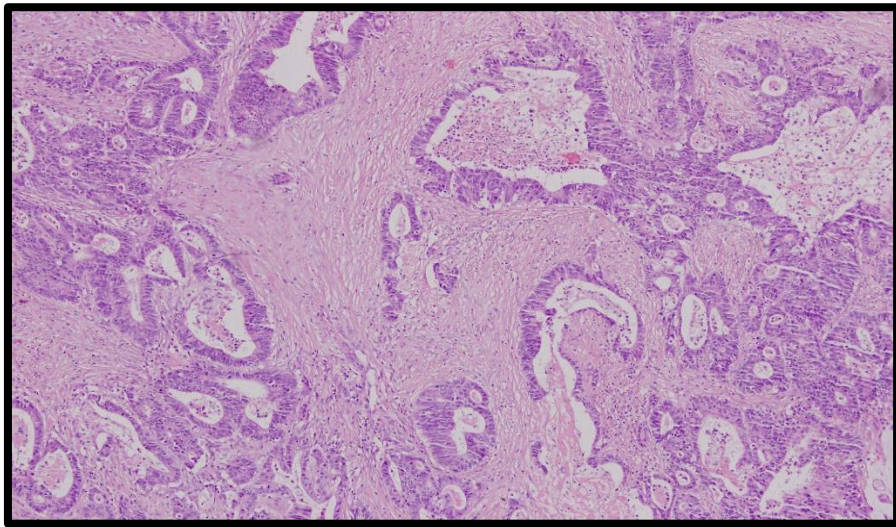
Resim 3: Tümörü infiltrate eden lenfositler (Halka: Stromada neoplastik bezleri aralayan lenfositik hücre kümesi) (H&E; x20)



Resim 4: Tümörü infiltre eden lenfositler (Halkalar: Neoplastik bez epitelinin infiltre eden lenfositler) (H&E; x40)

3.6. Desmoplastik Yanıt

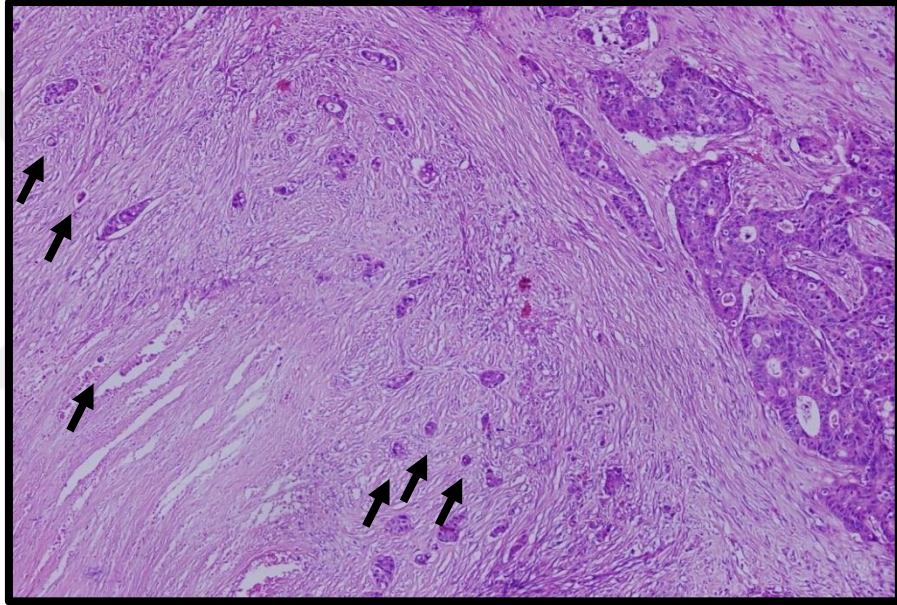
DY değerlendirilirken olgulara ait bütün tümörlü preparatlar incelenmiştir. Çalışmamızda tümör stromasında yer alan belirgin ve yaygın sıkı/yoğun fibröz bağ doku artışı DY olarak kabul edilmiştir. Olgunun bütün tümörlü preparatlarına oranla az sayıda preparatta ve fokal görülen fibröz bağ doku odakları dikkate alınmamıştır (Resim 5).



Resim 5: Desmoplastik yanıt (Tümör stromasında yoğun ve sıkı fibröz bağ doku artışı) (H&E; x10)

3.7. Tümöral Tomurcuklanma

TT değerlendirilirken olgulara ait tümörün invazyon sınırlarının temsil edildiği bütün preparatlar incelenmiştir. İnvazyon sınırında ilerleyen tek tümör hücresi veya 5 hücreden az tümör hücresi grupları tümör tomurcuğu kabul edilmiş olup en yoğun olduğu preparatta 1 büyük büyütme alanında 2 ve daha fazla tümör tomurcuğu belirlenen olgular çalışmamızda TT olarak kabul edilmiştir. Reaktif değişiklikler içeren damar endoteli grupları tümör tomurcuğu ile karışabileceğinden şüpheli gruplar değerlendirme dışı bırakılmıştır (Resim 6).



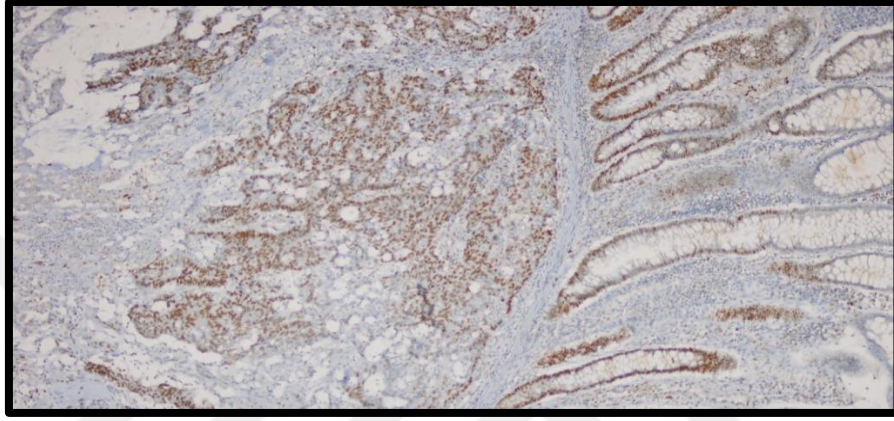
Resim 6: Tümöral tomurcuklanma (Oklar: İnvazyon sınırında ilerleyen tek tümör hücresi veya 5 hücreden az tümör hücresi grupları) (H&E; x10)

3.8. Mikrosatellit İnstabilite

Çalışmamıza dahil edilen olguların 70 tanesine kolorektal rezeksiyonun rutin değerlendirilmesi esnasında MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 protein ekspresyonları immünohistokimya yöntemiyle bakılmıştır. Olguların tümünde pozitif iç kontrol olarak tümöre komşu normal kolorektal mukoza kullanılmıştır. Pozitif iç kontrole rağmen tümör hücrelerinde komplet negatiflik ekspresyon kaybı olarak değerlendirilmiştir (Tablo1) (Resim 7).

Tablo 1: İmmünohistokimyasal MSI paneli

Antikor	Klon	Firma
Anti-MLH1 fare moloklonal antikor*	M1	Ventana Medical Systems
Anti-MSH2 fare moloklonal antikor*	G219-1129	Ventana Medical Systems
Anti-MSH6 tavşan moloklonal antikor*	SP93	Ventana Medical Systems
Anti-PMS2 fare moloklonal antikor*	A16-4	Ventana Medical Systems
*Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında çalışılmıştır.		



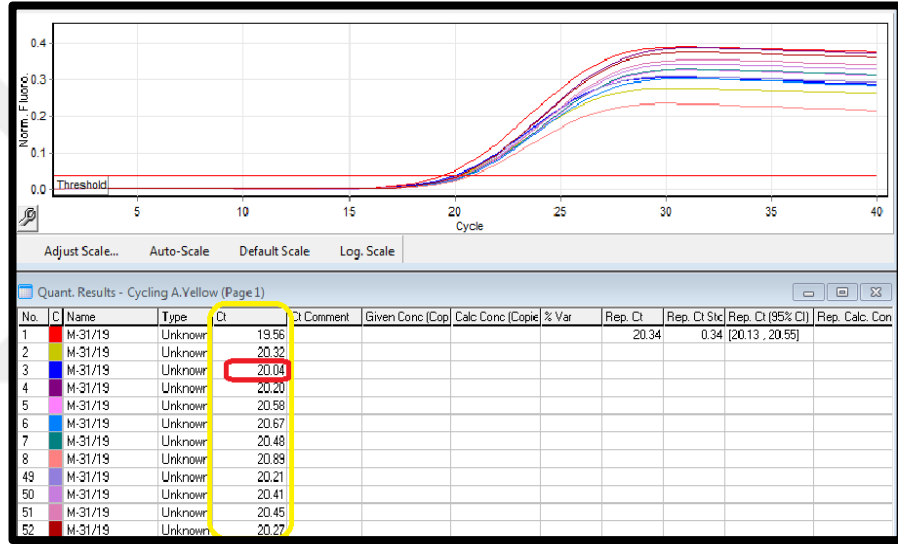
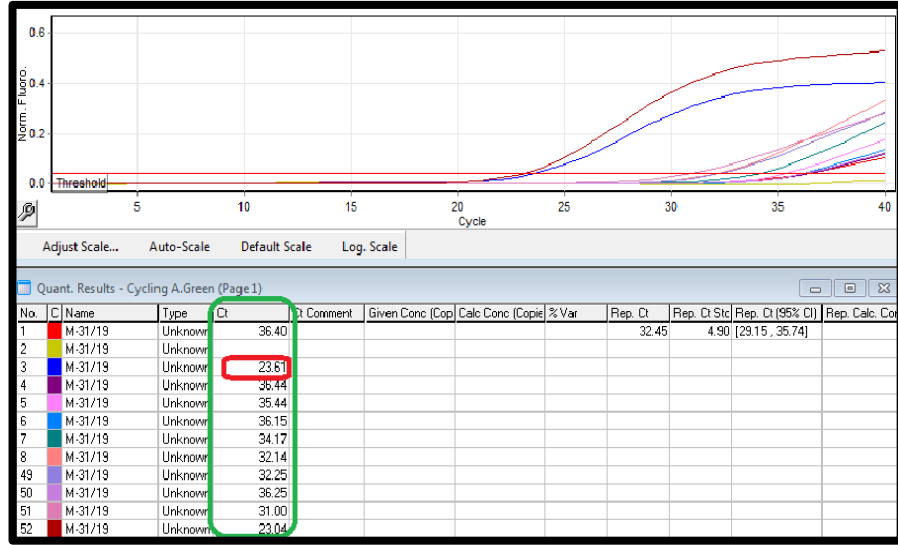
Resim 7: Solda neoplastik bezlerde, sağda normal kolon bezlerinde nükleer MLH1 ekspresyonu (MLH1; x10)

3.9. KRAS-NRAS-BRAF

Çalışmamıza dahil edilen olguların tamamında klinik istek üzerine KRAS mutasyonu bakılmıştır. KRAS mutasyonu saptanmayan 70 olgunun 47 tanesine klinik istek üzerine NRAS mutasyonu bakılmıştır. KRAS ve NRAS mutasyonu saptanmayan 44 olgunun 4'üne klinik istek üzerine BRAF mutasyonu bakılmıştır. KRAS, NRAS, BRAF mutasyonları real time PCR yöntemiyle tümör dokusundan çalışılmıştır (Tablo 2) (Şekil 8).

Tablo 2: PCR KRAS/NRAS/BRAF kitleri

Kit	Saptanabilen mutasyonlar	Firma
Easy® KRAS*	Kodon 12-13-59-61-117-146	Diatech Pharmacogenetics
Easy® NRAS*	Kodon 12-13-59-61-117-146	Diatech Pharmacogenetics
Easy® BRAS*	Kodon 600	Diatech Pharmacogenetics
*Qiagen Rotor-Gene Q (Sürüm 1.7.87) real time PCR cihazında çalışılmıştır		



	Green	Yellow			
Name	Ct	Ct	ΔCt	Mixes	
M-31/19	36,4	19,56	13,36	G12A	$\leq 10,6$
M-31/19		20,32	-23,04	G12D	$\leq 7,0$
M-31/19	23,61	20,04	0,57	G12V	$\leq 9,5$
M-31/19	36,44	20,2	13,4	G12R	$\leq 9,2$
M-31/19	35,44	20,58	12,4	G12S	$\leq 6,8$
M-31/19	36,15	20,67	13,11	G12C	$\leq 9,4$
M-31/19	34,17	20,48	11,13	G13D	$\leq 7,0$
M-31/19	32,14	20,89	9,1	A59X	$\leq 4,3$
M-31/19	32,25	20,21	9,21	Q61X	$\leq 5,0$
M-31/19	36,25	20,41	13,21	K117X	$\leq 10,0$
M-31/19	31	20,45	7,96	A146X	$\leq 5,0$
M-31/19	23,04	20,27			

Şekil 8: KRAS mutasyonunun değerlendirilmesi (Qiagen Rotor-Gene Q (Sürüm 1.7.87) real time PCR cihazında çalışılmıştır)

3.10. İstatistiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak; sayısal değişkenler için ortalama, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



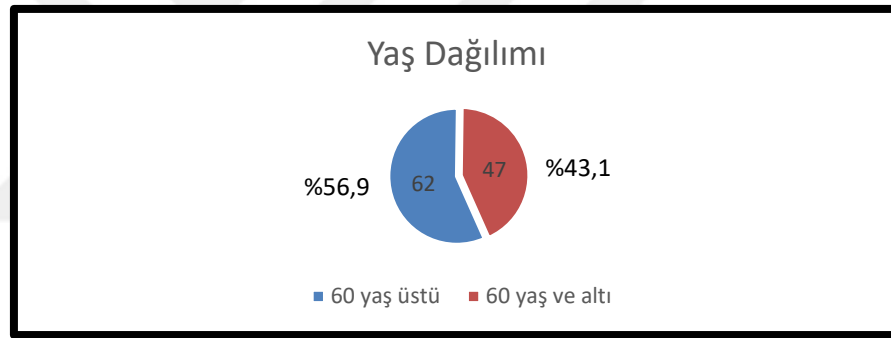
4. BULGULAR

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda kolorektal rezeksiyon materyalinden kanser tanısı almış ve 2016-2019 yılları arasında PCR ile KRAS mutasyonu bakılmış 109 vaka dahil edilmiştir.

4.1. Genel Dağılımlar

4.1.1. Yaş

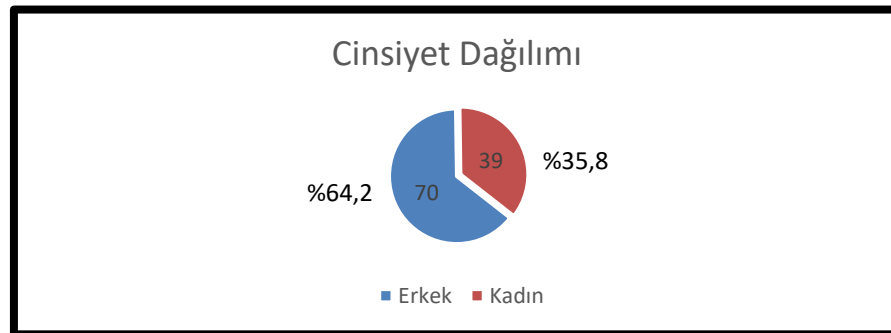
Olgular 27-85 yaş aralığında olup ortalama yaş 60'tır. 47 olgu (%43,1) 60 yaş ve altında, 62 olgu (%56,9) 60 yaş üzerindedir (Şekil 9).



Şekil 9: Yaş dağılımı

4.1.2. Cinsiyet

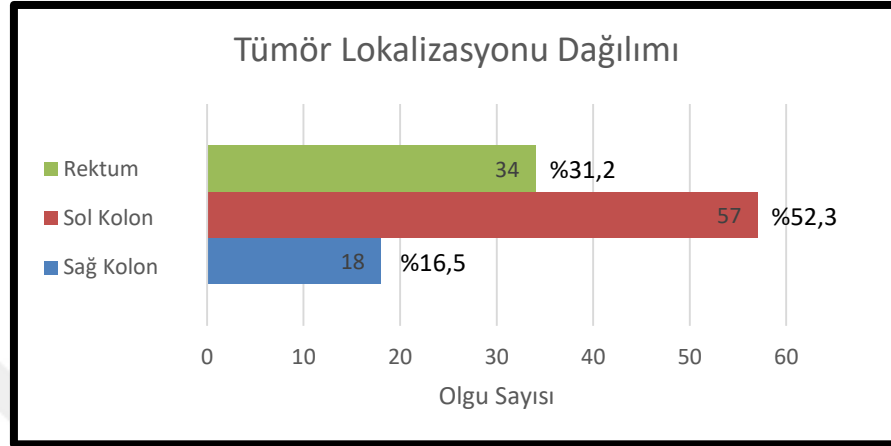
39 olgu (%35,8) kadın, 70 olgu (%64,2) erkek cinsiyettedir (Şekil 10).



Şekil 10: Cinsiyet dağılımı

4.1.3. Tümör Lokalizasyonu

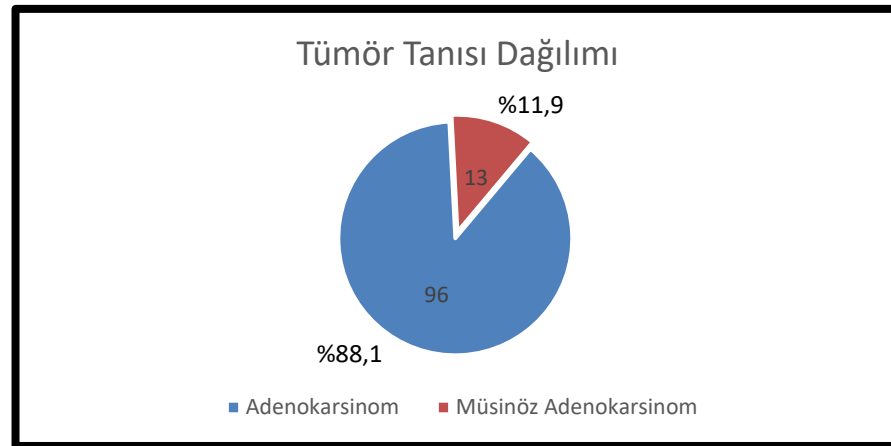
Tümör 18 olguda (%16,5) sağ kolon, 57 olguda (%52,3) sol kolon, 34 olguda (%31,2) rektum yerleşimlidir (Şekil 11).



Şekil 11: Tümör lokalizasyonu dağılımı

4.1.4. Tümör tanısı

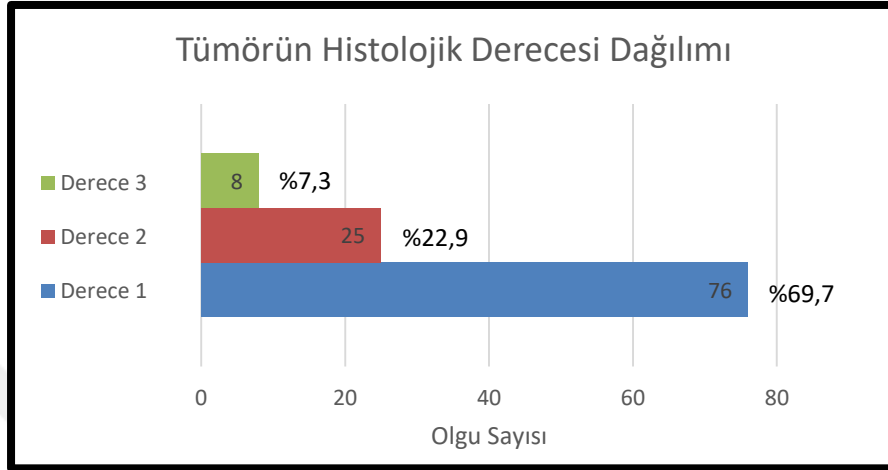
Tümör tanısı 96 olguda (%88,1) klasik adenokarsinom, 13 olguda (%11,9) müsinöz adenokarsinomdur (Şekil 12).



Şekil 12: Tümör tanısı dağılımı

4.1.5. Tümörün Histolojik Derecesi

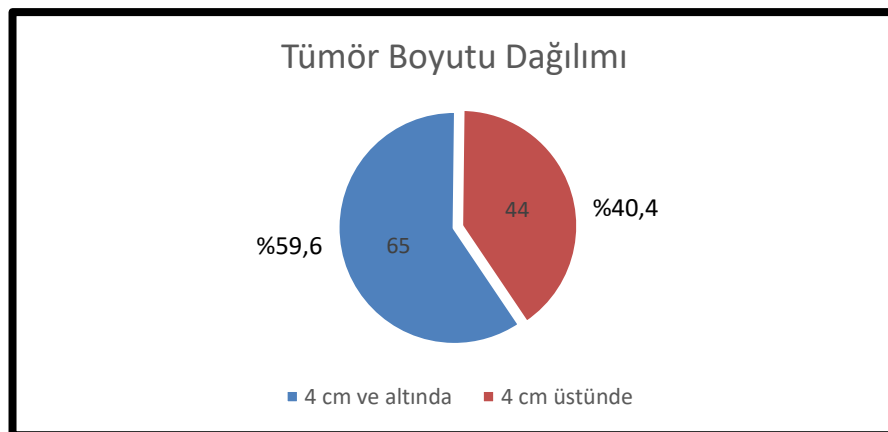
Tümörün histolojik derecesi 76 olguda (%69,7) 1, 25 olguda (%22,9) 2, 8 olguda (%7,3) 3'tür (Şekil 13).



Şekil 13: Tümörün histolojik derecesi dağılımı

4.1.6. Tümör Boyutu

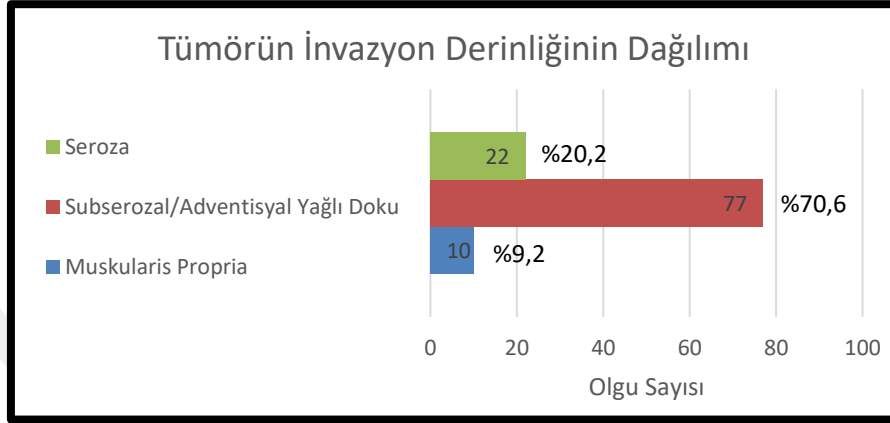
Değerlendirme yapılırken en büyük ölçü esas alınmıştır. Tümör boyutları 15-0,1 cm arasında değişmekte olup ortalama boyut 4 cm'dir. Tümör boyutu 65 olguda (%59,6) 4 cm ve altında, 44 olguda (%40,4) 4 cm üzerindedir (Şekil 14).



Şekil 14: Tümör boyutu dağılımı

4.1.7. İnvazyon Derinliği

Tümör 10 olguda (%9,2) muskularis propriaya, 77 olguda (%70,6) subserozal/adventisyal yağlı dokuya, 22 olguda (%20,2) serozaya invazedir (Şekil 15).



Şekil 15: Tümörün invazyon derinliği

4.1.8. Lenfovasküler İnvazyon

43 olguda (%39,4) LVİ görülmüş, 66 olguda (%60,6) LVİ görülmemiştir (Tablo 3).

4.1.9. Perinöral İnvazyon

21 olguda (%19,3) PNİ görülmüş, 88 olguda (%80,7) PNİ görülmemiştir (Tablo 3).

4.1.10. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

35 olguda (%32,1) CBLR görülmüş, 74 olguda (%67,9) CBLR görülmemiştir (Tablo 3).

4.1.11. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

49 olguda (%45) TİEL görülmüş, 66 olguda (%55) TİEL görülmemiştir (Tablo 3).

4.1.12. Desmoplastik Yanıt

92 olguda (%84,4) DY görülmüş, 17 olguda (%15,6) DY görülmemiştir (Tablo 3).

4.1.13. Tümöral Tomurcuklanma

80 olguda (%73,4) TT görülmüş, 29 olguda (%26,6) TT görülmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Bazı prognostik parametrelerin dağılımları

	Var	Yok
LVİ	43 (%39,4)	66 (%60,6)
PNİ	21 (%19,3)	88 (%80,7)
CBLR	35 (%32,1)	74 (%80,7)
TİEL	49 (%45)	60 (%55)
DY	92 (%84,4)	17 (%15,6)
TT	80 (%73,4)	29 (%26,6)

4.1.14. Lenf Nodu Sayısı ve Lenf Nodu Metastazı

Rezeksiyon materyallerinden diseke edilen lenf nodu sayıları 0-101 arasında değişmekte olup ortalama lenf nodu sayısı 37'dir. 67 olguda (%61,5) lenf nodu metastazı mevcuttur. Diseke edilen lenf nodu sayısı 69 olguda (%63,3) 12 ve üzerinde, 40 olguda (%36,7) 12'nin altındadır. N evresinin hesaplanması için önerilen minimum lenf nodu sayısının 12 olması sebebiyle metastatik lenf nodu saptanan 67 olgunun 46 tanesinde (%68,6) N evresi verilebilmiş 21 tanesinde (%31,4) yeterli sayıda lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı için N evresi verilememiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Yeterli lenf nodu diseksiyonuna ve metastatik lenf nodlarına ait olgu sayıları

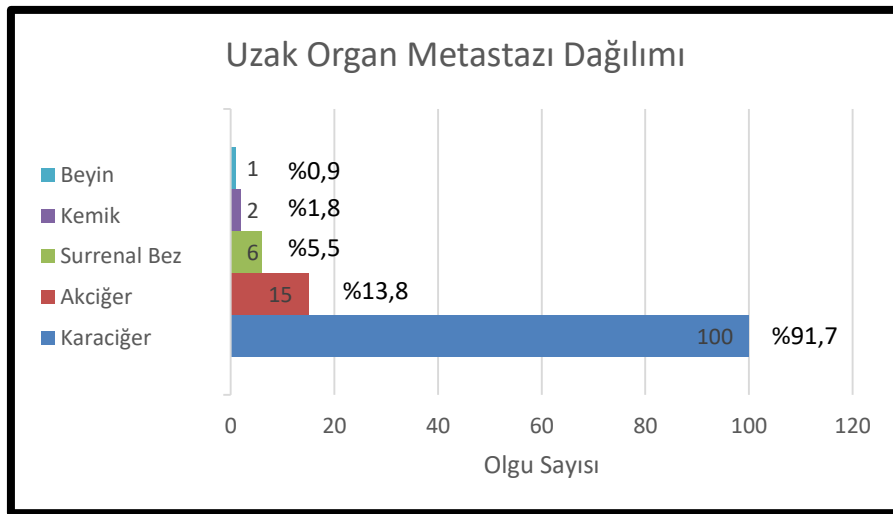
	N Evresi	Belirlenmemiş (LN sayısı<12)	Belirlenmiş (LN sayısı≥12)	Toplam
LN metastazı				
Yok		19 (%45,3)	23 (%54,7)	42 (%100) (%38,5)
Var		21 (%31,4)	46 (%68,6)	67 (%100) (%61,5)
Toplam		40 (%36,7)	69 (%63,3)	109 (%100) (%100)

4.1.15. Tümör Depoziti

23 olguda (%21,1) tümör depoziti görülmüş, 86 olguda (%78,9) tümör depoziti görülmemiştir.

4.1.116. Uzak Organ Metastazı

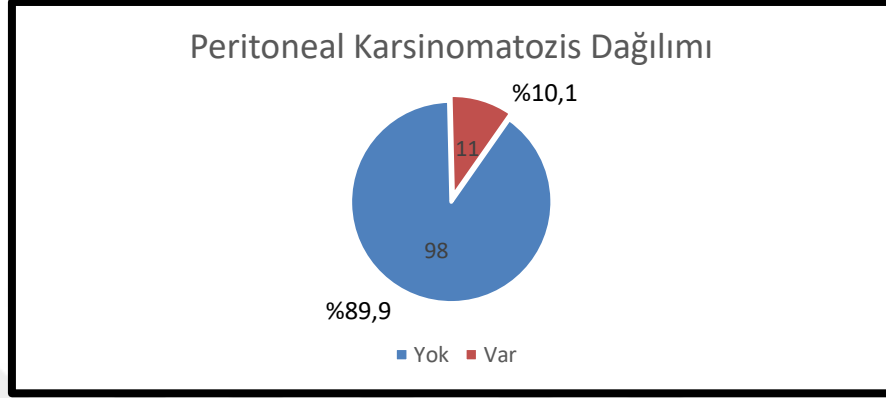
Olguların tamamında en az bir uzak organ metastazı mevcut olup 100 olguda (%91,7) karaciğer, 15 olguda (%13,8) akciğer, 6 olguda (%5,5) sürrenal bez, 2 olguda (%1,8) kemik ve 1 olguda (%0,9) beyin metastazı bildirilmiştir (Şekil 16).



Şekil 16: Uzak organ metastazı dağılımları

4.1.17. Peritoneal Karsinomatosis

11 olguda (%10,1) peritoneal karsinomatosis görülmüş, 98 olguda (%89,9) peritoneal karsinomatosis görülmemiştir (Şekil 17).

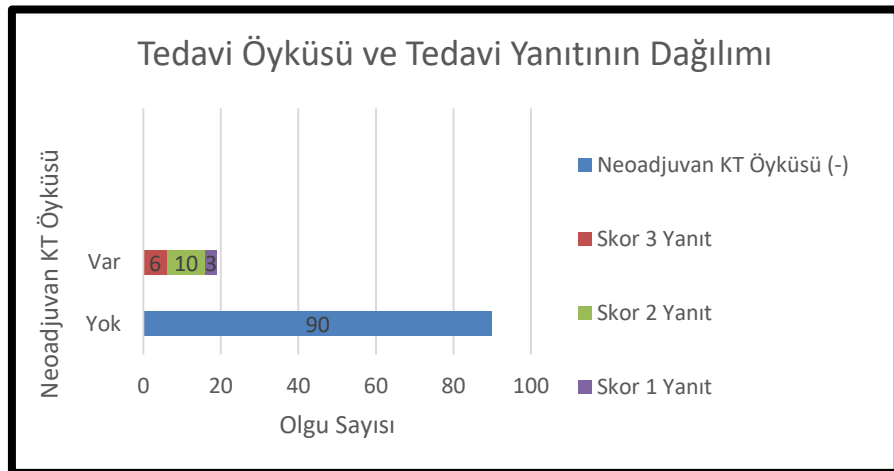


Şekil 17: Peritoneal karsinomatosis dağılımı

4.1.18. Neoadjuvan Tedavi Öyküsü

19 olguda (%17,4) neoadjuvan kemoterapi öyküsü vardır. Tedavi yanıtının dağılımı (Şekil 18);

- 3 olguda tama yakın yanıt (Modifiye Ryan Skor 1)
- 10 olguda kısmi yanıt (Modifiye Ryan Skor 2)
- 6 olguda yanıtız (Modifiye Ryan Skor 3)

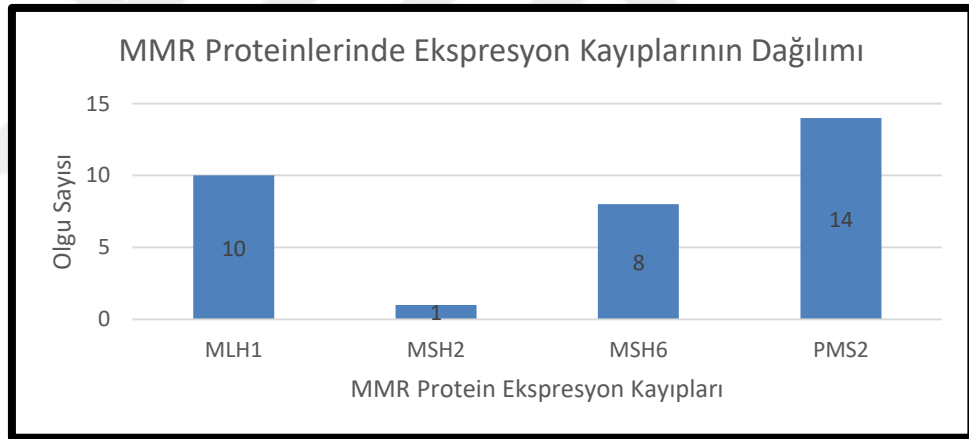


Şekil 18: Tedavi öyküsü ve tedavi yanıtının dağılımı

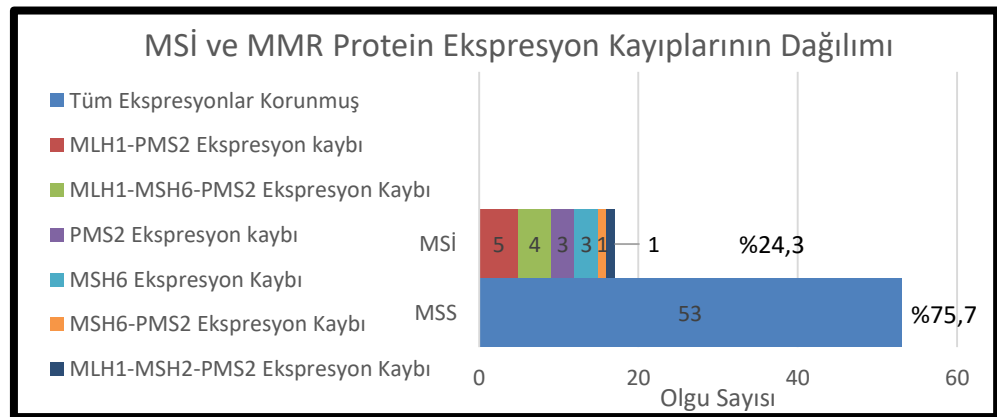
4.1.19. Mikrosatellit İnstabilite

MSİ açısından değerlendirilen 70 olgunun 17 tanesinde (%24,3) en az 1 MMR proteininde ekspresyon kaybı görülmüş ve bu MSİ lehine yorumlanmıştır. 10 olguda MLH1, 1 olguda MSH2, 8 olguda MSH6 ve 14 olguda PMS2 ekspresyon kaybı mevcuttur (Şekil 19). MSİ lehine yorumlanan olgularda MMR proteinlerinde ekspresyon kayıplarının dağılımı (Şekil 20);

- 5 olguda MLH1 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı
- 4 olguda MLH1-MSH6 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı
- 3 olguda İzole PMS2 ekspresyon kaybı
- 3 olguda İzole MSH6 ekspresyon kaybı
- 1 olguda MSH6 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı
- 1 olguda MLH1, MSH2 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybı



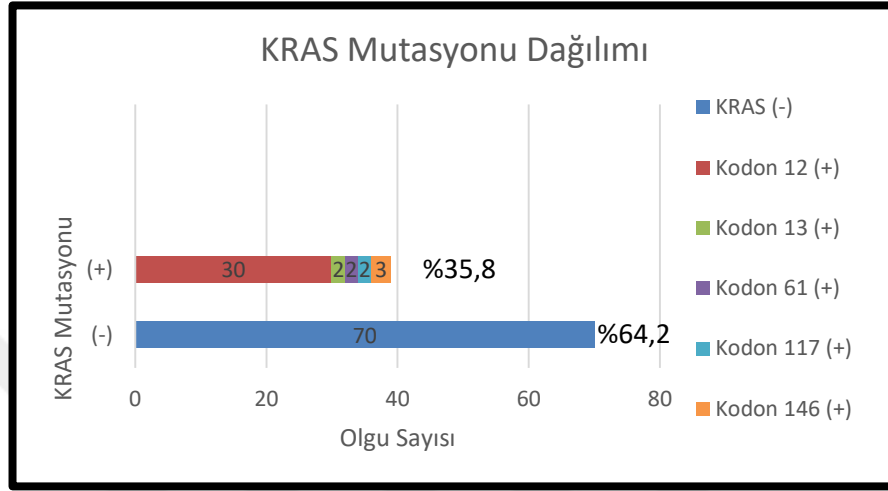
Şekil 19: MMR proteinlerinde ekspresyon kayıplarının dağılımı



Şekil 20: MSİ ve MMR protein ekspresyon kayıplarının dağılımı

4.1.20. KRAS Mutasyonu

39 olguda (%35,8) KRAS mutasyonu tespit edilmiştir. Mutasyon 30 olguda (%76,9) kodon 12’de, 2 olguda (%5,1) kodon 13’te, 2 olguda (%5,1) kodon 61’de, 2 olguda (%5,1) kodon 117’de ve 3 olguda (%7,7) kodon 146’da lokalizedir (Şekil 21).



Şekil 21: KRAS mutasyonu dağılımı

4.1.21. NRAS ve BRAF Mutasyonları

KRAS mutasyonu saptanmayan 70 olgunun 47 tanesine (%67,1) NRAS mutasyonu bakılmış olup 3 olguda (%6,4) mutasyon saptanmış, 44 olguda (%93,6) mutasyon saptanmamıştır. Mutasyon 1 olguda (%33,3) kodon 12’de, 2 olguda (%66,7) kodon 13’te lokalizedir.

KRAS ve NRAS mutasyonu saptanmayan 44 olgunun 4 tanesine (%9) BRAF mutasyonu bakılmış olup 4 olguda da mutasyon saptanmamıştır.

4.1.22. Nüks

Klinik takiplerde 6 olguda (%6,6) lokal nüks bildirilmiştir.

4.1.23. Eşlik Eden Hastalıklar

12 olguda (%11) kolorektal rezeksiyon materyalinde veya öncesinde yapılan polipektomi materyalinde adenomatöz polip saptanmıştır. Bu olguların 2 tanesi

ailesel adenomatöz polipozis ile takiplidir. Olguların hiçbirinde inflamatuvar bağırsak hastalığına veya eşlik eden ikinci maligniteye ait bilgi saptanmamıştır.

4.2.Histomorfolojik ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

4.2.1 Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Yaş

60 yaş altı 16 olguda (%34), 60 yaş üstü 19 olguda (%30,7) CBLR mevcuttur. CBLR ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,707) (Tablo 5).

4.2.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Cinsiyet

Kadın cinsiyetteki 14 olguda (%35,9), erkek cinsiyetteki 21 olguda (%30) CBLR mevcuttur. CBLR ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,527) (Tablo 5).

4.2.3. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Lokalizasyonu

Tümörü sağ kolon yerleşimli 5 olguda (%27,8), sol kolon yerleşimli 25 olguda (%43,9), rektum yerleşimli 5 olguda (%35,7) CBLR mevcuttur. CBLR ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**P:0,014**) (Tablo 5).

4.2.4. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Tanısı

Klasik adenokarsinom tanısı alan 27 olguda (%28,1), müsinöz adenokarsinom tanısı alan 8 olguda (%61,5) CBLR mevcuttur. CBLR ile tümör tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,250) (Tablo 5).

Tablo 5: Crohn benzeri lenfoid reaksiyon ve klinikopatolojik bulgular

		CBLR (+) (N: 35)	CBLR (-) (N: 74)	Toplam olgu sayısı (N: 109)	P değeri
Yaş	≤60	16 (%34)	31 (%66)	47 (%100)	0,707
	>60	19 (%30,7)	43 (%69,3)	62 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	14 (%35,9)	25 (%64,1)	39 (%100)	0,57
	Erkek	21 (%30)	49 (%70)	70 (%100)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	5 (%27,8)	13 (%72,2)	18 (%100)	0,014
	Sol Kolon	25 (%43,9)	32 (%56,1)	57 (%100)	
	Rektum	5 (%35,7)	9 (%64,3)	14 (%100)	
Tümör Tanısı	Adenokarsinom	27 (%28,1)	69 (%71,9)	96 (%100)	0,250
	Müsinöz Adenokarsinom	8 (%61,5)	5 (%38,5)	13 (%100)	

4.2.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Yaş

60 yaş ve altı 19 olguda (%40,4), 60 yaş üstü 30 olguda (%48,4) TİEL mevcuttur. TİEL ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,408) (Tablo 6).

4.2.6. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Cinsiyet

Kadın cinsiyetteki 19 olguda (%48,7), erkek cinsiyetteki 30 olguda (%42,9) TİEL mevcuttur. TİEL ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,555) (Tablo 6).

4.2.7. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Lokalizasyonu

Tümörü sağ kolon yerleşimli 8 olguda (%44,4), sol kolon yerleşimli 28 olguda (%49,1), rektum yerleşimli 13 olguda (%38,2) TİEL mevcuttur. TİEL ile tümörü lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,600) (Tablo 6).

4.2.8. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Tanısı

Klasik adenokarsinom tanısı alan 43 olguda (%44,8), müsinöz adenokarsinom tanısı alan 6 olguda (%46,1) TİEL mevcuttu. TİEL ile tümör tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,926) (Tablo 6).

Tablo 6: Tümörü infiltrate eden lenfositler ve klinikopatolojik bulgular

		TİEL (+) (N: 49)	TİEL (-) (N: 60)	Toplam olgu sayısı (N: 109)	P değeri
Yaş	≤60	19 (%40,4)	28 (%59,6)	47 (%100)	0,408
	>60	30 (%48,4)	32 (%51,6)	62 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	19 (%48,7)	20 (%51,3)	39 (%100)	0,555
	Erkek	30 (%42,9)	40 (%57,1)	70 (%100)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	8 (%44,4)	10 (%65,6)	18 (%100)	0,600
	Sol Kolon	28 (%49,1)	29 (%50,9)	57 (%100)	
	Rektum	13 (%38,2)	21 (%61,8)	34 (%100)	
Tümör Tanısı	Adenokarsinom	43 (%44,8)	53 (%55,2)	96 (%100)	0,926
	Müsinöz Adenokarsinom	6 (%46,1)	7 (%53,9)	13 (%100)	

4.2.9. Desmoplastik Yanıt-Yaş

60 yaş ve altı 38 olguda (%80,9), 60 yaş üstü 54 olguda (%87,1) DY mevcuttur. DY ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,373) (Tablo 7).

4.2.10. Desmoplastik Yanıt- Cinsiyet

Kadınların cinsiyetteki 33 olguda (%84,6), erkek cinsiyetteki 59 olguda (%84,3) DY mevcuttur. DY ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,964) (Tablo 7).

4.2.11. Desmoplastik Yanıt- Tümör Lokalizasyonu

Tümörü sağ kolon yerleşimli 11 olguda (%61,1), sol kolon yerleşimli 54 olguda (%94,7), rektum yerleşimli 27 olguda (%79,4) DY mevcuttur. DY ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**P:0,020**) (Tablo 7).

4.2.12. Desmoplastik Yanıt- Tümör Tanısı

Klasik adenokarsinom tanısı alan 83 olguda (%86,5), müsinöz adenokarsinom tanısı alan 9 olguda (%69,2) DY mevcuttur. DY ile tümör tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,118) (Tablo 7).

Tablo 7: Desmoplastik yanıt ve klinikopatolojik bulgular

		DY (+) (N: 92)	DY (-) (N: 17)	Toplam olgu sayısı (N: 109)	P değeri
Yaş	≤60	38 (%80,9)	9 (%19,1)	47 (%100)	0,373
	>60	54 (%87,1)	8 (%12,9)	62 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	33 (%84,6)	6 (%15,4)	39 (%100)	0,964
	Erkek	59 (%84,3)	11 (%15,7)	70 (%100)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	11 (%61,1)	7 (%38,9)	18 (%100)	0,020
	Sol Kolon	54 (%94,7)	3 (%5,3)	57 (%100)	
	Rektum	27 (%79,4)	7 (%20,6)	34 (%100)	
Tümör Tanısı	Adenokarsinom	83 (%86,5)	13 (%13,5)	96 (%100)	0,118
	Müsinöz	9 (%69,2)	4 (%30,8)	13 (%100)	
	Adenokarsinom				

Tablo 7: Desmoplastik yanıt ve klinikopatolojik bulgular

4.2.13. Tümöral Tomurcuklanma-Yaş

60 yaş ve altı 36 olguda (%76,6), 60 yaş üstü 44 olguda (%71) TT mevcuttur. TT ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,510) (Tablo 8).

4.2.14. Tümöral Tomurcuklanma-Cinsiyet

Kadın cinsiyetteki 27 olguda (%69,2), erkek cinsiyetteki 53 olguda (%75,7) TT mevcuttur. TT ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,463) (Tablo 8).

4.2.15. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Lokalizasyonu

Tümörü sağ kolon yerleşimli 14 olguda (%77,8), sol kolon yerleşimli 42 olguda (%73,7), rektum yerleşimli 24 olguda (%70,6) TT mevcuttur. TT ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,854) (Tablo 8).

4.2.16 Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Tanısı

Klasik adenokarsinom tanısı alan 71 olguda (%93,4), müsinöz adenokarsinom tanısı alan 9 olguda (%69,2) TT mevcuttur. TT ile tümör tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,743) (Tablo 8).

Tablo 8: Tümöral tomurcuklanma ve klinikopatolojik bulgular

		TT (+) (N: 80)	TT (-) (N: 29)	Toplam olgu sayısı (N: 109)	P değeri
Yaş	≤60	36 (%76,6)	11 (%23,4)	47 (%100)	0,510
	>60	44 (%71)	18 (%29)	62 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	27 (%69,2)	12 (%30,8)	39 (%100)	0,463
	Erkek	53 (%75,7)	17 (%24,3)	70 (%100)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	14 (%77,8)	4 (%22,2)	18 (%100)	0,854
	Sol Kolon	42 (%73,7)	15 (%26,3)	57 (%100)	
	Rektum	24 (%70,6)	10 (%29,4)	34 (%100)	
Tümör Tanısı	Adenokarsinom	71 (%93,4)	5 (%6,6)	76 (%100)	0,743
	Müsinöz Adenokarsinom	9 (%69,2)	4 (%30,8)	13 (%100)	

4.3 Mikrosatellit İnstabilite ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

4.3.1. Mikrosatellit İnstabilite-Yaş

60 yaş ve altı 10 olgu (%27,8), 60 yaş üstü 7 olgu (%21) MSI'dir. MSI ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,483) (Tablo 9).

4.3.2. Mikrosatellit İnstabilite-Cinsiyet

Kadın cinsiyetteki 8 olgu (%27,6), erkek cinsiyetteki 9 olgu (%22) MSI'dir. MSI ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış (P:0,588) (Tablo 9).

4.3.3. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör lokalizasyonu

Tümörü sağ kolonda yerleşimli 6 olgu (%50), sol kolon yerleşimli 8 olgu (%20,5), rektum yerleşimli 3 olgu (%15,8) MSI'dir. MSI ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır (P değeri verilemedi) (Tablo 9).

4.3.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Tanısı

Klasik adenokarsinom tanısı alan 14 olgu (%23,3), müsinöz adenokarsinom tanısı alan 3 olgu (%30) MSI'dir. MSI ile tümör tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış (P:0,696) (Tablo 9).

4.3.5. Mikrosatellit İnstabilite-Lenfovasküler İnvazyon

MSI 8 olguda (%47,1), MSS 20 olguda (%37,7) LVI saptanmıştır. MSI ile LVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış (P:0,495) (Tablo 9).

4.3.6. Mikrosatellit İnstabilite-Perinöral İnvazyon

MSİ 3 olguda (%17,6), MSS 11 olguda (%20,8) PVI saptanmıştır. MSİ ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış (P:0,100) (Tablo 9).

4.3.7. Mikrosatellit İnstabilite-Lenf Nodu Metastazı

MSİ 12 olguda (%70,6), MSS 32 olguda (%60,4) LN metastazı saptanmıştır. MSİ ile LN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış (P:0,448) (Tablo 9).

Tablo 9: MSİ ve klinikopatolojik bulgular

		MSİ (N: 17)	MSS (N: 53)	Toplam olgu Sayısı (N: 70)	P değeri
Yaş	≤60	10 (%27,8)	26 (%72,2)	36 (%100)	0,483
	>60	7 (%21)	27 (%79)	34 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	8 (%27,6)	21 (%72,4)	29 (%100)	0,588
	Erkek	9 (%22)	32 (%78)	41 (%100)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	6 (%50)	6 (%50)	12 (%100)	Verilemedi
	Sol Kolon	8 (%20,5)	31 (%79,5)	39 (%100)	
	Rektum	3 (%15,8)	16 (%84,2)	19 (%100)	
Tümör Tanısı	Adenokarsinom	14 (%23,3)	46 (%76,7)	60 (%100)	0,696
	Müsinöz Adenokarsinom	3 (%30)	7 (%70)	10 (%100)	
LVI	Yok	9 (%21,4) (%52,9)	33 (%78,6) (%62,3)	42 (%100)	0,495
	Var	8 (%28,6) (%47,1)	20 (%71,4) (%37,7)	28 (%100)	
PNI	Yok	14 (%25) (%82,4)	42 (%75) (%79,2)	56 (%100)	0,100
	Var	3 (%21,4) (%17,6)	11 (%78,6) (%20,8)	14 (%100)	
LN Metastazı	Yok	5 (%19,2) (%29,4)	21 (%80,8) (%39,6)	26 (%100)	0,448
	Var	12 (%27,3) (%70,6)	32 (%72,7) (%60,4)	44 (%100)	

4.4. KRAS Mutasyonu ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

4.4.1. KRAS Mutasyonu-Yaş

60 yaş ve altı 18 olguda (%38,3), 60 yaş üstü 21 olguda (%33,9) KRAS mutasyonu vardır. KRAS mutasyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,633) (Tablo 10).

4.4.2. KRAS Mutasyonu-Cinsiyet

Kadın cinsiyetteki 7 olguda (%17,9), erkek cinsiyetteki 32 olguda (%45,7) KRAS mutasyonu vardır. KRAS mutasyonu ile erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (P: 0,004) (Tablo 10).

4.4.3. KRAS Mutasyonu-Tümör Lokalizasyonu

Tümörü sağ kolon yerleşimli 5 olguda (%27,8), sol kolon yerleşimli 19 olguda (%33,3), rektum yerleşimli 15 olguda (%44,1) KRAS mutasyonu vardır. KRAS mutasyonu ile tümörün lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P: 0,432) (Tablo 10).

4.4.4. KRAS Mutasyonu-Tümör Tanısı

Klasik adenokarsinom tanısı alan 34 olguda (%35,4), müsinöz adenokarsinom tanısı alan 5 olguda (%38,5) KRAS mutasyonu vardır. KRAS mutasyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P: 0,100) (Tablo 10).

4.4.5. KRAS Mutasyonu-Lenfovasküler İnvazyon

KRAS mutasyonu saptanan 17 olguda (%43,6), KRAS mutasyonu saptanmayan 26 olguda (%37,1) LVİ vardır. KRAS mutasyonu ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P: 0,509) (Tablo 10).

4.4.6. KRAS Mutasyonu-Perinöral İnvazyon

KRAS mutasyonu saptanan 11 olguda (%28,2), KRAS mutasyonu saptanmayan 10 olguda (%14,3) PNİ vardır. KRAS mutasyonu ile PNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P: 0,077) (Tablo 10).

4.4.7. KRAS Mutasyonu-Lenf Nodu Metastazı

KRAS mutasyonu saptanan 25 olguda (%64,1), KRAS mutasyonu saptanmayan 42 olguda (%60) LN metastazı mevcuttur. KRAS mutasyonu ile LN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P: 0,673) (Tablo 10).

Tablo 10: KRAS mutasyonu ve klinikopatolojik bulgular

		KRAS (+) (N: 39)	KRAS (-) (N: 70)	Toplam olgu sayısı (N: 109)	P değeri
Yaş	≤60	18 (%38,3)	29 (%61,7)	47 (%100)	0,633
	>60	21 (%33,9)	41 (%66,1)	62 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	7 (%17,9)	32 (%82,1)	39 (%100)	0,004
	Erkek	32 (%45,7)	38 (%54,3)	70 (%100)	
Tümör Lokalizasyonu	Sağ Kolon	5 (%27,8)	13 (%72,2)	18 (%100)	0,432
	Sol Kolon	19 (%33,3)	38 (%66,7)	57 (%100)	
	Rektum	15 (%44,1)	19 (%55,99)	34 (%100)	
Tümör Tanısı	Adenokarsinom	34 (%35,4)	62 (%64,6)	96 (%100)	0,100
	Müsinöz Adenokarsinom	5 (%38,5)	8 (%61,5)	13 (%100)	
LVİ	Yok	22 (%33,3) (%56,4)	44 (%66,7) (%62,9)	66 (%100)	0,509
	Var	17 (%21,2) (%43,6)	26 (78,8) (%37,1)	33 (%100)	
PNİ	Yok	28 (%31,8) (%71,8)	60 (68,2) (%85,7)	88 (%100)	0,077
	Var	11(%52,4) (%28,2)	10 (%47,6) (%14,3)	21 (%100)	
LN Metastazı	Yok	14(%33,3) (%35,9)	28 (%66,7) (%40)	42 (%100)	0,673
	Var	25 (%37,3) (%64,1)	42 (%62,7) (%60)	67 (%100)	

4.5. Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki

4.5.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

25 olguda CBLR ve TİEL birlikteliği izlenmiştir. CBLR saptanan olguların %71,4'ünde TİEL mevcuttur. TİEL saptanan olguların %51'inde CBLR mevcuttur. CBLR ile TİEL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**P: 0,000**) (Tablo 11)

Tablo 11: CBLR ve TİEL arasındaki ilişki

	TİEL (-)	TİEL (+)	Toplam
CBLR (-)	50 (%67,6) (%83,3)	24 (%32,4) (%49)	74 (%100)
CBLR (+)	10 (%28,6) (%16,7)	25 (%71,4) (%51)	35 (%100)
Toplam	60 (%100)	49 (%100)	P:0,000

4.5.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Desmoplastik Yanıt

29 olguda CBLR ve DY birlikteliği izlenmiştir. CBLR saptanan olguların %82,9'unda DY mevcuttur. DY saptanan olguların %31,5'inde CBLR mevcuttur. CBLR ile DY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P: 0,760) (Tablo 12).

Tablo 12: CBLR ve DY arasındaki ilişki

	DY (-)	DY (+)	Toplam
CBLR (-)	11 (%14,9) (%64,7)	63 (%85,1) (%68,5)	74 (%100)
CBLR (+)	6 (%17,1) (%35,3)	29 (%82,9) (%31,5)	35 (%100)
Toplam	17 (%100)	92 (%100)	P: 0,760

4.5.3. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümöral Tomurcuklanma

28 olguda CBLR ve TT birlikteliği izlenmiştir. CBLR saptanan olguların %80'inde TT mevcuttur. TT saptanan olguların %35'inde CBLR mevcuttur. CBLR ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,283) (Tablo 13).

Tablo 13: CBLR ve TT arasındaki ilişki

	TT (-)	TT (+)	Toplam
CBLR (-)	22 (%29,7) (%75,9)	52 (%70,3) (%65)	74 (%100)
CBLR (+)	7 (%20) (%24,1)	28 (%80) (%35)	35 (%100)
Toplam	29 (%100)	80 (%100)	P:0,283

4.5.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Desmoplastik Yanıt

43 olguda TİEL ve DY birlikteliği izlenmiştir. TİEL saptanan olguların %87,8'inde DY mevcuttur. DY saptanan olguların %46,7'sinde TİEL mevcuttur. TİEL ile DY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,383) (Tablo 14).

Tablo 14: TİEL ve DY arasındaki ilişki

	DY (-)	DY (+)	Toplam
TİEL (-)	11 (%18,3) (%64,7)	49 (%81,7) (%53,3)	60 (%100)
TİEL (+)	6 (%12,2) (%35,3)	43 (%87,8) (%46,7)	49 (%100)
Toplam	17 (%100)	92 (%100)	P:0,383

4.5.5 Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümöral Tomurcuklanma

38 olguda TİEL ve TT birlikteliği izlenmiştir. TİEL saptanan olguların %77,5'inde TT mevcuttur. TT saptanan olguların %47,5'inde TİEL mevcuttur. TİEL ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,375) (Tablo 15).

Tablo 15: TİEL ve TT arasındaki ilişki

	TT (-)	TT (+)	Toplam
TİEL (-)	18 (%30) (%62,1)	42 (%70) (%52,5)	60 (%100)
TİEL (+)	11 (%22,5) (%37,9)	38 (%77,5) (%47,5)	49 (%100)
Toplam	29 (%100)	80 (%100)	P:0,375

4.5.6. Desmoplastik Yanıt-Tümöral Tomurcuklanma

70 olguda DY ve TT birlikteliği izlenmiştir. DY saptanan olguların %76,1'inde TT mevcuttur. TT saptanan olguların %87,5'inde DY mevcuttur. DY ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,148) (Tablo 16).

Tablo 16: DY ve TT arasındaki ilişki

	TT (-)	TT (+)	Toplam
DY (-)	7 (%41,2) (%24,1)	10 (%58,8) (%12,5)	17 (%100)
DY (+)	22 (%23,9) (%75,9)	70 (%76,1) (%87,5)	92 (%100)
Toplam	29 (%100)	80 (%100)	P:0,148

4.6. Mikrosatellit İnstabilite ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki

4.6.1. Mikrosatellit İnstabilite-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

MSİ 5 olguda (%29,4), MSS 16 olguda (%30,2) CBLR mevcuttur. MSİ ile CBLR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,951) (Tablo 17).

4.6.2. Mikrosatellit İnstabilite-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

MSİ 7 olguda (%41,2), MSS 27 olguda (%50,9) TİEL mevcuttur. MSİ ile TİEL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,483) (Tablo 17).

4.6.3. Mikrosatellit İnstabilite-Desmoplastik Yanıt

MSİ 10 olguda (%58,8), MSS 49 olguda (%92,5) DY mevcuttur MSS ile DY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**P:0,030**) (Tablo 17).

4.6.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümöral Tomurcuklanma

MSİ 16 olguda (%94,1), MSS 38 olguda (%71,7) TT mevcuttur. MSİ ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,940) (Tablo 17).

Tablo 17: MSİ ve histomorfolojik bulgular arasındaki ilişki

		MSİ (N: 17)	MSS (N: 53)	Toplam	P değeri
CBLR	Yok	12 (%24,5) (%70,6)	37 (%75,5) (%69,8)	49 (%100)	0,951
	Var	5 (%23,8) (%29,4)	16 (%76,2) (%30,2)	21 (%100)	
TİEL	Yok	10 (%27,8) (%58,8)	26 (%72,2) (%49,1)	36 (%100)	0,483
	Var	7 (%20,6) (%41,2)	27 (%79,4) (%50,9)	34 (%100)	
DY	Yok	7 (%63,6) (%41,2)	4 (%36,4) (%7,5)	11 (%100)	0,030
	Var	10 (%16,9) (%58,8)	49 (%83,1) (%92,5)	59 (%100)	
TT	Yok	1 (%6,3) (%5,9)	15 (%93,8) (%28,3)	16 (%100)	0,940
	Var	16 (%29,6) (%94,1)	38 (%70,4) (%71,7)	54 (%100)	

4.7. KRAS Mutasyonu ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki

4.7.1. KRAS Mutasyonu-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

KRAS mutasyonu saptanan 11 olguda (%28,2), KRAS mutasyonu saptanmayan 24 olguda (%32,3) CBLR mevcuttur. KRAS mutasyonu ile CBLR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,515) (Tablo 18).

4.7.2. KRAS Mutasyonu-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

KRAS mutasyonu saptanan 14 olguda (%35,9), KRAS mutasyonu saptanmayan 35 olguda (%50) TİEL mevcuttur. KRAS mutasyonu ile TİEL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,156) (Tablo 18).

4.7.3. KRAS mutasyonu-Desmoplastik yanıt

KRAS mutasyonu saptanan 32 olguda (%82,1), KRAS mutasyonu saptanmayan 60 olguda (%85,7) DY mevcuttur. KRAS mutasyonu ile DY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,613) (Tablo 18).

4.7.4. KRAS Mutasyonu-Tümöral Tomurcuklanma

KRAS mutasyonu saptanan 7 olguda (%17,9), KRAS mutasyonu saptanmayan 16 olguda (%22,9) TT mevcuttur. KRAS mutasyonu ile TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,778) (Tablo 18).

Tablo 18: KRAS mutasyonu ve histomorfolojik bulgular arasındaki ilişki

		KRAS (+) (N:39)	KRAS (-) (N: 70)	Toplam	P değeri
CBLR	Yok	28 (%37,8) (%71,8)	46 (%62,2) (%65,7)	74 (%100)	0,515
	Var	11 (%31,4) (%28,2)	24 (%68,6) (%32,3)	35 (%100)	
TİEL	Yok	25 (%41,7) (%64,1)	35 (%58,3) (%50)	60 (%100)	0,156
	Var	14 (%28,6) (%35,9)	35 (%71,4) (%50)	49 (%100)	
DY	Yok	7 (%41,2) (%17,9)	10 (%58,8) (%14,3)	17 (%100)	0,613
	Var	32 (%34,8) (%82,1)	60 (%65,2) (%85,7)	92 (%100)	
TT	Yok	32 (%37,2) (%82,1)	54 (%62,8) (%77,1)	86 (%100)	0,778
	Var	7 (%30,4) (%17,9)	16 (69,6) (%22,9)	23 (%100)	

4.8. Mikrosatellit İnstabilite ve KRAS Mutasyonu Arasındaki İlişki

4 olguda KRAS mutasyonu ve MSİ birlikteliği izlenmiştir. KRAS mutasyonu saptanan olguların %16'sında MSİ mevcuttur. MSİ saptanan olguların %23,5'inde KRAS mutasyonu mevcuttur. KRAS mutasyonu ile MSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P:0,228) (Tablo 19).

Tablo 19: MSİ ve KRAS mutasyonu arasındaki ilişki

	MSİ	MSS	Toplam
KRAS (+)	4 (%16) (%23,5)	21 (%84) (%39,6)	25 (%100)
KRAS (-)	13 (%28,9) (%76,5)	32 (%71,1) (%60,4)	45 (%100)
Toplam	17 (%100)	53 (%100)	P:0,228

5. TARTIŞMA

5.1. Klinikopatolojik Bulgular

5.1.1. Yaş

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış göstermektedir. Genç hastalarda genellikle genetik faktörler, sendromlar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ek risk faktörleri bulunur. Çalışmamızda olguların çoğu 60 yaş üzerindedir (%56,9). Olgularımız 27-85 yaş aralığında olup 27 ve 28 yaşlarındaki iki olgu ailesel adenomatöz polipozis ile takip edilmektedir. Literatürde geniş popülasyona sahip diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Moore ve ark.'nın 182.095 vakalık çalışmasında olguların %93'ü, Okamoto ve ark.'nın 2.942 vakalık çalışmasında olguların %81'i 50 yaş üzerindedir (15,19).

5.1.2. Cinsiyet

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Küresel kanser gözlemevi (Global Cancer Observatory) 2018 yılında 1,8 milyon yeni kolorektal kanser vakası olduğunu açıklamıştır. Bu vakaların %55,5'i erkek cinsiyettedir (11). Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi olguların çoğu erkektir (%64,2).

5.1.3. Tümör Lokalizasyonu

Kolorektal kanserler sıklıkla sigmoid kolon ve rektum bölgesinde yerleşir (15). Moore ve ark.'nın çalışmasında tümörlerin %59,6'sı, Jakubowska ve ark.'nın çalışmasında tümörlerin %69,4'ü rektosigmoid bölgededir (15,87). Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi sol kolon (%52,3) ve rektum (%31,2) lokalizasyonuna sahip tümörler çoğunluğu oluşturmaktadır.

5.1.4. Tümör Tanısı

Kolorektal kanserlerin çoğu spesifik farklılaşma göstermeyen, bez yapıları ile karakterize klasik adenokarsinomdur (2). Jakubowska ve ark.'nın., Hu ve ark.'nın, Williams ve ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda olguların büyük kısmı klasik adenokarsinom tanısı almıştır (%88,1) (87,93,94).

5.2. Histomorfolojik ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

5.2.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Yaş

Ueno ve ark. tümör periferindeki düzgün sınırlı lenfoid agregatları en büyüğünün çapı 1 mm üzerinde olduğunda aktif, 1 mm'nin altında olduğunda inaktif olarak kabul etmişlerdir. Mukoza yerleşimli lenfoid agregatları MALT ilişkili olabileceklerinden dikkate almamışlardır. 1.032 vakalık çalışmada aktif lenfoid agregat içeren olguların yaş ortalaması 59,5, inaktif lenfoid agregat içeren olguların yaş ortalaması 62,4'tür. Buna göre aktif lenfoid agregat varlığı ve düşük yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur (82). Vayrynen ve ark. CBLR için Vayrynen-Makinen kriterlerini geliştirirken 418 ve 149 vakalık iki grubu Graham-Appleman kriterlerine göre değerlendirmişlerdir. İlk grupta 65 yaş altı olgularda %46, 65 yaş üstü olgularda %41 oranlarıyla, ikinci grupta 65 yaş altı olgularda %62, 65 yaş üstü olgularda %38 oranlarıyla yüksek CBLR skorunu genç hasta grubunda daha fazla bulmuşlardır (83). Kim ve ark. ise 212 vakalık çalışmalarında olgularını CBLR için zaman içerisinde geliştirilen Ueno, Vayrynen-Makinen ve Graham-Appleman kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. Ueno ve Vayrynen-Makinen kriterlerine göre düşük yaş grubunda, Graham-Appleman kriterlerine göre yüksek yaş grubunda CBLR oranları daha fazla bulunmuştur (80). Çalışmamızda 60 yaş altı olguların %34'ünde, 60 yaş üstü olguların %30,7'sinde CBLR izlenmiştir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte CBLR oranının genç yaş grubunda fazla olması literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.

5.2.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Cinsiyet

Çalışmamızda kadınlarda %35,8, erkeklerde %30 oranlarıyla CBLR kadınlarda daha sık bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda olduğu gibi CBLR'yi kadın cinsiyette fazla saptayan literatür çalışmaları mevcuttur. Ueno ve ark.'nın çalışmasında aktif lenfoid agregat kadınlarda %19,3, erkeklerde %21,1 oranlarıyla erkeklerde daha sıktır (82). Vayrynen ve ark. ise yüksek CBLR skorunu birinci çalışma grubunda kadınlarda %45, erkeklerde %39 oranlarıyla kadınlarda, ikinci çalışma grubunda kadınlarda %33, erkeklerde %57 oranlarıyla erkeklerde daha sık belirlemiştir (83). Kim ve ark.'nın çalışmasında CBLR Ueno kriterlerine göre kadınlarda, Vayrynen-Makinen ve Graham-Appleman kriterlerine göre erkeklerde daha sıktır (80).

5.2.3. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Lokalizasyonu

Çalışmamızda sağ kolonda %27,8, sol kolonda %43,9, rektumda %35,7 oranlarıyla CBLR sol kolon tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda sık bulunmuştur. Ancak bu bulguyu destekleyen literatür bilgisi mevcut değildir ve çalışmalar CBLR ile sağ kolon yerleşimini ilişkilendirmiştir. Ueno ve ark.'nın çalışmasında sağ kolonda %23,5, sol kolonda %21, rektumda %17,6 oranlarıyla aktif lenfoid agregat oranları rektumdan sağ kolona gidildikçe artmıştır (82). Vayrynen ve ark. da birinci çalışma grubunda sağ kolonda %46, sol kolon ve rektumda %39, ikinci çalışma grubunda sağ kolonda %57, sol kolon ve rektumda %38 oranlarıyla yüksek CBLR skorunu sağ kolonda daha sık bulmuşlardır (83). Kim ve ark. Ueno, Vayrynen- Makinen ve Graham- Appleman kriterlerine göre de proksimal kolonda CBLR oranlarını yüksek saptamışlardır (80).

5.2.4. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümör Tanısı

Çalışmamızda CBLR klasik adenokarsinomlarda %28,1, müsinöz adenokarsinomlarda %61,5 oranlarıyla müsinöz adenokarsinomlarda daha sıktır. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi CBLR'yi müsinöz tümörlerde daha sık

saptayan çalışmalar mevcuttur. Ueno ve ark.'nın çalışmasında derece 3-4 adenokarsinomlarda %47,1, derece 1 adenokarsinomlarda %18,9 oranlarıyla aktif lenfoid agregat oranları histolojik derece düştükçe azalmıştır. Müsinöz adenokarsinomlarda aktif lenfoid agregat oranı daha da azdır (%9,1) (82). Kim ve ark. müsinöz farklılaşma içeren tümörlerde CBLR'yi Ueno ve Vayrynen-Makinen kriterlerine göre daha sık, Graham- Appleman kriterlerine göre daha nadir bulmuşlardır (80).

5.2.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Yaş

280 vakalılık popülasyona sahip Hu ve ark.'nın çalışmasında TİEL gösteren ve göstermeyen olgular benzer yaş ortalamalarına (ortalama: 57) sahiptir (93). Jakubowska ve ark. 160 olguluk çalışmalarında tümöral lenfositlerin yeri (Tümör merkezinde/invazyon sınırında) ve konumu (İntraepitelyal/stromal) ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır (87). Çalışmamızda ise 60 yaş ve altı olguların %40,4'ünde, 60 yaş üstü olguların ise %48,4'ünde TİEL izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 60 yaş üstü olgularda TİEL oranının yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Daha geniş ve benzer sayıda genç ve yaşlı hasta popülasyonuna sahip gruplarda çalışmanın daha doğru ve anlamlı sonuç verebileceği düşünülmüş olup literatürde şu an için bulgumuzu destekleyen veya aksini kanıtlayan anlamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

5.2.6. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Cinsiyet

Jakubowska ve ark. cinsiyet ve TİEL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır (87). Hu ve ark.'nın çalışmasında ise kadınlarda %50,6, erkeklerde %46,4 oranlarıyla TİEL kadınlarda daha sıktır (93). Çalışmamızda da kadınların %48,7'sinde, erkeklerin ise %42,9'unda TİEL izlenmiş olup kadınlarda TİEL oranının fazla olduğu dikkati çekmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte literatür bulguları benzerdir.

5.2.7. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Lokalizasyonu

Jakubowska ve ark. tümör lokalizasyonu ve TİEL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır (87). Rozek ve ark.'nın 2.369 olguluk çalışmasında ise sağ kolon tümörlerinde %36,1, sol kolon tümörlerinde %31 oranlarıyla TİEL ve sağ kolon lokalizasyonu ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (95). Çalışmamızda sağ kolon tümörlerinin %44,4'ünde, sol kolon tümörlerinin %49,1'inde, rektum tümörlerinin %38,2'sinde TİEL izlenmiş ve sağ kolon yerleşimi TİEL yoğunluğu konusunda sol kolon yerleşiminden sonra ikinci sırayı almıştır. Ancak çalışma popülasyonumuzda sol kolon yerleşimli tümörlerin fazla olduğu (%52,3) bilindiğinden tümör yerleşim yeri çeşitliliğine sahip bir popülasyonda çalışmanın daha doğru ve anlamlı sonuç vereceği düşünülmüştür.

5.2.8. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümör Tanısı

Jakubowska ve ark. tümör tanısı ve TİEL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır (87). Hu ve ark.'nın çalışmasında klasik adenokarsinomlarda %49,4, müsinöz adenokarsinomlarda %40 oranlarıyla TİEL klasik adenokarsinomlarda daha fazladır (93). Williams ve ark.'nın 1643 vakalık çalışmalarında ise müsinöz değişiklikler gösteren olgularda %51,5, nonmüsinöz olgularda % 25,3 oranlarıyla dikkati çeken TİEL ve müsinöz değişiklikler gösteren olgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (94). Çalışmamızda da klasik adenokarsinom tanısı alan olguların %44,8'inde, müsinöz adenokarsinom tanısı alan olguların %46,2'sinde TİEL izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte TİEL oranı müsinöz adenokarsinomlarda fazladır ve bu literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.

5.2.9. Desmoplastik Yanıt-Yaş

Caporale ve ark.'nın 429 vakalık çalışmasında DY H&E ve histokimyasal olarak Van Gieson boyalı preparatlar incelenerek belirlenmiştir. Buna göre 65 yaş ve altı olgularda %71,4, 65 yaş üstü olgularda %70,4 oranlarıyla DY düşük yaş

grubunda daha fazladır (88). Tsujino ve ark. 192 vakalık çalışmalarında DY'yi değerlendirirken immünohistokimyasal olarak a-SMA ekspresyonu oranlarını bilgisayar programı aracılığı ile karşılaştırmışlardır. Yüksek a-SMA ekspresyonuna sahip grupta ortalama yaş 61,2, düşük a-SMA ekspresyonuna sahip grupta ortalama yaş 63,5'tir. Yüksek a-SMA ekspresyonuna sahip gruptaki olguların yaş ortalaması hafif düşük olarak belirlenmiştir (91). Shin ve ark. 151 vakalık çalışmalarında DY'yi fibroblastların histomorfolojik görüntüsüne göre matür/immatür ve fibroblastların yerleşim yerine göre tümör içinde/tümör invazyon sınırında olarak ikiye gruba ayırarak incelemişlerdir. Buna göre fibroblastların histomorfolojik görüntüsü ve yerleşim yeri farketmeksizin DY 70 yaş altı grupta daha fazladır (92). Çalışmamızda ise literatürün tersine DY 60 yaş ve altı olgularda %80,9, 60 yaş üstü olgularda %87,1 oranlarıyla ileri yaş grubunda daha fazladır. Literatürde istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuç rapor edilmemiştir. Daha geniş ve benzer genç yaşlı hasta oranlarına sahip bir popülasyonda çalışmanın daha doğru ve anlamlı sonuç vereceği düşünülmüştür.

5.2.10. Desmoplastik Yanıt-Cinsiyet

Tsujino ve ark.'nın çalışmasında kadınlarda %32,5, erkeklerde %35,7, oranlarıyla yüksek a-SMA ekspresyonuyla ilişkili DY erkeklerde daha fazladır (91). Shin ve ark. fibroblastların histomorfolojik görüntüsü ve yerleşim yeri farketmeksizin DY'yi erkeklerde daha fazla belirlemiştir (92). Çalışmamızda ise literatürün tersine kadınlarda %84,6, erkeklerde %84,3 oranlarıyla DY kadınlarda biraz daha fazladır. Literatürde istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuç rapor edilmemiştir. Daha geniş ve eşit cinsiyet dağılımına sahip bir popülasyonda çalışmanın daha doğru ve anlamlı sonuç vereceği düşünülmüştür.

5.2.11. Desmoplastik Yanıt-Tümör Lokalizasyonu

Caporale ve ark. sağ kolon tümörlerinde %68, sol kolon, rektosigmoid bölge ve rektum tümörlerinde %71,8-78,9 ve 71,3 oranlarıyla distal kolonda DY'yi fazla belirlemiştir (88). Shin ve ark.'nın çalışmasında fibroblastların histomorfolojik

görüntüsü ve yerleşim yeri farketmeksizin DY sol kolonda daha fazladır (92). Çalışmamızda da sağ kolonda %61,1, sol kolonda %94,7, rektumda %79,4 oranlarıyla DY sol kolon ve rektum yerleşimli tümörlerde fazla bulunmuştur). Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumludur.

5.2.12. Desmoplastik Yanıt-Tümör Tanısı

Caporale ve ark.'nın çalışmasında klasik adenokarsinomlarda %76,7, müsinöz adenokarsinomlarda %54,1 oranlarıyla DY ve klasik adenokarsinom ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (88). Çalışmamızda da DY klasik adenokarsinomlarda %86,5, müsinöz adenokarsinomlarda %69,2 oranlarıyla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte literatürle uyumlu olarak klasik adenokarsinomlarda fazladır.

5.2.13. Tümöral Tomurcuklanma-Yaş

Fujiyoshi ve ark.'nın 915 vakalılık çalışmasında TT izlenen ve izlenmeyen olguların yaş ortalamaları benzerdir (96). Garfinkle ve ark. 85 olguyu H&E kesitlerde değerlendirdiklerinde yüksek TT gösteren olguların ortalama yaşını 65, düşük TT gösteren olguların ortalama yaşını 70 olarak belirlemişlerdir. Buna göre yüksek TT düşük hasta yaşı istatistiksel olarak anlamlıdır (97). Guil-Luna ve ark. 45 olguda tümör tomurcuklarını immünohistokimyasal PanCK ile değerlendirmiş, yüksek TT gösteren grubun ortalama yaşını 72, düşük TT gösteren grubun ortalama yaşını 75 olarak hesaplamışlardır. Buna göre TT düşük hasta yaşına sahip grupta daha sıktır (98). Çalışmamızda da TT 60 yaş ve altı olguların %76,6, 60 yaş üstü olgularda %71 oranlarıyla literatürle uyumlu olarak düşük yaş grubunda fazla bulunmuştur.

5.2.14. Tümöral Tomurcuklanma- Cinsiyet

Garfinkle ve ark.'nın çalışmasında kadınlarda %43,2, erkeklerde %41,5 oranlarıyla yüksek TT kadınlarda daha fazladır (97). Fujiyoshi ve ark.'nın çalışmasında ise kadınlarda %40,9, erkeklerde %41,5 oranlarıyla orta/yüksek TT

erkeklerde daha fazladır (96). Çalışmamızda da kadınlarda %69,2, erkeklerde %75,7 oranlarıyla TT erkeklerde daha fazla bulunmuştur. Literatürde TT'yi çalışmamızda olduğu gibi erkeklerde veya aksine kadınlarda fazla bulan çalışmalar mevcut olmakla birlikte bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha geniş ve eşit cinsiyet dağılımına sahip bir popülasyonda çalışmanın daha doğru ve anlamlı sonuç vereceği düşünülmüştür.

5.2.15. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Lokalizasyonu

Garfinkle ve ark.'nın çalışmasında %27,9 kolon, %57,1 rektum yerleşimi oranlarıyla dikkat çeken yüksek TT rektum yerleşimi ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (97). Guil-Luna ve ark. da sağ kolon tümörlerinde %40, sol kolon tümörlerinde %60 oranlarıyla yüksek TT'yi sol kolon tümörlerinde fazla belirlemişlerdir (98). Fujiyoshi ve ark. çekum ve sağ kolon tümörlerinde %40,9 sol kolon tümörlerinde %44,4, rektum tümörlerinde %37,4 oranlarıyla orta/yüksek TT'yi sol kolonda fazla belirlemişlerdir (96). Çalışmamızda ise literatürün aksine sağ kolon tümörlerinde %77,8, sol kolon tümörlerinde %73,7, rektum tümörlerinde %70,6 oranlarıyla TT sağ kolon tümörlerinde fazla bulunmuştur. Daha geniş ve tümör yerleşim yeri çeşitliliğine sahip bir popülasyonda çalışmanın doğru ve anlamlı sonuç verebileceği düşünülmüştür.

5.2.16. Tümöral Tomurcuklanma-Tümör Tanısı

Guil-Luna ve ark. müsinöz farklılaşma gösteren olgularda %53,3, non-müsinöz olgularda %33,3 oranlarıyla yüksek TT'yi müsinöz farklılaşma gösteren olgularda fazla bulmuşlardır (98). Çalışmamızda ise klasik adenokarsinomlarda %93,4, müsinöz adenokarsinomlarda %69,2 oranlarıyla klasik adenokarsinomlarda TT daha fazladır. Literatürde TT ve müsinöz farklılaşma arasındaki ilişkiye yer veren çalışmaların sayısı sınırlıdır.

5.3. Mikrosatellit İnstabilite ve Klinikopatolojik Bulgular

5.3.1. Mikrosatellit İnstabilite-Yaş

Genç hasta yaşı MSI ilişkili bir klinik özelliktir. Hu ve ark.'nın 401 vakalık çalışmasında 60 yaş altı olguların %11,5'inde, 60 yaş üstü olguların %4,9'unda MSI saptanmıştır (99). Shapochka ve ark.'nın 177 vakalık çalışmasında MSI düşük hasta yaşına sahip grupta daha sıktır (100). Bu iki çalışmada da MSI düşük yaşa sahip hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde genç hasta grubunda (60 yaş ve altı) %27,8, yaşlı hasta grubunda (60 yaş üstü) %21 oranlarıyla MSI olguların çoğu genç hasta grubunda yer almıştır.

5.3.2. Mikrosatellit İnstabilite-Cinsiyet

Shapochka ve ark. kadınlarda %10, erkeklerde %25,3 oranlarıyla MSI'yi erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı oranda sık saptamışlardır (100). Niu ve ark.'nın 180 vakalık çalışmasında kadınlarda %3,9, erkeklerde %6,7 oranlarıyla MSI erkek cinsiyette fazladır (101). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda literatürün aksine kadınlarda %27,6, erkeklerde %22 oranlarıyla MSI olguların çoğu kadındır.

5.3.3. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Lokalizasyonu

Proksimal kolon yerleşimi MSI ilişkili bir özelliktir. Hu ve ark.'nın çalışmasında sağ kolon tümörlerinde %13,6, sol kolon tümörlerinde %5,3, rektum tümörlerinde %3,8 oranlarıyla MSI sağ kolon tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda sıktır (99). Taieb ve ark.'nın 1869 vakalık çalışmasında da proksimal kolon yerleşimli tümörlerde %20, distal kolon yerleşimli tümörlerde %3,4 oranlarıyla MSI proksimal kolon tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda sık bulunmuştur (102). Niu ve ark. sağ kolon tümörlerinde %8,86, sol kolon tümörlerinde %6,67, rektum tümörlerinde %2,33 oranlarıyla MSI'yi sağ kolon

tümörlerinde fazla belirlemişlerdir (101). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde sağ kolon tümörlerinde %50, sol kolon tümörlerinde %20,5, rektum tümörlerinde %15,8 oranlarıyla MSI rektumdan sağ kolona gidildikçe artmıştır. Ancak p değeri verilemediğinden istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

5.3.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümör Tanısı

Müsinöz farklılaşma MSI ilişkili bir histomorfolojik özelliktir. Hu ve ark.'nın çalışmasında MSI olgularda % 20, MSS olgularda %7,5 oranlarıyla müsinöz farklılaşma MSI olgularda fazla bulunmuştur (99). Williams ve ark.'nın çalışmasında müsinöz farklılaşma içeren tümörlerde %49,7, nonmüsinöz tümörlerde %16,4 oranlarıyla müsinöz farklılaşma içeren tümörlerde fazla MSI belirlenmiştir (94). Bu iki çalışmada dikkat çeken müsinöz farklılaşma MSI ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda da klasik adenokarsinom tanısı alan olgularda %23,3, müsinöz adenokarsinom tanısı alan olgularda %30 oranında MSI mevcuttur. MSI'nin müsinöz adenokarsinomlarda fazla görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.

5.3.5. Mikrosatellit İnstabilite-Perinöral İnvazyon

Çalışmamızda MSI olguların %17,6'sında, MSS olguların %20,8'inde PNI görülmüştür. Hu ve ark.'nın çalışmasında MSI olgularda %40, MSS olgularda %46,3 oranlarında PNI izlemişlerdir (99). Literatürde PNI ve MSI ilişkisine yer veren çalışma sayısı sınırlıdır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasalar da sonuçlar PNI'nin MSS olgularda daha sık görüldüğü lehinedir.

5.3.6. Mikrosatellit İnstabilite-Levfovasküler İnvazyon ve Lenf Nodu Metastazı

Hu ve ark.'nın çalışmasında MSI olgularda %23,3, MSS olgularda %50,6 oranlarıyla lenf nodu metastazı MSS olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sıktır (99). Nui ve ark. da MSI olgularda %40, MSS olgularda %40,6 oranlarıyla lenf nodu metastazını MSS olgularda hafif yüksek bulmuşlardır (101).

Çalışmamızda ise literatürün tersine LVİ MSİ olguların %47'sinde, MSS olguların %37,7'sinde pozitifdir. MSİ olguların %70,6'sında, MSS olguların %60,4'ünde lenf nodu metastazı vardır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LVİ ve lenf nodu metastazının MSİ olgularda fazla olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamıza dahil olan olguların uzak organ metastazlı ileri evre olgular olduğu akılda bulundurulmalıdır. Metastazı olmayan olgulardan oluşan geniş bir popülasyonda daha doğru ve anlamlı bir karşılaştırma yapılabileceği düşünülmüştür.

5.4. KRAS Mutasyonu ve Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

5.4.1. KRAS Mutasyonu-Yaş

Bonetti ve ark.'nın 62 vakalık çalışmasında KRAS mutant olguların %48,4'ü 68 yaş ve altı, %51,6'sı 68 yaş üstüdür (103). Lee ve ark.'nın 310 vakalık çalışmasında KRAS mutant olguların %47,8'i 60 yaş altı, %52,2'si 60 yaş üstüdür (104). Bu iki çalışmada KRAS mutasyonu yüksek yaş grubunda fazla bulunmuştur. Nui ve ark. ise 50 yaş altı olguların %38,3'ünde, 50 yaş üstü olguların %33,9'unda KRAS mutasyonu belirlemiştir (101). Hu ve ark.'nın çalışmasında 60 yaş altı olguların %45,7'sinde, 60 yaş üstü olguların %44,5'inde KRAS mutasyonu mevcuttur (99). Smeby ve ark.'nın 1.197 vakalık çalışmasında 70 yaş altı olguların %5,7'sinde, 70 yaş üstü olguların %4,6'sında KRAS mutasyonu belirlenmiştir (105). Bu üç çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda da 60 yaş ve altı olgularda %38,3, 60 yaş üstü olgularda %33,9 oranlarıyla KRAS mutasyonu düşük yaş grubunda daha fazla bulunmuştur. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi KRAS mutasyonunu genç grupta veya aksine yaşlı grupta fazla bulan çalışmalar mevcuttur. Literatürde istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuç rapor edilmemiştir.

5.4.2. KRAS Mutasyonu-Cinsiyet

Çalışmamızda kadınlarda %17,9, erkeklerde %45,7 oranlarıyla KRAS mutasyonu erkek cinsiyette anlamlı oranda fazla bulunmuştur. Niu ve ark.'nın çalışmasında kadınların %39,4'ünde, erkeklerin %54,8'inde KRAS mutasyonu

saptanmıştır (101). Lee ve ark.'nın çalışmasında KRAS mutant olan olguların %45,2'si kadın, %54,8'i erkektir (104). Smeby ve ark. kadınlarda %4,6, erkeklerde %5,9 oranlarında KRAS mutasyonu rapor etmişlerdir (105). Bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da KRAS mutasyonu erkeklerde daha sıktır. NCTGG³ ve Mayo Klinik tarafından yönetilen 2.780 vakalılık N0147⁴ çalışmasında kadınlarda %36,5, erkeklerde %34,8, FFCD⁵ tarafından yönetilen 1.630 vakalılık PETACC8⁶ çalışmasında kadınlarda %33,9, erkeklerde %31,7 oranlarıyla KRAS mutasyonu kadınlarda daha sık saptanmıştır (106). Hu ve ark.'nın çalışmasında kadınlarda %51, erkeklerde %41,3, oranlarında KRAS mutasyonu mevcuttur (99). Bonetti ve ark.'nın çalışmasında KRAS mutant olguların %62,9'u kadın, %31,4'ü erkektir (103). İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu çalışmalarda ise KRAS mutasyonu kadınlarda sık saptanmıştır. Literatürde KRAS mutasyonunu çalışmamızda olduğu gibi erkeklerde fazla saptayan çalışmalar mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren çalışmaların KRAS mutasyonunu kadın cinsiyette fazla saptadığı görülmüştür.

5.4.3. KRAS Mutasyonu-Tümör Lokalizasyonu

N0147 çalışmasında sağ kolon tümörlerinde %41,3, sol kolon tümörlerinde %29,6, PETACC8 çalışmasında sağ kolon tümörlerinde %35,8, sol kolon tümörlerinde %29,8 oranlarında KRAS mutasyonu mevcuttur (106). Niu ve ark., Hu ve ark., Taieb ve ark., Lee ve ark. da geniş popülasyona sahip bu iki çalışmada olduğu gibi sağ kolon tümörlerinde KRAS mutasyonunu fazla saptamışlardır (99,101,102,104). Bu çalışmaların hepsi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

³: NCTGG: Kuzey merkez kanser tedavi grubu (North Central Cancer Treatment Group)

⁴: N0147: Evre 3 kolorektal kanserlerde rezeksiyon sonrası setuksimabın tedaviye etkisini araştıran randomize faz 3 çalışmadır.

⁵: FFCD: Fransız sindirim sistemi kanserleri federasyonu (Federation Francophone de Cancerologie Digestive)

⁶: PETACC8: Sindirim sistemi kanserlerinde Avrupa denemeleri 8 (Pan-European Trials in Alimentary traCt Cancer8)

Çalışmamızda ise sağ kolon tümörlerinde %27,8, sol kolon tümörlerinde %33,3, rektum tümörlerinde %44,1 KRAS mutasyonu mevcuttur. Sağ kolondan rektuma gidildikçe KRAS mutasyonu oranlarının arttığı dikkati çekmektedir. Bonetti ve ark. da çalışmamızda olduğu gibi KRAS mutasyonunu sağ kolonda %18,2, sol kolonda %40, rektumda %55,5 oranlarıyla sol kolon ve rektumda fazla bulmuşlardır (103). Ancak sonuç Bonetti ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamız olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5.4.4. KRAS Mutasyonu-Tümör Tanısı

Hu ve ark. KRAS mutasyonu saptanan olgularda %12,1, KRAS mutasyonu saptamayan olgularda %7,9 oranında müsinöz farklılaşma izlemişlerdir (99). Lee ve ark. müsin kalitesini ve müsinöz alanın boyutunu oranlayarak olgulara q skoru vermişlerdir. Yüksek q skoruna sahip olgularda %37,5, düşük q skoruna sahip olgularda %50 oranında KRAS mutasyonu saptamışlardır (104). Çalışmamızda klasik adenokarsinom tanısı alan olgularda %35,4, müsinöz adenokarsinom tanısı alan olgularda %38,5 oranlarında KRAS mutasyonu mevcuttur. Bu çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak bulgular KRAS mutasyonunun müsinöz farklılaşma içeren tümörlerde daha fazla olduğu yönünde birbirini desteklemektedir.

5.4.5. KRAS Mutasyonu-Perinöral İnvazyon

Çalışmamızda KRAS mutasyonu saptanan olgularda %28,2, KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda %14,3 oranlarıyla PNI KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha sık izlenmiştir. Hu ve ark.'nın çalışmasında ise aksine KRAS mutasyonu saptanan olgularda %50,8, KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda %55,4 oranlarıyla PNI KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda fazla bulunmuştur (99). Ancak sonuç her iki çalışma için de istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5.4.6. KRAS Mutasyonu-Lenfovasküler İnvazyon ve Lenf Nodu Metastazı

Bonetti ve ark.'nın çalışmasında KRAS mutasyonu saptanan olguların %50'sinde, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %38.2'sinde LVİ görülmüştür (103). Hu ve ark., Lee ve arkadaşlar, Niu ve ark.'nın çalışmalarında lenf nodu metastazı KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha fazladır (99,101,104). Çalışmamızda da KRAS mutasyonu saptanan olguların %43,6'sında, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %37,1'inde LVİ görülmüştür. KRAS mutasyonu saptanan olguların %64,1'inde, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %60'ında lenf nodu metastazı vardır. Literatür çalışmaları çalışmamızda olduğu gibi LVİ ve lenf nodu metastazının KRAS mutasyonu saptanan olgularda sık görüldüğünü istatistiksel olarak anlamlı olmasalar da desteklemektedirler.

5.5 Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki

5.5.1. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

Çalışmamızda CBLR gösteren olguların %71,4'ünde TİEL, TİEL gösteren olguların %51'inde CBLR mevcuttur. CBLR ve TİEL birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rozek ve ark. yüksek TİEL saptanan olguların %33,1'inde, düşük TİEL saptanan olguların %22,6'sında CBLR izlenmişlerdir (95). Jakubowska ve ark. tümöral lenfositlerin yeri (Tümör merkezinde/invazyon sınırında) ve konumu (İntraepitelyal/stromal) ile CBLR'yi ayrı ayrı karşılaştırmışlardır .CBLR lenfositlerin yeri ve konumu farketmeksizin TİEL içeren olgularda daha sıktır (87). Çalışmaların tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve çalışmamızda olduğu gibi CBLR ile TİEL birlikteliğini desteklemektedir.

5.5.2. Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Desmoplastik Yanıt

Literatürde CBLR ve DY arasındaki ilişkiye yönelik veri bulunamamıştır. Çalışmamızda DY olguların çoğunluğunda mevcuttur. CBLR gösteren olguların

%82,9'unda, CBLR göstermeyen olgularında %85,1'inde DY izlenmiştir. DY gösteren olguların %%31,5'inde, DY göstermeyen olguların %35,3'ünde CBLR izlenmiştir. CBLR gösteren olgularda göstermeyenlere göre DY oranlarının, DY gösteren olgularda göstermeyenlere göre CBLR oranlarının daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bulgular CBLR ve DY arasında zıt bir ilişki olduğu lehinedir.

5.5.3 Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon-Tümöral Tomurcuklanma

Fujiyoshi ve ark.'nın çalışmasında CBLR saptanmayan olguların %45,6'sında, CBLR saptanan olguların %36,7'sinde orta/yüksek TT mevcuttur (96). Ueno ve ark. düşük TT içeren olguların %21,4'ünde, orta-yüksek TT içeren olguların %19,4'ünde aktif lenfoid agregat saptamışlardır (82). Kim ve ark. CBLR'yi Ueno, Vayrynen-Makinen ve Graham-Appleman kriterlerine göre de TT göstermeyen grupta daha sık belirlemiştir (80). Bu ilişki Ueno kriterlerine göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi CBLR ve TT arasında zıt bir ilişki olduğu lehine sonuçlanmıştır. Çalışmamızda ise olguların çoğunda TT izlenmiştir. CBLR gösteren olguların %80'inde, CBLR göstermeyen olguların %70,3'ünde TT mevcuttur. TT gösteren olguların %35'inde, TT göstermeyen olguların %24,1'inde CBLR mevcuttur. CBLR gösteren olgularda göstermeyenlere göre TT oranlarının, TT gösteren olgularda göstermeyenlere göre CBLR oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bulgularımız literatürün aksine CBLR ve TT'nin birbirine eşlik eden histomorfolojik bulgular olduğu lehinedir.

5.5.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Desmoplastik Yanıt

Jakubowska ve ark. TİEL ve DY birlikteliğini istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (87). Caporale ve ark. hafif TİEL gösteren olguların %43,8'inde, orta TİEL gösteren olguların %45,1'inde, şiddetli TİEL gösteren olguların %47,3'ünde DY izlemişlerdir. Buna göre TİEL'in şiddeti arttıkça DY gösteren olguların oranı da artmıştır (88). Çalışmamızda olguların çoğunda (%84,5) DY görülmüştür. TİEL

izlenen olguların %87,8'inde, TİEL izlenmeyen olguların %81,7'sinde DY mevcuttur. DY izlenen olguların %46,7'sinde, DY izlenmeyen olguların %35,3'ünde TİEL mevcuttur. DY izlenen olgularda izlenmeyenlere göre TT oranlarının, TT izlenen olgularda izlenmeyenlere göre DY oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamız istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da DY ve TİEL birlikteliği literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.

5.5.5. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler-Tümöral Tomurcuklanma

Jakubowska ve ark. TİEL ve TT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıştır (87). Fujiyoshi ve ark. düşük TİEL gösteren olguların %45,9'unda, orta/yüksek TİEL gösteren olguların %29,2'sinde orta/yüksek TT izlemiştir (96). Buna göre TİEL ve TT arasında istatistiksel olarak anlamlı zıt bir ilişkiden söz edilebilir. Guil-Luna ve ark. ise düşük TİEL içeren tümörlerde %61,1, yüksek TİEL içeren tümörlerde %72,7 oranlarıyla TT'yi yüksek TİEL grubunda fazla saptamışlardır (98). Çalışmamızda da TİEL görülen olgularda %77,5, TİEL görülmeyen olgularda %70 oranında TT mevcuttur. TT görülen olguların %47,5'inde TİEL, TT görülmeyen olguların %37,9'unda TİEL mevcuttur. Buna göre TİEL görülen olgularda görülmeyenlere göre TT oranlarının, TT görülen olgularda görülmeyenlere göre TİEL oranlarının yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde çalışmamız da dahil TİEL ve TT birlikteliği lehine sonuçlar elde eden çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmada bulgular TİEL ve TT arasında zıt bir ilişki olduğu lehinedir.

5.5.6. Desmoplastik Yanıt-Tümöral Tomurcuklanma

Ueno ve ark. DY olan olguların çoğunda (%66,2) düşük TT skoru, DY olmayan olguların çoğunda (%51,2) yüksek TT skoru elde etmiştir. Buna göre DY düşük TT ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkilidir (89). Shin ve ark. ise TT izlenen olguların çoğunda tümör merkezinde ve invazyon sınırında matür fibroblastlardan oluşan DY izlemiştir (92). Çalışmamızda DY görülen olgularda %76,1, DY görülmeyen olgularda %58,2 oranında TT mevcuttur. TT görülen

olguların %87,5'inde, TT görülmeyen olguların %75,9'unda DY mevcuttur. Buna göre DY görülen olgularda görülmeyenlere göre TT oranlarının, TT görülen olgularda görülmeyenlere göre DY oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (P:0,148). Literatürde çalışmamız da dahil DY ve TT birlikteliği lehine sonuçlar elde eden çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmada bulgular DY ve TT arasında zıt bir ilişki olduğu lehinedir.

5.6. Mikrosatellit İnstabilite ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki

5.6.1. Mikrosatellit İnstabilite-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

CBLR MSİ ilişkili bir histomorfolojik özelliktir. Hastanın tümöre verdiği immün tepki olarak kabul edilir ve iyi prognostik faktördür. MSİ çoğunlukla daha ucuz ve erişilebilir bir yöntem olduğu için immünohistokimyasal olarak değerlendirilir. Panelde yer alan dört onarım geni proteininden en sık MLH1 ve MSH2 ekspresyonlarında kayıp saptanmaktadır. Ueno ve ark.'nın MLH1 ve MSH2'den en az birinde ekspresyon kaybı izledikleri olguların %35,3'ünde, ekspresyonları korunmuş olguların ise %13'ünde aktif lenfoid agregat mevcuttur (82). Rozek ve ark.'nın çalışmasında MSİ olguların %58,7'sinde, MSS olguların %45,3'ünde CBLR izlenmiştir (95). Bu çalışmalarda MSİ olgularda CBLR daha sıktır. Çalışmamızda ise MSİ olguların %29,4'ünde, MSS olguların %30,2'sinde CBLR mevcuttur. Beklenenin aksine CBLR MSS olgularda daha sık bulunmuştur.

5.6.2. Mikrosatellit İnstabilite-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

TİEL MSİ ilişkili bir histomorfolojik özelliktir. Rozek ve ark. MSİ olgularda %56,3, MSS olgularda %22,6 oranlarıyla TİEL'i MSİ olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda sık bulmuşlardır (95). Çalışmamızda ise MSİ olguların %41,2'sinde, MSS olguların %50,9'unda TİEL mevcuttur. Beklenenin aksine TİEL MSS olgularda daha sıktır. Hu ve ark. da MSİ olguların %46'sında, MSS olguların %50,5'inde TİEL izlemişlerdir (93). Ancak çalışmamızda dahil TİEL'i MSS ile ilişkilendiren çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5.6.3. Mikrosatellit İnstabilite-Desmoplastik Yanıt

Stromal desmoplazinin kolorektal kanserlerdeki prognostik önemi belirsizdir. DY çoğu tümöral stromada beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda MSİ olguların %58,8'inde MSS olguların %92,5'inde DY mevcuttur. Buna göre DY MSS olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha siktir. Shin ve ark.'nın çalışmasında ise tümör merkezinde ve infiltrasyon sınırında matür fibroblastların oluşturduğu DY MSİ olgularda daha sık bulunmuştur (92). Çalışmamız MSS ve DY ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olması sebebiyle yeni yapılacak olan çalışmalara ışık tutabilir.

5.6.4. Mikrosatellit İnstabilite-Tümöral Tomurcuklanma

Çalışmamızda MSİ olguların %94,1'inde, MSS olguların %71,7'sinde TT mevcuttur. TT'nin MSİ olgularda daha sık izlenmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur. Fujiyoshi ve ark. da MSİ olgularda %42,8, MSS olgularda %33,8 oranlarıyla orta/yüksek TT'yi MSİ olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık saptamışlardır (96).

5.7 KRAS mutasyonu ve Histomorfolojik Bulgular Arasındaki İlişki

5.7.1. KRAS Mutasyonu-Crohn Benzeri Lenfoid Reaksiyon

Kim ve ark.'nın çalışmasında Vayrynen-Makinen ve Graham-Appleman kriterlerine göre KRAS mutasyonu saptanan olgularda, Ueno kriterlerine göre ise KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda CBLR daha siktir (80). Lee ve ark. KRAS mutasyonu saptanan olguların %33,3'ünde, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %66,7'sinde olmak üzere CBLR'yi KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık izlemişlerdir (104). Çalışmamızda da KRAS pozitif olguların %28,2'sinde, KRAS negatif olguların %32,3'ünde CBLR mevcuttur. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi CBLR'yi KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda veya aksine KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha sık izleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5.7.2. KRAS Mutasyonu-Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler

Çalışmamızda KRAS mutasyonu saptanan olguların %35,6'sında, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %50'sinde TİEL mevcuttur. Lee ve ark.'nın çalışmasında KRAS pozitif olguların %21,9'unda, KRAS negatif olguların %30,4'ünde TİEL izlenmiştir (104). Çalışmamızda dahil literatür verileri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda TİEL'in daha sık izlendiği lehinedir.

5.7.3 KRAS Mutasyonu-Desmoplastik Yanıt

Çalışmamızda KRAS pozitif olguların %82,1'inde, KRAS negatif olguların %85,7'sinde DY mevcuttur. Shin ve ark. tümör merkezinde ve invazyon sınırında bulunan matür fibroblastları KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık izlemişlerdir (92). Çalışmamızda dahil literatür verileri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak bulgular DY'nin KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık olduğu lehinedir.

5.7.4. KRAS Mutasyonu-Tümöral Tomurcuklanma

Çalışmamızda KRAS mutasyonu saptanan olguların %17,9'unda, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %22,9'unda TT mevcuttur .Fujiyoshi ve ark. KRAS mutasyonu saptanan olguların %40,3'ünde, KRAS mutasyonu saptanmayan olguların %43,7'sinde orta/yüksek TT izlemişlerdir (96). Lee ve ark.'nın çalışmasında KRAS pozitif olguların %15,6'sında, KRAS negatif olguların %17'sinde yüksek TT görülmüştür (104). Buna göre Fujiyoshi ve ark. ile Lee ve ark.'nın sonuçları da çalışmamızda olduğu gibi KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda TT'nin daha sık görüldüğü lehinedir. Bonetti ve ark.'nın çalışmasında ise KRAS pozitif olgularda %53,6, KRAS negatif olgularda %50 oranlarıyla TT KRAS mutant olgularda daha sık bulunmuştur (103). Literatürde istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuç rapor edilmemiştir.

5.8. Mikrosatellit İnstabilite-KRAS Mutasyonu

MSİ olgular en sık kullanılan kemoterapötik ilaçlardan 5-FU tedavisine direnç gösterebilecek şekilde yapılan çalışmalarda MSİ'nin iyi prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Ayrıca metastatik olgularda MSİ varlığı immünoterapi seçeneğini beraberinde getirmektedir. KRAS mutasyonu varlığı ise metastatik olgularda hedefe yönelik tedavi şansını ortadan kaldırır ve kötü prognostik faktördür. Niu ve ark. MSİ olgularda %60, MSS olgularda %47,6 oranında KRAS mutasyonu saptamıştır. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı MSİ-KRAS mutasyonu varlığı birlikteliğinden söz edilebilir (101). Ancak çalışmamızda KRAS mutasyonu saptanan olgularda %16, KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda %28,9 oranlarıyla MSİ KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha düşüktür. Ayrıca MSİ olguların çoğunda (%76,5) KRAS mutasyonu saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada MSİ ve KRAS mutasyonu arasında zıt bir ilişki söz konusudur. Huang ve ark.'nın 205 vakalılık çalışmasında KRAS veya BRAF mutasyonu saptadıkları olguların %20,3'ü MSİ, %79,7'si MSS'dir. Mutasyon izlenen olgularda MSİ istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur (107). N0147 çalışmasında MSİ olguların %14,2'sinde, MSS olguların %38,3'ünde, PETACC8 çalışmasında MSİ olguların %16,8'inde, MSS olguların %34,4'ünde KRAS mutasyonu saptanmıştır. Bu iki geniş popülasyona sahip çalışmada da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde MSİ olgularda KRAS mutasyonu anlamlı oranda düşüktür (106). Sonuç olarak literatürde çalışmamızda olduğu gibi KRAS mutasyonu ile MSS'yi veya tersine MSİ'yi ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Olguların çoğu 60 yaş üzerindedir (%56,9). İleri yaşta kolorektal kanser tanısının artması literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
2. Olguların çoğu erkektir (%64,2). Erkek cinsiyette kolorektal kanser tanısının fazla olması literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
3. Olguların çoğu sol kolon (%52,3) ve rektum (%31,2) yerleşimlidir. Kolorektal kanser tanısı alan olgularda sol kolon ve rektum yerleşiminin fazla görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
4. Olguların çoğu klasik adenokarsinom tanısı almıştır (%88,1). Klasik adenokarsinomun kolorektal kanser tanısı alan olgularda en sık belirlenen histolojik alt tip olması literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
5. 60 yaş ve altı olgularda CBLR daha siktir. CBLR'nin düşük yaşa sahip hasta grubunda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
6. Kadınlarda CBLR daha siktir. CBLR'yi çalışmamızda olduğu gibi kadınlarda veya aksine erkeklerde daha sık belirleyen çalışmalar mevcuttur.
7. Sol kolon yerleşimli tümörlerde CBLR daha siktir*. Literatür verileri çalışmamızın aksine CBLR'nin sağ kolon tümörlerinde daha sık görüldüğü lehinedir.
8. Müsinöz adenokarsinomlarda CBLR daha siktir. Literatürde CBLR'yi çalışmamızda olduğu gibi müsinöz tümörlerde veya aksine nonmüsinöz tümörlerde daha sık belirleyen çalışmalar mevcuttur.
9. 60 yaş üstü olgularda TİEL daha siktir. Literatürde yer alan çalışmalarda TİEL ve hasta yaşı arasında belirlenmiş bir ilişki mevcut değildir.
10. Kadınlarda TİEL daha siktir. TİEL'in kadınlarda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.

*: İstatistiksel olarak anlamlı

11. Sol kolon yerleşimli tümörlerde TİEL daha sıktır. Literatür verileri çalışmamızın aksine TİEL'in sağ kolon yerleşimli tümörlerde daha sık görüldüğü lehinedir.
12. Müsinöz adenokarsinomlarda TİEL daha sıktır. TİEL'in müsinöz tümörlerde daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
13. 60 yaş üstü olgularda DY daha sıktır. Literatür verileri çalışmamızın aksine DY'nin düşük yaşa sahip hasta grubunda daha sık görüldüğü lehinedir.
14. Kadınlarda DY daha sıktır. Literatür verileri çalışmamızın aksine DY'nin erkeklerde daha sık görüldüğü lehinedir.
15. Sol kolon ve rektum yerleşimli tümörlerde DY daha sıktır*. Sol kolon ve rektum tümörlerinde DY'nin daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
16. Klasik adenokarsinomlarda DY daha sıktır. DY'nin nonmüsinöz tümörlerde daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
17. 60 yaş ve altı olgularda TT daha sıktır. TT'nin düşük yaşa sahip hasta grubunda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
18. Erkeklerde TT daha sıktır. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi TT'yi erkeklerde veya aksine kadınlarda daha sık belirleyen çalışmalar mevcuttur.
19. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde TT daha sıktır. Literatür verileri çalışmamızın aksine TT'nin sol kolon tümörlerinde daha sık görüldüğü lehinedir*.
20. Klasik adenokarsinomlarda TT daha sıktır. Literatür verileri çalışmamızın aksine TT'nin müsinöz tümörlerinde daha sık görüldüğü lehinedir.
21. 60 yaş ve altı olgularda MSİ daha sıktır. MSİ'nin düşük yaşa sahip hasta grubunda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
22. Kadınlarda MSİ daha sıktır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmalarda sonuçlar MSİ'nin erkeklerde daha sık görüldüğü lehinedir*.
23. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde MSİ daha sıktır. MSİ'nin sağ kolon tümörlerinde daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
24. Müsinöz adenokarsinomlarda MSİ daha sıktır. MSİ'nin müsinöz tümörlerde daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.

25. PNI MSS olgularda daha siktir. MSS olgularda PNI'nin daha sık görölmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
26. LVI ve lenf nodu metastazı MSI olgularda daha siktir. Literatür verileri çalışmamızın aksine LVI ve lenf nodu metastazının MSS olgularda daha sık göröldüğü lehinedir*.
27. 60 yaş ve altı olgularda KRAS mutasyonu daha siktir. Literatürde KRAS mutasyonunu çalışmamızda olduğı gibi düşük yaş grubunda veya aksine yüksek yaş grubunda daha sık belirleyen çalışmalar mevcuttur.
28. Erkeklerde KRAS mutasyonu daha siktir*. Literatürde çalışmamızda olduğı gibi KRAS mutasyonunu erkeklerde daha fazla belirleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmalarda sonuçlar KRAS mutasyonunun kadınlarda daha sık göröldüğü lehinedir*.
29. Sol kolon ve rektum yerleşimli tümörlerde KRAS mutasyonu daha siktir. Literatürde çalışmamızda olduğı gibi KRAS mutasyonunu sol kolon ve rektum tümörlerinde daha sık saptayan çalışmalar mevcuttur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmalarda sonuçlar KRAS mutasyonunun sağ kolon tümörlerinde daha sık göröldüğü lehinedir*.
30. Müsinöz adenokarsinom tanısı alan olgularda KRAS mutasyonu daha siktir. Müsinöz tümörlerde KRAS mutasyonunun daha sık görölmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
31. PNI KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha siktir. Sınırlı sayıda literatür verisi çalışmamızın aksine PNI'nin KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık göröldüğü lehinedir.
32. LVI ve lenf nodu metastazı KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha siktir. LVI ve lenf nodu metastazının KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha sık görölmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
33. CBLR TİEL gösteren olgularda, TİEL CBLR gösteren olgularda daha siktir*. CBLR ve TİEL'in birbirine eşlik etmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
34. CBLR DY göstermeyen olgularda, DY CBLR göstermeyen olgularda daha siktir. CBLR ve DY arasında zıt bir ilişki mevcuttur. Literatürde CBLR ve DY arasındaki ilişkiye yönelik veri bulunamamıştır.

35. CBLR TT gösteren olgularda TT CBLR gösteren olgularda daha siktir. Literatür verileri çalışmamızın aksine CBLR ve TT arasında zıt bir ilişki olduğu lehinedir*.
36. TİEL DY gösteren olgularda, DY TİEL gösteren olgularda daha siktir. TİEL ve DY'nin birbirine eşlik etmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
37. TİEL TT gösteren olgularda, TT TİEL gösteren olgularda daha siktir. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi TİEL ve TT birlikteliğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmada sonuçlar TİEL ve TT arasında zıt bir ilişki olduğu lehinedir*.
38. DY TT gösteren olgularda, TT DY gösteren olgularda daha siktir. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi DY ve TT birlikteliğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmada sonuçlar DY ve TT arasında zıt bir ilişki olduğu lehinedir*.
39. MSS olgularda CBLR daha siktir. Literatür verileri çalışmamızın aksine CBLR'nin MSİ olgularda daha sık görüldüğü lehinedir.
40. MSS olgularda TİEL daha siktir. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi TİEL ve MSS birlikteliğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmalarda TİEL MSİ olgularda daha sık görülmüştür*.
41. MSS olgularda DY daha siktir*. Literatürde MSİ olgularda DY'yi daha sık saptayan çalışmanın aksine çalışmamız istatistiksel olarak anlamlı bulunması sebebiyle yeni yapılacak olan çalışmalara ışık tutabilir.
42. MSİ olgularda TT daha siktir. TT'nin MSİ olgularda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur*.
43. KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda CBLR daha siktir. CBLR'nin KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
44. KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda TİEL daha siktir. TİEL'in KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık görülmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.

45. KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda DY daha siktir. DY'nin KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda daha sık görölmesi literatür tarafından desteklenen bir bulgudur.
46. KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda TT daha siktir. Literatürde çoğunluğu çalışmamızda olduğu gibi TT'yi KRAS mutasyonu saptanmayan olgularda veya aksine KRAS mutasyonu saptanan olgularda daha sık saptandığını rapor eden çalışmalar mevcuttur.
47. KRAS mutasyonu saptanan olgularda MSS daha siktir. MSİ olguların çoğunda KRAS mutasyonu saptanmamıştır. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi KRAS mutasyonu ile MSS'yi veya aksine MSİ'yi ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur*.

6.2. Öneriler

Çalışmamızda yer alan çoğu parametre literatür tarafından desteklenmektedir. Çoğu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması olgu sayısının azlığına bağlanmıştır. Ayrıca daha objektif sonuçlara ulaşmak için parametrelere ait eşit olgu dağılımları çalışmamızda mevcut değildir. Bu yüzden özellikle benzer MSİ/MSS ve KRAS mutasyonu içeren/içermeyen olgu sayılarına sahip geniş popülasyonlarda daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceğı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Turner JR, Lingen MW. Ağız boşluğu ve gastrointestinal kanal. IN: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins temel patoloji. 9th ed. 2013.
2. Juan R. Gastrointestinal trakt-kalın barsak. IN: Rosai ve Ackerman'ın cerrahi patolojisi. 10th ed. 2015.
3. Odze R, Goldblum J. Gastrointestinal tract. IN: Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 2nd ed. 2008.
4. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, editors. Large intestine-rectum. IN: Clinically oriented anatomy. 8th ed. 2018.
5. Brunicaudi CF, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, et al. Colon, rectum and anus. IN: Schwartz's Principles Of Surgery :11th Edition. 11th ed. 2019.
6. Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American pathologists. 2017.
7. Mills SE, editor. Alimentary tract. IN: Histology for pathologists. 4th ed. 2012.
8. Uzunköy A. Colorectal anatomy. Türkiye Klin Gen Surg - Spec Top. 2009;2(3):1-7.
9. Ceylan I. Lenf sistemi anatomisi. IN: Lenf sistemi ve hastalıkları. Türk cerrahi derneği; 2016.
10. Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. Anatomy, autonomic nervous system. Statpearls. 2020.
11. World Source: Globocan 2018. International agency for research on cancer - the global cancer observatory - WHO. 2018.
12. Turkey Source: Globocan 2018. International agency for research on cancer - the global cancer observatory - WHO. 2018.
13. Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. Ca cancer j clin. 2020;70(3):145-164.
14. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective

factors. UpToDate. 2020.

15. Moore KJ, Sussman DA, Sengul-Koru T. Age-specific risk factors for advanced stage colorectal cancer, 1981–2013. *Prev chronic dis.* 2018;15(8):170274.
16. Singh KE, Taylor TH, Pan C-JG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults In California. *J adolesc young adult oncol.* 2014;3(4):176–84.
17. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J am coll surg.* 2011;213(3):352–61.
18. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou SM, Romanidis K, Thourlis T, Kouklakis G, et al. Colorectal carcinoma: Correlation between age, gender and subsite distribution. *Chirurgia(Bucur).* 2008;103(6):659–63.
19. Okamoto M, Shiratori Y, Yamaji Y, Kato J, Ikenoue T, Togo G, et al. Relationship between age and site of colorectal cancer based on colonoscopy findings. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):548–51.
20. Ward EM, Sherman RL, Henley JS, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, et al. Annual Report To The Nation On The Status Of Cancer, Featuring Cancer In Men And Women Age 20–49 Years. *J natl cancer inst.* 2019;111(12):djz106.
21. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer.* 2018;18(1):906.
22. Fitzmaurice C. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–48.
23. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *Ca cancer j clin.* 2009;59(6):366–78.
24. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of over one-half million adults in The NIH-AARP diet and health study. *Cancer.*

- 2012;118(14):3636–3644.
25. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):767–76.
 26. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Renkema JMS, Kragt L, Orten-Luiten A-CB, Tigchelaar EF, et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *Int j cancer.* 2015;136(10):2388–401.
 27. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2029–43.
 28. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: What have we learned so far? *J natl cancer inst.* 2010;102(23):1746–7.
 29. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann intern med.* 2012;156(11):757–66.
 30. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer.* 2016;122(8):1254–60.
 31. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothernberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology.* 2005;128(4):819–24.
 32. Prenner S, Levitsky J. Comprehensive review on colorectal cancer and transplant. *Am j Transpl.* 2017;17(11):2761–2774.
 33. Zhang Y, Liu H, Li L, Ai M, Gong Z, He Y, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181852.
 34. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML, Potter JD, Samowitz W. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am j gastroenterol.* 1999;94(1):41–6.
 35. Kaplan M. Üriner diversiyon ve sistoplasti sonrası gelişen sekonder malignansiler. *Üroonkoloji Bülteni.* 2009;2:38–48.
 36. Khan MN, Naqvi AH, Lee RE. Carcinoma of sigmoid colon following urinary

- diversion: a case report and review of literature. *World j surg oncol.* 2004;2(20).
37. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: a review of disease epidemiology, pathophysiology and management. *Cancer prev res.* 2016;9(12):887–94.
 38. Bektaş M, Savaş B, Çetinkaya H, Toruner M, Ensari A, Doganay B, et al. Ülseratif kolitli hastalarda displazi varlığı ve displastik mukozada p53 ve Ki-67 ekspresyonu. *Akad gastroenteroloji Derg.* 2014;13(2):41–6.
 39. Hedrick TL, Friel CM. Colonic crohn disease. *Clin colon rectal surg.* 2013;26(2):84–9.
 40. Harpaz N, Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: pathology, clinical implications, and pathogenesis. *Arch pathol lab med.* 2010;134(6):876–95.
 41. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic cancer and acromegaly. *Front Endocrinol.* 2019;10(390).
 42. Luo W, Cao Y, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Color Dis.* 2012;14(11):1307–12.
 43. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Marchand LL, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the multiethnic cohort. *Br j cancer.* 2010;103(1):120–6.
 44. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and hepatobiliary disease in cystic fibrosis. *Semin respir crit care med.* 2019;40(6):825–41.
 45. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Purchase subscribe save share reprints request risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet oncol.* 2018;19(6):758–67.
 46. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *J natl cancer inst.* 2018;110(11):1178–89.
 47. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Gronwald J, Moller P, Ghandirian P, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers:

- results from a follow-up study. *Br j cancer*. 2014;110(2):530–4.
48. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N engl j med*. 1992;326(10):658–62.
 49. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1086–1092.
 50. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell J a., Haug PJ, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Menet med*. 2011;13(5):385–91.
 51. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: A constellation approach. *Gastroenterology*. 2010;138(3):877–85.
 52. Butterworth AS, Higgins, Julian PT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *Eur j cancer*. 2006;42(2):216–27.
 53. Bartlett JMS, Shaaban A, Schmitt F, editors. Tumors of gastrointestinal system. IN: *Molecular pathology : A practical guide for surgical pathologist and cytopathologist*. 2015.
 54. Nguyen HT, Duong H-Q. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett*. 2018;16(1):9–18.
 55. Burt R. Inheritance of colorectal cancer. *Drug discov today dis mech*. 2007;4(4):293–300.
 56. Haggitt R, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am j surg pathol*. 1986;10(12):871–87.
 57. Tubbs RR, Stoler MH. Molecular gastrointestinal, liver, pancreatic pathology. IN: *Cell and tissue based molecular pathology*. 2008.
 58. Samadder NJ, Smith KR, Wong J, Thomas A, Hanson H, Boucher K, et al. Cancer risk in families fulfilling the Amsterdam criteria for Lynch Syndrome. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1697–701.
 59. Sehgal R, Sheahan K, O’connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC.

- Lynch syndrome: An updated review. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):497–507.
60. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812–23.
 61. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch Syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2197.
 62. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A de la, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite Instability. *J natl cancer inst*. 2004;96(4):261–8.
 63. Vasef M, Auerbach A. Colorectal adenocarcinoma and precancerous lesions. IN: *Diagnostic pathology: Molecular oncology*. 2016. p. 76–81.
 64. AlHarthi FS, Qari A, Edress A, Abedalthagafi M. Familial/inherited cancer syndrome: a focus on the highly consanguineous Arab population. *Npj genomic Med*. 2020;5(3).
 65. Savaş B, Erinaç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal karsinogenez. *Güncel gastroenteroloji*. 2007;11(1):27–33.
 66. Göral V. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. *Güncel gastroenteroloji*. 2003;7(1):32–40.
 67. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer biol med*. 2016;13(1):120–35.
 68. Canbay E, Buğra D. Kolorektal kanser: Genetik ve moleküler biyoloji araştırmaları hasta tedavisine yeterince yansıyor mu? *Türk j surg*. 2011;27(4):198–205.
 69. Losso GM, Moraes R da S, GenTIELi AC, Messias-Reason IT. Microsatellite instability-MSI markers (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250) in rectal cancer. *Arq bras cir dig*. 2012;25(4):240–4.
 70. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, Hafez MJ, Bacher J, Berg KD, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J*

- mol diagn. 2006;8(3):305–11.
71. Bauer V. Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. Clin colon rectal s. 2008;21(4):273–279.
 72. Stanojević G, Krivokapić Z. Rare tumors of the colon and rectum. IN: Colorectal cancer - Surgery diagnostics and treatment [Internet]. 2014. p. 253–79. Available from: https://www.researchgate.net/publication/298786874_Rare_Tumors_of_the_Colon_and_Rectum
 73. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and molecular features of rare colorectal carcinoma histotypes. Cancers (Basel). 2019;11(7):1036.
 74. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J gastrointest oncol. 2012;3(3):153–73.
 75. Kolorektal kanser klinik protokolü. T.C. sağlık bakanlığı, sağlık hizmetleri genel müdürlüğü, sağlık teknolojisi değerlendirme daire başkanlığı. 2019.
 76. Türkiye kanser kontrol programı. T.C. sağlık bakanlığı, türkiye halk sağlığı kurumu, kanser daire başkanlığı. 2016. p. 50–5.
 77. Colorectal cancer: Types of treatment. American society of clinical oncology (Cancer.net). 2019.
 78. Bozbıyık O, Caliskan C. Surgical approaches in colorectal cancer treatment. Türkiye Klin Med Oncol - Spec Top. 2018;58–64.
 79. Aarons C, Shanmungan S, Bleier JI. Management of malignant colon polyps: Current status and controversies. World j gastroenterol. 2014;20(43):16178–16183.
 80. Kim JH, Kim KJ, Bae JM, Rhee YY, Cho NY, Lee SL, et al. Comparative validation of assessment criteria for Crohn-like lymphoid reaction in colorectal carcinoma. J clin pathol. 2015;68(1):22–8.
 81. Graham DM, Appleman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: A potential histologic prognosticator. Mof pathol. 1990;3(3):332–5.
 82. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for Crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer.

- Am j clin pathol. 2013;139(4):434–41.
83. Vayrynen JP, Sajanti SA, Klintrup K, Makela J, Herzig KH, Karttunen TJ, et al. Characteristics and significance of colorectal cancer associated lymphoid reaction. *Int j cancer*. 2014;134(9):2126–35.
 84. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immuno-oncology biomarkers working group: Part 2: TIELs in melanoma, gastrointestinal tract carcinom. *Adv anat pathol*. 2017;24(6):311–35.
 85. Jass J. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J clin pathol*. 1986;9(6):585–9.
 86. Klintrup K, Makinen JM, Kaupila S, Vare PO, Melkko J, Tuominen H, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur j cancer*. 2005;41(17):2645–54.
 87. Jakubowska K, Kisielewski W, Kanczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14(6):6421–6432.
 88. Caporale A, Vestri AR, Benvenuto E, Giluliani A, Mingazzini P, Angelico F. Is desmoplasia a protective factor for survival in patients with colorectal carcinoma? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(4):370–5.
 89. Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, Jass JR, Talbot IC. Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut*. 2004;53(4):581–6.
 90. Conti J, Thomas G. The role of tumour stroma in colorectal cancer invasion and metastasis. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2160–8.
 91. Tsujino T, Seshimo I, Yamamoto H, Ngan CY, Ezumi K, Takemasa I, et al. Stromal myofibroblasts predict disease recurrence for colorectal cancer. *Clin cancer res*. 2007;13(7):2082–90.
 92. Shin N, Son GM, Shin DH, Kwon MS, Park BS, Kim HS, et al. Cancer-associated fibroblasts and desmoplastic reactions related to cancer invasiveness in patients with colorectal cancer. *Ann coloproctol*. 2019;35(1):36–46.

93. Hu X, Li YQ, Li QG, Ma YL, Peng JJ, Cai SJ. ITGAE defines CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predicting a better prognostic survival in colorectal cancer. *Ebiom*. 2018;35:178–88.
94. Williams DS, Mouradov D, Newman MR, Amini E, Nickless DK, Fang CG, et al. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation. *Mod pathol*. 2020;33(7):1420–32.
95. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer. *J natl cancer inst*. 2016;108(8):djw027.
96. Fujiyoshi K, Vayrnen JP, Borowsky J, Papke Jr. DJ, Arima K, Haruki K, et al. Tumour budding, poorly differentiated clusters, and T-cell response in colorectal cancer. *Ebiom*. 2020;57(102860).
97. Garfinkle R, Lee L, Boutros M, Cardin MJ, Spatz A, Morin N. Tumour budding predicts increased recurrence after curative resection for T2N0 colorectal cancer. *Can j surg*. 2019;62(5):334–9.
98. Guil Luna S, Mena R, Navarrete-Sirvent C, Lopez-Sanchez LM, Khouadri K, Toledano-Fonseca M, et al. Association of tumor budding with immune evasion pathways in primary colorectal cancer and patient-derived xenografts. *Front med*. 2020;7:264.
99. Hu J, Yan WY, Xie L, Cheng L, Yang M, Li L, et al. Coexistence of MSI with KRAS mutation is associated with worse prognosis in colorectal cancer. *Med*. 2016;95(50):e5649.
100. Shapochka D, Sulaieva O. Microsatellite instability in colorectal carcinoma: Does sex matter? *Arch pathol lab med*. 2018;142(10):e192.
101. Niu W, Wang G, Feng J, Li Z, Li C, Shan B. Correlation between microsatellite instability and RAS gene mutation and stage III colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2018;17(1):332–8.
102. Taieb J, Kourie HR, Emine JF, Malicot K Le, Balogoun R, Tabernero J, et al. Association of prognostic value of primary tumor location in stage III colon cancer with RAS and BRAF mutational status. *JAMA Oncol*.

2018;4(7):e173695.

103. Bonetti LR, Baressi V, Maiorana A, Manfredini S, Caprera C, Bettelli S. Clinical impact and prognostic role of KRAS/BRAF/PIK3CA mutations in stage I colorectal cancer. *Dis Markers*. 2018;2018:2959801.
104. Lee HS, Hwang DY, Han HS. Histology and its prognostic effect on KRAS-mutated colorectal carcinomas in Korea. *Oncol Lett*. 2020;20(1):655–66.
105. Smeby J, Sveen A, Merok MA, Danielsen SA, Eilertsen IA, Guren MG, et al. CMS-dependent prognostic impact of KRAS and BRAFV600E mutations in primary colorectal cancer. *Ann oncol*. 2018;29(5):1227–34.
106. Taieb J, Malicot K Le, Shi Q, Penault. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *Natl cancer inst*. 2017;109(5):djw272.
107. Huang C-J, Huang S-H, Chien C-C, Lee HH-C, Yang S-H, Chang C-C, et al. Impact of microsatellite status on chemotherapy for colorectal cancer patients with KRAS or BRAF mutation. *Oncol Lett*. 2016;12(6):4427–34.