

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE OPERE EDİLEN 50 YAŞ ALTINDAKİ
KOLON KANSERİ HASTALARINDA LYNCH
SENDROMU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus SÜR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emine Özlem GÜR

İZMİR

TEMMUZ – 2022

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE OPERE EDİLEN 50 YAŞ ALTINDAKİ
KOLON KANSERİ HASTALARINDA LYNCH
SENDROMU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus SÜR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emine Özlem GÜR

İZMİR

TEMMUZ - 2022

ÖNSÖZ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde geçirdiğim 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince; bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat Kemal Atahan' a ve önceki Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı' ya;

Eğitim aldığım dönem boyunca bana yol gösterici olan, kendilerini örnek aldığım, cerrahi sanatının inceliklerini öğrendiğim, desteklerini her zaman hissettiğim başta Sayın Prof. Dr. Osman Nuri Dilek olmak üzere tüm hocalarım;

Tez yazma sürecim boyunca benden yardımını hiç esirgemeyen; Sayın Doç. Dr. Emine Özlem Gür'e;

Kıymetli yardımları için; Patoloji kliniğinden Sayın Prof. Dr. Ayşegül Akder Sarı ve Dr. İsmail Güzeliş; Genetik Kliniğinden Sayın Doç. Dr. Aslı Subaşıoğlu'na,

Cerrahi eğitimimde olan paylarını, bana kattıklarını ömrüm boyunca unutamayacağım uzman abi ve ablalarım;

Yol arkadaşlığı yaptığımız uzman olmuş kıdemlilerim ve asistan kardeşlerime;

Kliniğimizde ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, bana hep inanan ve destekleyen anneme, babama ve kardeşime;

Ve geçirdiğim zor zamanların en yakın şahidi olan, desteğiyle yükümü hafifleten ve üzerime titreyen eşim Esra Aktaş Sür'e teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kolorektal Anatomi.....	4
2.2. Kolorektal Embriyoloji.....	5
2.3. Kolorektal Vasküler ve Lenfatik Yapılar.....	5
2.4. Kolorektal innervasyon.....	8
2.5. Kolorektal Histoloji ve Fizyoloji.....	8
2.6. Kolon Kanseri.....	8
2.6.1.Epidemiyoloji.....	8
2.6.2.Etiyoloji.....	9
2.6.3.Patogenez.....	9
2.7. Lynch Sendromu.....	11
3.AMAÇ.....	13
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4.1. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme.....	15
4.2. Next-Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme).....	15
4.3. İstatistiksel analiz.....	16
4.4. Etik Kurul Onayı.....	17
5. BULGULAR.....	17
6.TARTIŞMA.....	33
7.SONUÇ.....	38
8.ÖZET.....	39

9. SUMMARY.....	41
10.KAYNAKÇA.....	43
11.EKLER.....	52
11.1 Etik Kurul Karar Formu.....	52
11.2 Turnitin Orjinallik Raporu.....	53



KISALTMALAR

KRK: Kolorektal Kanser

HNPKK: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser

LS: Lynch Sendromu

MLH1: Mutl homolog 1

MSH2: Muts homolog 2

MSH6: Muts homolog 6

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

MMR; Mismatch repair: Yanlış eşleşme onarımı

OD: Otozomal Dominant

EK: Endometriyum Kanserine

MS: Mikrosatellite

MSİ, Mikrosatellit İnstabilite : Mikro Uydu Kararsızlığı

MSS: Mikrosatellit Stabilite

İHK: İmmüno histo kimyasal

SMA: Süperior mezenterik arter

İMA: İnférieur mezenterik arter

İMV: İnférieur mezenterik ven

SMV: Süperior mezenterik ven

GİS: Gastro intestinal sistem

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DM: Diyabetes mellitus

FAP: Familial Adenomatöz Polipozis

PNİ: Perinoral invazyon

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

NGS, Next-Generation Sequencing: Yeni nesil dizileme

LN: Lenf nodu

BCC, Basal Cell Carcinoma = Bazal hücreli kanser

EBKK: Erken başlangıçlı kolorektal kanser

NCCN, National Comprehensive Cancer Network: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Amsterdam II Kriterleri ve Bethesda Kriterleri

Tablo 2: LS' de tarama önerileri

Tablo 3: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler-1

Tablo 4: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler-2

Tablo 5: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler-3

Tablo 6: İHK boyama sonuçlarına göre MMR proteinleri ekspresyonları

Tablo 7: Mikrosatellite (MS) durumuna göre klinikopatolojik karşılaştırmalar-1

Tablo 8: Mikrosatellite (MS) durumuna göre klinikopatolojik karşılaştırmalar-2

Tablo 9: Mikrosatellite (MS) durumuna göre klinikopatolojik karşılaştırmalar-3

Tablo 10: NGS analizi sonuçları

Tablo 11: Genel tablo

Tablo 12: LS hastaları, detaylı bilgiler

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Gestasyonel dönemde orta bağırsağın 270 derecelik rotasyonu

Şekil 2: Kolorektal arteryal dolaşım

Şekil 3: Kolorektal lenfatik yapılar

Şekil 4: Sporadik kolorektal kanserde karsinogenezis



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Genel popülasyonda tümör lokalizasyonu dağılımı

Grafik 2: MMR protein ekspresyonu kayıpları dağılım grafiği

Grafik 3: MSI ve MSS olan tümörlerin lokalizasyon dağılımı

Grafik 4: MSI ve MSS olan KKK' lerde hastalık evresi dağılım grafiği



1.GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. Dünyada en sık karşılaşılan 3. kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en başta gelen nedenlerinden biridir (1). KRK'lerin %10'u genetik nedenlidir (2). Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPKK) olarak da bilinen Lynch Sendromu (LS), en yaygın kalıtsal KRK sendromudur ve KRK vakalarının % 3-5'ini oluşturur (3).

LS, Mutl homolog 1 (MLH1), Muts homolog 2 (MSH2), Muts homolog 6 (MSH6) ve Postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) gibi Deoksiribonükleik Asit (DNA) mismatch repair (MMR) genlerindeki germ hattı mutasyonları sonucu ortaya çıkan otozomal dominant (OD) kalıtılan bir hastalıktır. Bu genlerin anormal işlevi, DNA replikasyonu sırasında, özellikle mikrosatellitler olarak bilinen tekrarlayan dizilerde hataların birikmesine yol açar. Sonuç olarak, LS hastalarının tümörleri karakteristik olarak, bu bozukluğun ayırt edici özelliği olan, MMR protein ekspresyonunun kaybı veya mikrosatellit instabilite (MSI) olarak tanımlanır (4).

LS, çok çeşitli kanser türlerine sebep olmakla birlikte en sık KRK ve endometriyum kanserine (EK) yol açar. Lynch Sendromunda KRK riskinin % 50 - % 80 olduğu düşünülmektedir (3).

LS olan kişilerde hızlanmış bir karsinogenez mevcuttur. Bir kolon adenomunda, normal popülasyonda 8-10 yıllık bir karsinogenez süreci olabilirken, LS'li bireylerde 2-3 yılda karsinom gelişebilir (5). Bu nedenle LS'li bireyler tipik olarak genç yaşta başlayan, hızlı ilerleyen neoplazmalar geliştirir (3).

Yaşam boyu kolorektal kanser riski yüksek olan bireyler için önleyici programlar, hastalık morbidite ve mortalitesini azaltabilir. Bu nedenle özellikle LS gibi, kanserin erken başlangıçlı ve hızlı ilerlediği durumların tespiti çok önemlidir. Lynch Sendromunda sürveyans, hem KRK insidansını hem de KRK'lere bağlı ölümleri azaltır (6). Bu nedenle kılavuzlar agresif sürveyansı önermektedir (3).

LS tanısı genetik analizler ile ortaya çıkarılır. Genetik testlerin uygulanacağı hastaları belirlemek önemlidir ve maliyeti yüksek olan bu testlerin kimlere

uygulanacağı konusundaki kriterler net olarak belirlenmemiştir. Amsterdam kriterleri ve Bethesda kriterleri kişilerin anamnezleri ve aile öyküleri dikkate alınarak uygulanan tarama yöntemleridir.

Patolojik incelemelerde kullanılan immünohistokimyasal (İHK) yöntemler de LS vakalarının tespit edilmesinde tarama testi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, İHK' nin LS' yi tespit etmede yüksek duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. LS tanısı için genetik testlerin yapılacağı hastaların tespit edilmesinde İHK' nin kullanılması önerilmektedir (7,8).

Bu çalışmamızda, kliniğimizde opere edilen 50 yaşın altındaki kolon kanseri hastalarındaki, demografik, patolojik verileri, klinik özellikleri değerlendirmeyi, İHK boyama sonuçlarını belirlemeyi ve genetik test yapılan LS olan hastaları tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmanın Hipotezleri;

H0: MSİ, erken başlangıçlı KRK' lerde; literatürde bildirilen genel popülasyonda görülme insidansına göre daha sık görülür.

H1: MSİ olan KRK' ler erkeklerde daha sık görülür.

H2: MSİ olan KRK' ler, mikrosatellit stabil (MSS) olan KRK' lere göre daha genç yaşlarda görülür.

H3: MSİ olan KRK' ler en çok sağ kolonda görülür.

H4: MSİ olan KRK' ler, MSS olan KRK' lere göre sağ kolonda daha çok görülür

H5: MSİ olan KRK' ler, MSS olan KRK' lere göre rektumda daha az görülür.

H6: Müsinöz histoloji, MSİ olan KRK' lerde MSS olan KRK' lere göre daha çok görülür.

H7: MSİ olan KRK' lere MSS olan KRK' lere göre metastaz daha nadir görülür.

H8: MSİ olan KRK' lerde, MSS olan KRK' lere göre lenf nodu metastazı daha az görülür.

H9: MSİ olan KKK' lerde, MSS olan KKK' lere göre lenfovasküler invazyon daha az görülür.

H10: MSİ olan KKK' lerde perinöral invazyon daha az görülür.

H11: MSİ olan KKK' lerde kötü diferansiyasyon daha sık görülür.

H12: MSİ olan KKK hastalarında ekstrakolonik kanser; MSS olan KKK hastalarına göre daha sık görülür.

H13: MSİ olan KKK hastalarında ailede kanser öyküsü, MSS olan KKK hastalarına göre daha çok görülür.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Anatomi

Kolon ve rektum, ileoçekal valften anüse kadar uzanan, gastrointestinal sistemin; yaklaşık 150 cm uzunluğundaki bölümüdür. Kolon, ince bağırsaklara göre daha kısa bir uzunluğa ancak çok daha geniş bir lümenine sahiptir. Temel görevleri; sindirilemeyen gıda artıklarından suyun emilimi, vitaminlerin emilimini, potasyum ve klorun salgılanmasını ve dışkının sıkıştırılarak distale doğru ilerletilmesini sağlamaktır.

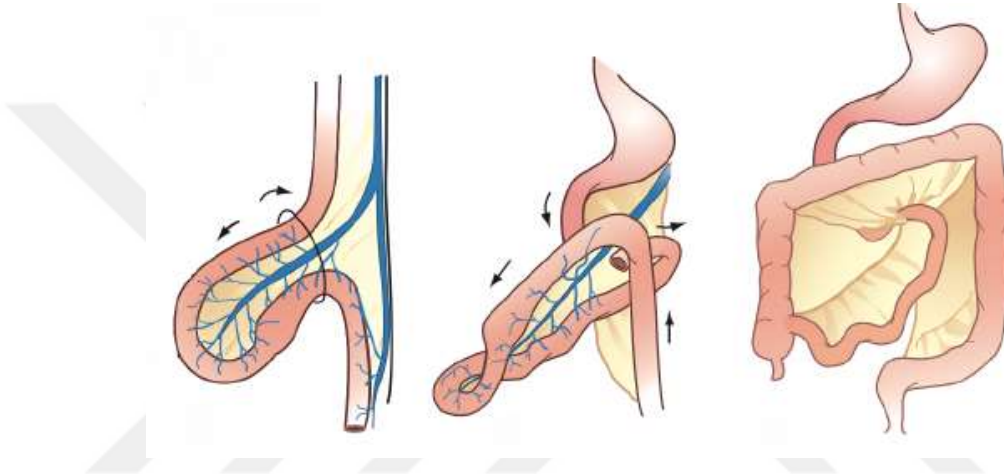
Çekum, ileum içeriğinin boşaldığı, çıkan kolonun proksimal kör kesesidir (9). İntraperitoneal yerleşimlidir. Terminal ileum, çekumun medial duvarına açılır ve ileoçekal valf burada bulunmaktadır. Appendiks, çekuma kör bir şekilde bağlanan ince silindirik bir organdır. Apendiksin tabanı çekumun posteromedial duvarında ileoçekal bileşkenin yaklaşık 2 cm altında yer alır.

Çıkan kolon retroperitoneal yerleşimli, çekumdan karaciğer sağ lobu alt komşuluğundaki sağ kolika fleksuraya kadar uzanan kolon segmentidir. Transvers kolon intraperitoneal yerleşimli, kolonun en uzun ve en hareketli kısmıdır. Kökü pankreas alt kenarına uzanan uzun bir mezokolona sahiptir. İnen kolon retroperitondadır. Splenik fleksuradan sigmoid kolona kadar olan kısımdır. Sigmoid kolon, inen kolon ve rektum arasındaki, kolonun en dar segmentidir. İntraperitoneal yerleşimlidir, değişken uzunlukta, S şeklindedir. S3 seviyesinde rektumla birleşir. Rektum sakrokoksigeal eğriliğin içbükeyliğini kaplar. Proksimal 1/3' ü retroperitoneal, geriye kalanı intrapelvik yerleşimlidir. Levator ani kaslarının liflerinin oluşturduğu puborektal askı seviyesinde anal kanala geçiş yapar. Ampulla adı verilen genişlemiş bir orta segmente sahiptir (10).

Kolon, ince bağırsaklardan farklı olarak longitudinal kas liflerinin yoğunlaşması ile oluşan tenyalara (tenya libera, tenya omentalis, tenya mezokolika), yaprak şeklindeki, periton ile örtülü, yağ dokusundan oluşan “appendices epiploica”lara ve sirküler kas liflerinin meydana getirdiği haustrumlara sahiptir (11).

2.2.Kolorektal Embriyoloji

Gestasyonel dönemde primitif bağırsak, endodermden gelişerek 3 bölüme ayrılıp; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsağı (hindgut) oluşturur. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3 'ü orta bağırsaktan, transvers kolonun distal 1/3' ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın proksimal kısmı ise alt bağırsaktan köken alır. Anal kanalın distali ektodermden gelişir. Endodermal hindgut ile ektodermal distal anal kanal, dentat çizgide ayrılır (9,12).



Şekil 1: Gestasyonel dönemde orta bağırsağın 270 derecelik rotasyonu (13)

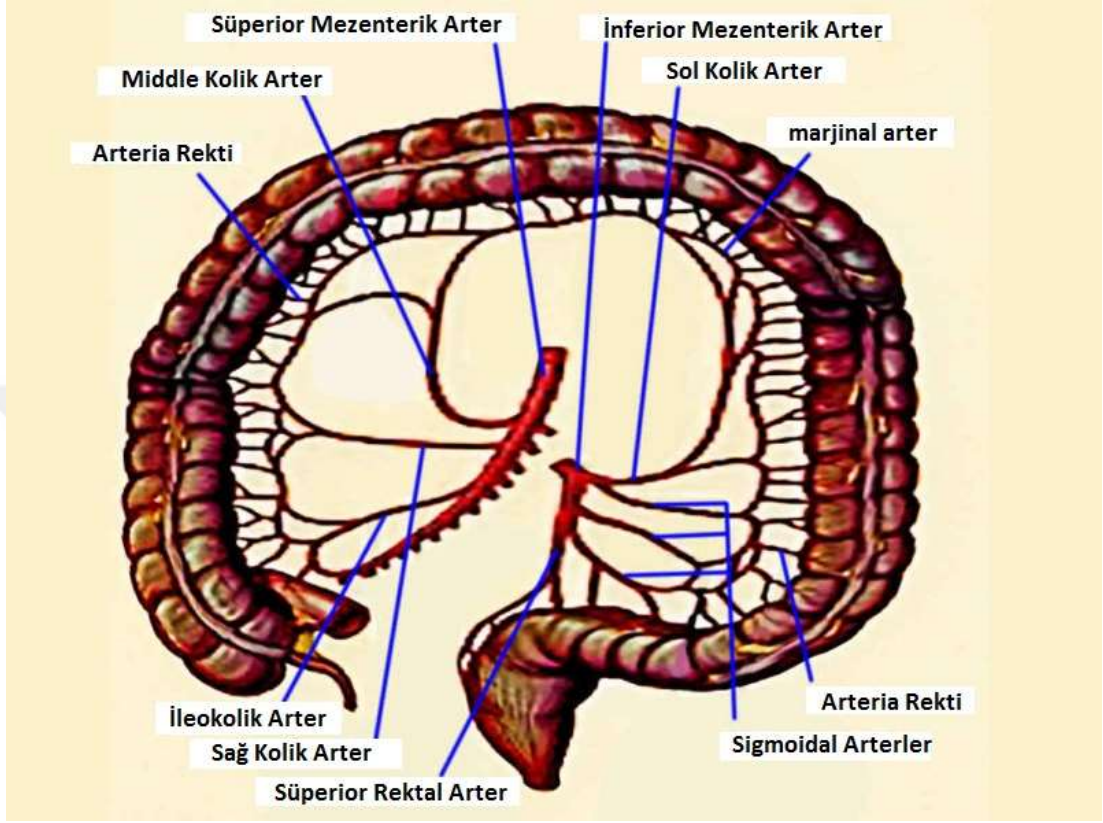
Gestasyonel gelişimin altıncı haftasında, orta bağırsak karın boşluğu dışına fırlaşır ve daha sonra saat yönünün tersine, süperior mezenterik arterin (SMA) etrafında 270 derecelik rotasyon yapar. Onuncu haftada karın içindeki son halini alır (Şekil 1). Arka bağırsak ise kan akımını inferior mezenterik arterden (İMA) alır. Ektodermden türeyen distal anal kanal ise, kan akımını internal pudental arterden alır (12).

Midgut ve hindgutın gelişimindeki bozukluklar, malrotasyon meydana gelmesi, imperfore anüs, genitoüriner sistem ile ilişkili fistüller gibi, kolon, rektum ve anüsün çeşitli anatomik anormallikleri ile sonuçlanır (14).

2.3. Kolorektal Vasküler ve Lenfatik Yapılar

Kolon ve rektumun arteriyal beslenmesi SMA ve İMA tarafından sağlanır. SMA' nın uç dalı olan ileokolik arter appendiks ve çekumu besler (Bkz. Şekil 2).

Çıkan kolon ve hepatik fleksura SMA' nın bir dalı olan sağ kolik arter tarafından beslenir. Transvers kolon ise SMA' nın dalı olan middle kolik arter ve İMA' nın dalları ile oluşturduğu Riolan arkından beslenir (9,10).



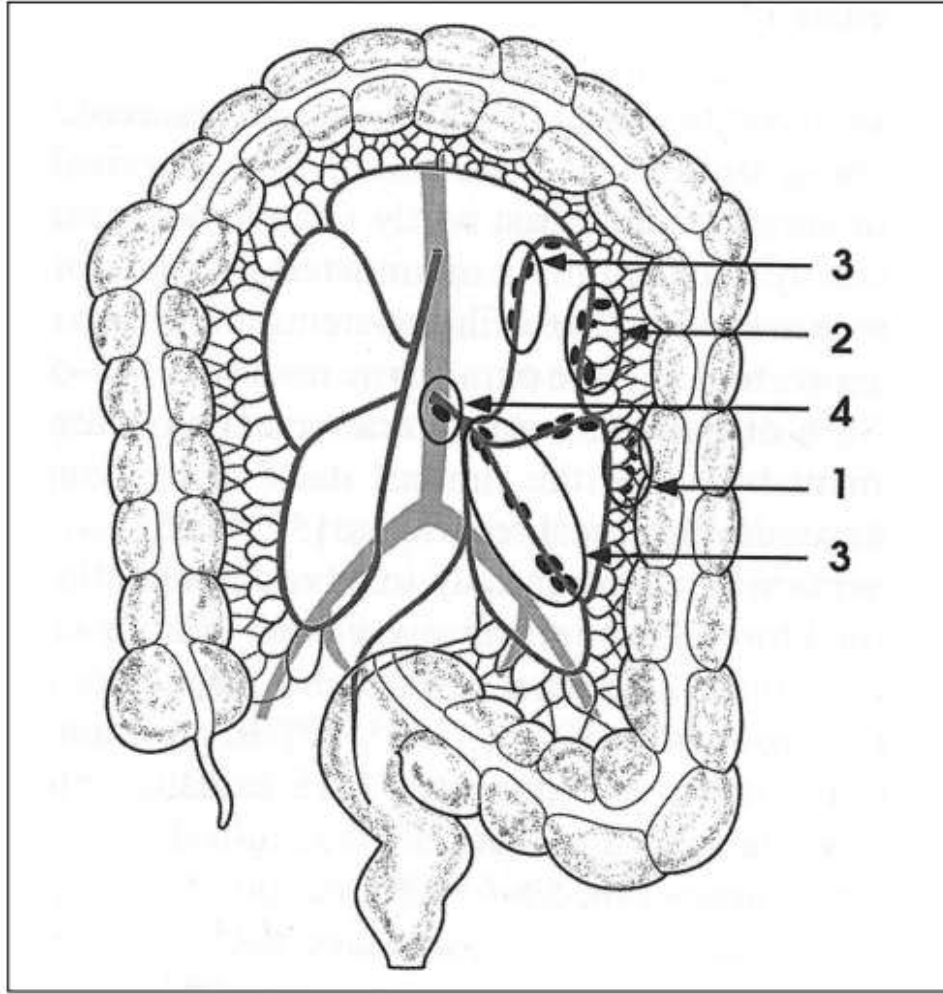
Şekil 2: Kolorektal arteriyel dolaşım (10)

İnen kolon ve sigmoid kolon, İMA' dan dallanan olan sol kolik ve sigmoidal arter tarafından beslenir. Rektum proksimali, İMA' nın devamı olan süperior rektal arter ile, kalan kısmı ise internal iliak arterin dalı olan orta rektal arter ve internal pudental arterin dalı olan inferior rektal arter tarafından beslenir. Bu büyük damarlara ek olarak ileokolik arter, sağ, orta ve sol kolik arter ve sigmoidal arterlerin terminal dallarının bir seri anastomozlaşmasıyla oluşan, kolonun mezenterik kenarına yakın ve paralel seyreden Drummond'un marjinal arteri olarak bilinen bir yapı bulunmaktadır (10, 15).

Venöz drenaj genellikle arteriyel vasküler yapılarla paralellik gösterir. İnfierior mezenterik ven (İMV) splenik vene dökülür. Ardından süperior mezenterik ven (SMV), ile birleşerek hepatik portal veni oluştururlar. Orta ve inferior rektal venler,

internal iliak vene dökülürerek sistemik dolaşıma drene olurlar. Bu dolaşım, portosistemik şantın oluşmasını sağlar.

Kalın bağırsağın lenfatikleri, onları besleyen ana damarlarla ilişkili lenf düğümlerine akar. Genellikle lenf akımı arteryel vasküler yapıları takip etmektedir. Lenf nodülleri, epikolik (kalın bağırsak serozası altında), parakolik (marjinal arterde düzeyi), orta (intermediate) (SMA ve İMA) boyunca ve ana lenf nodülleri (SMA ve İMA kökü) olarak 4 grupta şekillenmektedir (**Şekil 3**) (16).



Şekil 3: Kolorektal lenfatik yapılar; Kolonun dört bölgesel lenf nodları: 1:epikolik, 2:parakolik, 3:orta ve 4:ana lenf düğümleri (16)

Metastatik hastalıklarda genellikle malign hücreler bir dizi noddan diğerine sırayla progrese olur, ancak ara nod gruplarının pas geçilerek sadece ana nodlarda metastaz gözlemlendiği durumlar da literatürde bildirilmiştir (15,17).

2.4.Kolorektal İnnervasyon

Kolon ve rektumun innervasyonu, iki sinir ağından oluşan otonom bir sistem tarafından kontrol edilir. Myenterik (Auerbach) pleksus motiliteyi sağlarken, submukoza (Meissner) pleksus salgılama fonksiyonlarının kontrolünde etkindir. Sempatik sinir sisteminin aktive olması; peristaltizm ve sekretuar fonksiyonlar üzerinde baskılama yaparken, ileokolik ve rektal sfinkterlerde kontraksiyona neden olur. Parasempatik sinir sisteminin aktive olması ise, sempatik sistem etkilerinin tam tersi etkilere neden olmaktadır (18).

2.5.Kolorektal Histoloji ve Fizyoloji

Kalın bağırsak duvarı dört tabakadan meydana gelmektedir: Mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza. Mukoza ise epitelyum, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır.

Mukoza tabakası goblet hücreleri içeren tek katlı kolumnar epitelden meydana gelir. Submukoza, vasküler yapıları lenfatikleri ve meissner sinir pleksusunu içeren gözenekli bir dokudan oluşur. Muskularis propria, arasında Auerback sinir pleksusunu bulunduran sirküler ve longitudinal kas gruplarını içerir. Haustrum ve tenia kolileri oluşturan bu kaslar peristaltizmi de sağlar. Rektumda tenia coli bulunmaz. Seroza tabakası ise tek katlı yassı ya da küboid hücrelerden oluşan visseral peritondur. Kolonun retroperitoneal olduğu bölgelerde, arka duvarda seroza bulunmaz (19).

2.6.Kolon Kanseri

2.6.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), gastrointestinal sistem (GİS) maligniteleri içerisinde en sık görülen kanser türüdür (19). Tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

Dünyada erkeklerde, prostat ve akciğer kanserleri; kadınlarda ise meme ve akciğer kanserleri ardından 3. sıklıkta görülen kanser çeşididir. Kadınlardaki insidans ve mortalitesi erkeklere göre %25 daha düşük seyretmektedir (20).

KRK, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde, kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (21). ABD'de 2020 yılı verilerine göre; yılda

yaklaşık 150 bin KRK tanısı konulması ve bunlardan 53.200 hastanın KRK nedeni ile ölmesi, tanısı konulan hastaların 17.930 ve ölenlerin 3.640'ının ise 50 yaş altında olması beklenmektedir (1,22).

50 yaş altı bireylerde artan insidans ve ileri yaş gruplarında azalan insidansın bir sonucu olarak, KRK hasta popülasyonu hızla gençleşmektedir (23).

2.6.2.Etiyoloji

KRK gelişiminde genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilgili birçok etken sorumlu tutulmuştur.

Çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilgili olarak; yaş, cinsiyet, obezite, komorbit hastalıklar, sigara, alkol kullanımı, yaşanan coğrafya, beslenme alışkanlıkları, kolonik mikrobiyota ile KRK' nin ilişkili olduğu savunulmaktadır (24, 25).

Erkek cinsiyet ve ileri yaş ile özellikle sporadik KRK insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (26). Tip 2 diyabetes mellitus (DM), ülseratif kolit olan hastalar için artmış KRK riski söz konusudur (27,28). Obezite, yağdan zengin liften fakir diyet ile beslenme, işlenmiş et tüketimi, sigara ve alkol kullanımının KRK riskini artırdığı gösterilmiştir (25,29)

Pozitif aile öyküsü, etkilenen akrabaların sayısına, akrabalık derecesine ve KRK teşhisi alma yaşına bağlı olarak değişen oranda olmak üzere KRK' li hastaların yaklaşık %10-20'sinde önemli bir role sahiptir (26). İkizler ve aileler ile yapılan çalışmalara göre, KRK' nin kalıtsal geçişi %12-35 arasındadır. KRK' ler ile ilgili yapılan birçok genom çalışması kanser riski ile ilişkili genleri tanımlamış olsa da kalıtıma neden olan faktörlerin çoğu hala aydınlatılamamıştır. KRK tanılı hastaların %10 u tanımlanmış kalıtsal bir KRK sendromunun üyesidir (2).

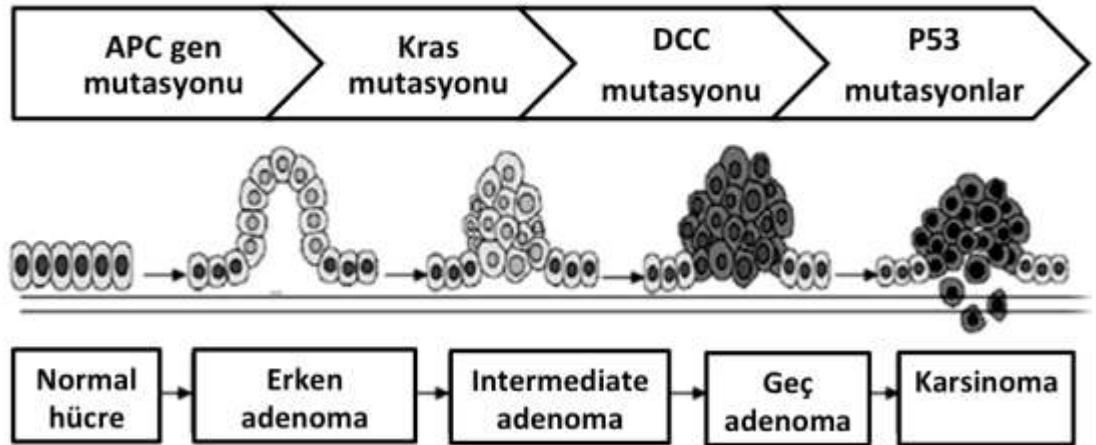
2.6.3. Patogenez

KRK gelişiminde, önemli iki aşama bulunmaktadır: Tümör başlangıcı olan normal mukozadan adenom gelişim süreci ve tümör ilerlemesi olarak bilinen adenomdan karsinom gelişimi sürecidir. Sporadik görülen kanserlerde bu süreç ortalama 10 yıl iken, herediter kanserlerde süreç hızlanmaktadır (5,30).

Tüm kanserlerin oluşumundaki gibi kolorektal kanserlerin de oluşumunda belirli genlerdeki mutasyonlar söz konusudur. Bu mutasyonlar, tümör baskılayıcı genlerde, onkogenlerde ve DNA onarım mekanizmaları ile ilgili genlerde meydana gelmektedir. Mutasyon orjinine bağlı olarak KRK' ler sporadik, kalıtsal ve ailesel kolorektal kanserler olarak sınıflandırılabilir.

Nokta mutasyonlar, kalıtsal sendromlarla ilişkili değildir ve sadece kanser gelişen dokunun hücrelerini etkiler. Bu mutasyon şekliyle meydana gelen kanserler sporadik kanserler olarak adlandırılır ve tüm KRK' nin yaklaşık %90'ı bu şekilde oluşur. Bu tip kanserler adenom oluşumu ile başlayıp karsinom olarak sona eren spesifik bir mutasyon dizisini takip eder. İlk mutasyon APC geninde meydana gelir. APC bir tümör baskılayıcı gendir. Bu mutasyon, malign olmayan adenomların yani poliplerin oluşumunu sağlar. Ardından ortalama 10 yıllık süre içerisinde; sırasıyla KRAS geni mutasyonu ile adenomdan displazi gelişmekte, P53 geni inaktivasyonu sonucunda ise displaziden adenokarsinom gelişmektedir (Şekil 4) (31,32).

KRK' lerin %10 - %15'i ailesel veya kalıtsal nedenlidir (2). KRK' lerin kalıtsal formlarında, bireyler mutant genlerle dünyaya gelir. Yani mutant gen, zigotun oluşumundan beri vardır. Buna germ-line mutasyon denir. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Hereditör Non-Polipözis Kolorektal Karsinom (HNPCK), en çok bilinen ve en sık görülen hereditör KRK tipleridir (30).



Şekil 4: Sporadik kolorektal kanserde karsinogenezis

2.7.Lynch Sendromu

Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri olarak da bilinen Lynch Sendromu (LS), en yaygın kalıtsal KKK sendromudur ve KKK vakalarının %3-5'ini oluşturur (3). İlk olarak 1900'lerde patolog Warthin tarafından değerlendirilmiş ve 1974'de Henry Lynch ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (33).

LS, kolorektal kanser (KRC) ve endometrium, over, mide, ince bağırsak, idrar yolu, safra yolu, beyin (genellikle glioblastoma), cilt (sebace adenomlar, sebace karsinomlar ve keratoakantomlar) pankreas ve prostat kanserleri için artan bir risk durumu ile karakterizedir (28).

LS, DNA replikasyonunda meydana gelen uyumsuzlukların onarımından sorumlu olan MMR genlerindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. MMR gen mutasyonları arasında MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 en önemlileridir. Bu genlerin anormal işlevi, DNA replikasyonu sırasında, özellikle mikrosatellitler olarak bilinen tekrarlayan dizilerde hataların birikmesine yol açar. Sonuç olarak, LS'li hastaların tümörleri karakteristik olarak MMR protein ekspresyonunun kaybı olan veya mikrosatellit instabil olarak tanımlanır (4). Bu nedenle kolorektal karsinoma giden bu yol, MSI yolu olarak adlandırılır. MSI, LS'yi saptamak için bir tarama aracı, hasta sonucu için prognostik bir belirteç ve kemoterapiye ve immünoterapiye yanıt için öngörücü bir belirteç olarak hizmet edebileceğinden, KRC'lerde MSI'nin tanımlanması önemlidir (34).

LS'nin klinik tanısı başlangıçta 1990'larda yayınlanan klinik kriterlere (Amsterdam I ve II kriterleri) dayanıyordu. Amsterdam kriterleri, iyi bir özgüllüğe rağmen duyarlılıktan yoksundu ve kriterleri genişleten ve LS için tanınması gereken hastaları belirleyen Bethesda Kriterleri olarak revizyonlarına yol açtı (**Bkz. Tablo 1**) (35).

Kromojenle birleştirilmiş spesifik antikolar kullanılarak, parafine gömülmüş dokulardaki spesifik protein hücre markerlarının tespit edilmesi ilkesine dayanan tanı yöntemine immunohistokimya (İHK) denir. İHK çalışmaları LS'de tarama testi olarak kullanıma girmiştir. MMR protein ekspresyonlarında kayıp ve MSI fenotip, immun boyanmanın olmaması ile gösterilir. Germ line mutasyon net olarak gösterilemese de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 protein ekspresyonlarının kaybının gösterilmesi, MSI yüksek tümörlerin tespit edilmesinde %92 sensitivite bildirilmiştir (36).

Tablo 1: Amsterdam II Kriterleri ve Bethesda Kriterleri (35)

Amsterdam II Kriterleri (Tüm kriterler mevcut olmalıdır) (iyi özgülük ancak zayıf duyarlılık)	Bethesda Kriterleri (En az bir kriter olmalıdır) (düşük özgülük ancak iyi duyarlılık)
<ul style="list-style-type: none">• HNPKK dar spektrum kanserli en az üç aile üyesi*• Bu üçünden en az biri birinci derece akraba olmalıdır• En az iki neslin katılımı• 50 yaşından önce en az bir kanser• FAP öyküsü yok	<ul style="list-style-type: none">• 50 yaşından önce KRK• İkinci senkron KRK veya metakron KRK (yaştan bağımsız olarak)• HNPKK' nin geniş spektrumundan ikinci kanser (yaştan bağımsız olarak)• < 60 yaşında MSİ gösteren patolojik bulgular• 50 yaşından önce, geniş HNPKK spektrumundan bir kanser ile başvuran en az bir birinci derece akrabası olan KRK**• En az iki, birinci derece akraba ile geniş HNPKK spektrumundan bir kanserle başvuran KRK (yaştan bağımsız)

***Dar spektrum LS kanserleri:** KRK, endometriyal kanser, idrar yolu kanseri (üreter ve mesane) ve ince bağırsak kanserleri

** **Geniş spektrum LS kanserleri:** Over tümörleri, glioblastoma, kutanöz tümörler (keratoakantomlar ve sebace tümörler), safra kanalları, mide ve pankreas tümörleri

MSİ, onkogenlerin aktivasyonuna ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açarak hızlanmış bir karsinogenezis başlatır. Sporadik KRK ile karşılaştırıldığında, LS ile ilişkili KRK vakaları şu özelliklerle karakterize edilir: Erken yaş (ortalama 20 yaş daha genç), sağ kolonda lokalizasyon; tanı anında daha az lokal ileri evreye sahip bir evre; daha az uzak metastaz, kötü diferansiyasyon, müsinöz bileşen, güçlü T hücre infiltrasyonu gibi histolojik özellikler; cerrahi rezeksiyondan sonra daha iyi sağkalım, ancak kemotepötiklere (5-FU) daha az duyarlılık (32,35).

LS'li hastalar, erken yaşlarda kolorektal ve ekstrakolonik kanser gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle bu hastalara akrabalarına yıllık öykü, fizik muayene, görüntüleme ve tarama tetkikleri önerilmektedir (**Bkz. Tablo2**) (37).

Tablo 2: LS' de tarama önerileri

Muayene ve tetkikler	Öneri
Kolonoskopi	20-25 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir ya da ailede 25 yaştan daha küçük yaşta KRK tanısı alan varsa; 5 yaş daha genç yaşta başlayarak her 1-2 yılda bir
Pelvik muayene, Endometrial örnekleme ve Transvajinal ultrason	30-35 yaşından itibaren her yıl
İdrar tahlili ve Üriner Sistem Ultrasonu	30-35 yaşından itibaren her yıl

LS hastalarının kolorektal kanser tanısı alması ya da hastada endoskopik yöntemle rezeke edilemeyen şüpheli polip bulunması durumunda uygulanması gereken standart tedavi; ileorektal anastomozlu kolektomi ve 1-2 yılda bir esnek sigmoidoskopi ile rektum kanseri taramasıdır. Yaşlı hastalarda hemikolektomi, ameliyat sonrası iyileşmeyi ve yaşam kalitesini iyileştirmek için düşünülebilir. Rektal kanser, LS hastalarının %20 kadarında görülür ve tipik olarak neoadjuvan tedavi, proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz gerektirir (37,38).

3. AMAÇ

Çalışmamızda Ocak 2014 ve Temmuz 2021 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde KRK nedeniyle opere edilen 50 yaş altındaki hastaların demografik, patolojik ve klinik özelliklerini değerlendirmek, hastaların İHK sonuçlarına göre MMR durumlarını tanımlamak, MMR sonucuna göre MSI olan ve MSS olan hastaların verilerini karşılaştırmak, genetik testlere başvuru yapan ve LS teşhisi alan hastaları tespit etmek ve ayrıca hastaların gelişebilecek nüks kolorektal kanser ya da yeni ortaya çıkabilecek ekstrakolonik tümörler açısından bilgilendirilmesini ve bu hastalar ve yakınlarının tarama programlarına dâhil edilmesini sağlamak için yapılacak olan çalışmalara zemin oluşturmak amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, kliniğimizde, Ocak 2014 – Temmuz 2021 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversite'si Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde ameliyat olan 50 yaş ve altındaki kolorektal kanser tanılı 131 hasta incelendi.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri:

Genel cerrahi kliniğinde ameliyat edilen, ameliyat materyali patoloji kliniğinde incelenen kolorektal kanserli hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil olmama kriterleri:

50 yaş üzeri kolon kanseri hastalar

Bu çalışmada, hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), klinik ve patolojik özellikleri, aile öyküleri, İHK boyama sonuçları ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerini sağlayan 131 hasta çalışmaya dâhil edildi. 2014 – 2021 yılları arasında İHK boyama çalışması bulunmayan hastalar tespit edildi. Etik kurul onayı alınmasının ardından İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivi açılarak daha önce İHK boyama yapılmayan patoloji preparatların İHK boyaması yapıp, sonuçları değerlendirildi. İHK sonuçlarına göre MMR genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) mutasyon saptanan MSI olan hastalar ile Mikrosatellit Stabil olan hastaların, demografik verileri, tümör yerleşim yeri, tümörün patolojik türü, tümör çapı, multiple tümör olma durumu, tümör diferansiyasyonu, PNI ve LVI durumu, nüks, survey, lenf nodu tutulumu, operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu oranı, metastaz durumu, hastalığın evresi karşılaştırıldı. Ayrıca genetik kliniğine başvuran hastaların Next-Generation Sequencing (NGS) sonuçları değerlendirilerek Lynch Sendromu kesin tanısı alan hastalar incelendi.

4.1. İmmuno Histokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Çalışmamızdaki olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kesitleri tekrar değerlendirilmek üzere lam ve parafin blokları çıkarıldı. Tümü ışık mikroskopunda incelendi. Parafin bloklar immünohistokimyasal inceleme için yeterli doku içerip içermediğine göre kontrol edildi. Parafin bloklar MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ile boyanmak üzere seçildi. Seçilen parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler poly-l-lysinli lamlara alındıktan sonra etüvde yaklaşık 80 °C’de 25 dakika bekletildi. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dâhil olmak üzere tüm boyama süreci tam otomatik İHK boyama cihazı ile gerçekleştirildi. İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3’ – diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (ultraView™ Universal DAB Detection Kit) ile tam otomatik İHK boyama cihazı (Ventana BenchMark XT) kullanıldı. Primer antikorlar otomatik olarak damlatılarak 37 dakika inkübe edildi. Zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları manüel yapılarak işlem sonlandırıldı. İHK incelemede Ventana anti-MSH2 (G219-1129), Ventana anti-MSH6 (SP93), Ventana anti-PMS2 (A16-4) ve Ventana anti-MLH1 (M1) primer antikorları kullanıldı. Pozitif internal kontrol olarak dört antikor için de normal kolon mukozası ve doku içi lenfositler; negatif kontrol olarak da iskelet kası kullanıldı. Değerlendirme sırasında her antikor için nükleer boyanma pozitif boyanma olarak kabul edildi. Tümörlerde nükleer boyanma görülmemesi “Mismatch Repair Gen” proteinlerinde “kayıp” olarak değerlendirdi.

4.2.Next-Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme)

Genetik kliniğinde hastalardan alınan kan numunelerinde PIK3CA, GREM1, CDKN2A, MSH6, MRE11A, STK11, GEN1, RAD51D, SMARCA4, BRIP1, TP53, POLE, BRCA1, PRSS1, SDHB, SDHC, PMS2, FAM175A, SMAD4, GALNT12, BRCA2, CDK4, PTEN, BLM, RAD51B, RET, ATM, CHEK2, CTNNA1, PALB2, BARD1, AXIN2, RINT1, XRCC2, MET, NTHL1, AIP, NBN, RAD50, ATR, BMPR1A, BUB1B, VHL, SDHD, MLH1, PTCH1, RAD51C, EPCAM, MSH2, BAP1, CDH1, HOXB13, MEN1, GPC3, FANCC, POLD1, MUTYH, APC, FLCN,

PALLD ve PMS1 genlerinin tüm exonik bölgeleri ve exon-intron kavşaklarının yeni nesil dizileme(YND) yöntemi ile sekanslaması yapılmıştır. Bu çalışma temel olarak örnek izolasyonu, kütüphanelerin hazırlanması, sekanslama ve biyoinformatik analiz aşamalarını kapsamaktadır. Örnek izolasyonu aşamasında vakalardan alınan tam kan EZ1 DSP DNA Blood Kit, Qiagen ile izole edilerek DNA eldesi sağlanmıştır. Ardından elde edilen DNA'ların konsantrasyon optimizasyonu Qubit™ dsDNA HS, Thermo kit ile Qubit™ 3 Fluorometer cihazı kullanılarak yapılmıştır. DNA optimizasyonu sağlanan örnekler ile kütüphane hazırlık aşamasına geçilmiştir. Kütüphane hazırlığı için QIAseq Custom DNA Human Herediter Kanser Panel, Qiagen(333525) kullanılmıştır. Kütüphane hazırlık aşaması için sırası ile DNA örnekleri fragmente edilmiş ve özgün DNA molekülünün takibini sağlamak ve hassasiyeti yüksek bir deteksiyon sağlamak için moleküler barkodlar ile DNA kütüphanesi işaretlenmiştir. Ardından hedeflenen genlere özgü hedef bölgeler çoğaltılmış ve ihtiyaç duyulmayan DNA fragmentlerinden temizlenmiştir. Sonrasında bu bölgelerin çoğaltma işlemleri gerçekleştirilerek kütüphane hazırlığı tamamlanmıştır. Hazırlanan kütüphanelerin konsantrasyon optimizasyonu Qiaseq Quant Assay Kit, Qiagen ile yapılarak kütüphaneler birleştirilmiş ve megapool oluşturulmuştur. Sekansa hazırlanan kütüphaneler MiSeq Sistem, Illumina yeni nesil dizileme platformunun önerilerine göre cihaza yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Dizileme işlemi ardından cihazdan alınan fastq dataları Qiagen Clinical Insight-Analyse Universal ile dizi okumaları oluşturulmuş, adaptor dizileri kesilerek uzaklaştırılmış, filtrelenmiş ve düşük okumaya sahip dizi okumaları uzaklaştırılmıştır. Analizin devamında varyantların incelenmesi, mutasyonların belirlenmesi ve klinik değerlendirilmesi için <Qiagen Clinical Insight-Interpret> programı kullanılmıştır

4.3.İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için n, %, sürekli yapıdaki değişkenler için verilerin normallik varsayımı incelenerek medyan (M), çeyrekler arası uzaklık değerleri (IQR) ile sunulmuştur. Sürekli yapıda değişkenlerin dağılım varsayımlarının incelenmesinde Shapiro Wilk

test kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin IHC sonuçlarına göre MMR grupları arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher exact ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel önemlilik düzeyi olarak belirlenmiştir.

4.4. Etik Kurul Onayı

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu Başkanlığı'nın, 21/10/2021 tarihli ve 0446 Karar no'lu onayı ile bu çalışmaya başlanılmıştır. (Ekler bölümüne etik kurul resmi onayı eklenmiştir.)

5. BULGULAR

Çalışmada 70 (%53,4) erkek, 61 (%46,6) kadın olmak üzere 131 hasta yer almaktadır. Hastaların medyan yaşı 44 (10) olmakla birlikte 21-30 yaş aralığında 5 (%3,8), 31-40 yaş aralığında 43 (%32,8) ve 41-50 yaş aralığında 83 (%63,4) hasta yer almaktadır.

Tablo 3: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler-1

Değişkenler	İstatistikler
Yaş, (yıl)	
M(IQR)	44 (10)
Yaş, n(%)	
21-30	5 (3,8)
31-40	43 (32,8)
41-50	83 (63,4)
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	70 (53,4)
Kadın	61 (46,6)
Ex n(%)	33 (25,2)
Yaşıyor n(%)	98 (74,8)

Survey, (ay)	
M(IQR)	44,5 (44,7)
Tümör sayısı	
M(IQR)	1 (0)
Tümör çapı	
M(IQR)	5 (2,5)
Multiple kolorektal tümör, n(%)	
Yok	127 (96,9)
Var	4 (3,1)
Tümör yeri; sağ kolon & transvers kolon, n(%)	
Yok	81 (60,0)
Var	54 (40,0)
Tümör yeri; sol kolon & sigmoid kolon, n(%)	
Yok	90 (66,6)
Var	45 (33,3)
Tümör yeri; rektosigmoid & rektum n(%)	
Yok	99 (73,3)
Var	36 (26,6)

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık

Çalışmaya dâhil edilen hastaların post operatif takiplerinde 33 hastanın ex olduğu, 98 hastanın hayatta olduğu görülmüştür. Medyan surveyin 44,5 ay olduğu saptanmıştır.

Hastaların medyan tümör çapı 5 cm'dir. 4 hastada senkron kolorektal tümör saptanmıştır. 131 hastada toplam 135 KRK mevcuttur. Hastalarda; 54 sağ kolon & transvers kolon yerleşimli, 45 sol kolon & sigmoid kolon yerleşimli, 36 rektosigmoid & rektum yerleşimli KRK saptanmıştır.

Grafik 1: Tümör lokalizasyonu dağılım grafiği



Tablo 4: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler -2

Değişkenler	İstatistikler
Diferansiyasyon derecesi, n(%)	
İyi & Orta	106 (81,5)
Kötü	24 (18,5)
Tümörde adenokarsinom komponenti n(%)	
Yok	6 (4,6)
Var	125 (95,4)
Tümörde müsinöz karsinom komponenti, n(%)	
Yok	92 (70,2)
Var	39 (29,8)
Tümörde taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti, n(%)	
Yok	122 (93,1)
Var	9 (6,9)
LVI, n(%)	
Yok	73 (55,7)
Var	58 (44,3)

PNİ, n(%)	
Yok	90 (68,7)
Var	41 (31,3)
Nüks¹, n(%)	
Yok	103 (78,6)
Var	28 (21,4)
2nd Tümör, n(%)	
Yok	120 (91,6)
Var	11 (8,4)
Aile özellik, n(%)	
Yok	44 (52,4)
Var	40 (47,6)

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık ¹: post operatif metastaz saptanan hastalar nüks kabul edilmiştir.

Patoloji raporunda diferansiyasyon durumu belirlenen hastalardan; İyi & orta diferansiyasyon saptanan hasta sayısı 106, kötü diferansiyasyonu bulunan hastaların sayısı 24'tür. Tümörlerin 112'sinin histopatoloji sonucu adenokarsinom, 16'sının müsinöz karsinom, 3'ünün taşlı yüzük hücreli karsinom, 2'sinin ise mikst adenonöroendokrin tümör şeklinde saptanmıştır. 125 tümörde adenokanser komponenti, 39 tümörde müsinöz kanser komponenti, 9 tümörde taşlı yüzük hücreli kanser komponenti, 1 tümörde de medüller kanser komponenti saptanmıştır.

Hastaların 58'inde lenfovasküler invazyon (LVİ) saptanırken, 73 hastada görülmemiştir. Perinöral İnvazyon (PNİ) saptanan hasta sayısı 41, PNİ olmayan hasta sayısı ise 90'dır. 28 hastada postoperatif dönemde tümör nüksü ya da yeni gelişen metastaz saptanmıştır. 11 hastada başka bir primer tümör olduğu bulunmuştur. Anamnez verilerinden hastaların 40'ının aile öyküsünde kolon ya da ekstrakolonik kanser hastalığı olduğu görülmüştür. 44 hastada ise aile de anlamlı özellik saptanmamıştır.

Tablo 5: Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler-3

Değişkenler	İstatistikler
Lenf Nodu Tutulumu, n(%)	
Yok	73 (56,5)
Var	58 (43,5)
T, n(%)	
T1	1 (0,8)
T2	9 (6,9)
T3	81 (61,8)
T4a ve T4b	40 (30,5)
N, n(%)	
N0	64 (48,9)
N1a, N1b ve N1c	40 (30,5)
N2a ve N2b	27 (20,6)
M, n(%)	
Yok	99 (75,6)
Var	32 (24,4)
Evre, n(%)	
1	8 (6,1)
2	48 (37,4)
3	43 (32,8)
4	32 (23,7)
Pozitif Lenf Nodu Sayısı	
M(IQR)	0 (3)
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	
M(IQR)	20,5 (17)
Pozitif / Çıkarılan Lenf Nodu Oranı	
M(IQR)	0 (0,1)

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık

Hastaların patolojik incelemesinde 58 (%43,5) hastada lenf nodu (LN) tutulumu olduğu, 73 (%56,5) hastada LN metastazının olmadığı saptanmıştır. Tümörlerin 1'i (%0,8) T1, 9'u (%6,9) T2, 81'i (%61,8) T3, 40'ı (%30,5) T4 tümör olarak değerlendirilmiştir.

Tümörlerin N durumu; N0 olan 64 (%48,9), N1 olan 40 (%30,5) N2 olan 27 (%20,6) hasta bulunmuştur. 99 (%75,6) hastada metastaz görülmezken, 32 (%24,4) hastada metastaz saptanmıştır. 8 (%6,1) hasta Evre 1, 48 (%37,4) hasta Evre 2, 43 (%32,8) Evre 3, 32 (%23,7) hasta Evre 4 olarak değerlendirilmiştir.

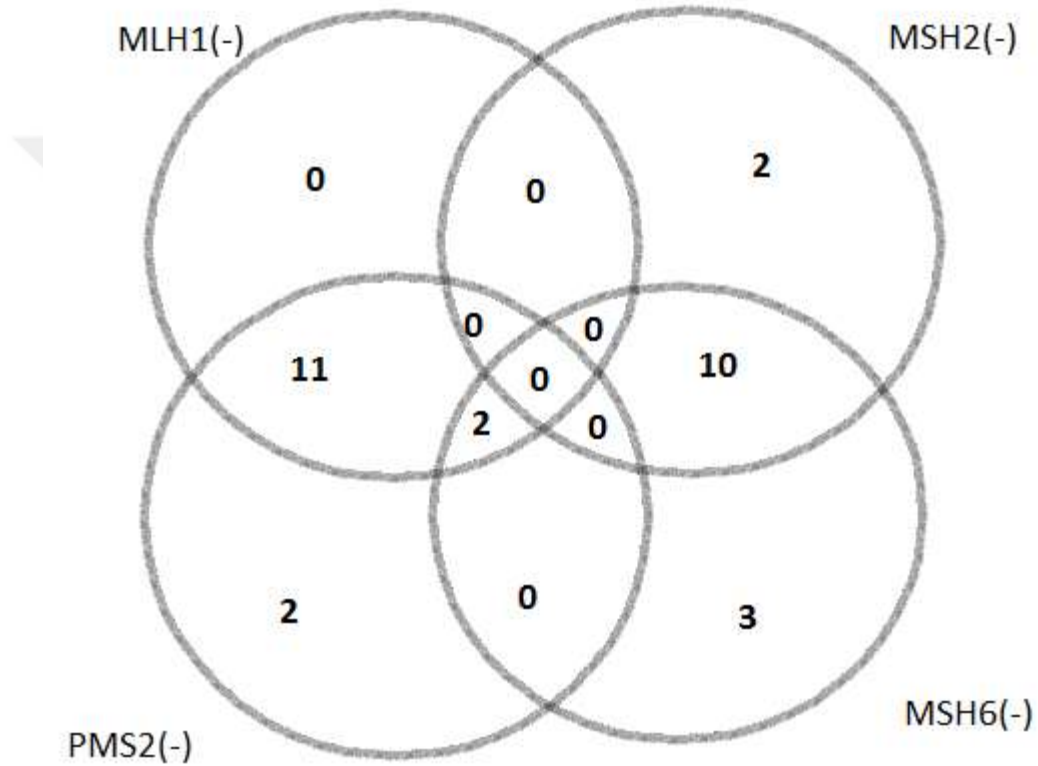
Hastalarda operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı medyan değeri 20,5 bulunmuştur. Çıkarılan metastatik lenf nodu medyan değeri 0 saptanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısının, toplam çıkarılan lenf nodu oranı medyan değeri de 0 bulunmuştur.

Tablo 6: İHK boyama sonuçlarına göre MMR proteinleri durumları

Değişkenler	İstatistikler
MLH1, n(%)	
Ekspresyon kaybı yok	117 (90)
Ekspresyon kaybı var	13 (10)
MSH2, n(%)	
Ekspresyon kaybı yok	118 (90,7)
Ekspresyon kaybı var	12 (9,2)
MSH6, n(%)	
Ekspresyon kaybı yok	115 (88,4)
Ekspresyon kaybı var	15 (11,5)
PMS2, n(%)	
Ekspresyon kaybı yok	115 (88,4)
Ekspresyon kaybı var	15 (11,5)
MMR, n(%)¹	
Ekspresyon kaybı yok	100 (77)
Ekspresyon kaybı var	30 (23)

¹ Dört MMR geninden en az birinde ekspresyon kaybı olanlar

İHK boyama sonuçlarına göre MLH1 ekspresyonu kaybı görülen hasta sayısı 13 (%9,9), MSH2 ekspresyonu kaybı görülen hasta sayısı 12 (%9,1), MSH6 ekspresyonu kaybı görülen hasta sayısı 15 (%11,4), PMS2 ekspresyonu kaybı görülen hasta sayısı 15 (11,4) bulunmuştur. En az 1 MMR proteini ekspresyonu kaybı bulunan hasta sayısı (MSİ olanlar) ise 30 (%22,9) olarak saptanmıştır.



Grafik 2: MMR protein ekspresyonu kayıpları dağılım grafiği

Tek başına MLH1 ekspresyonu kaybı olan hasta görülmemiştir. Tek başına MSH2 ekspresyonu kaybı 2, tek başına PMS2 ekspresyonu kaybı 2 ve tek başına MSH6 ekspresyonu kaybı olan hasta sayısı 3'tür. 11 hastada hem MLH1 hem PMS2 ekspresyonu kaybı saptanmış, 10 hastada ise hem MSH2 hem MSH6 ekspresyonu kaybı saptanmıştır. 2 hastada hem MLH1 hem PMS2 hem MSH6 ekspresyonu kaybı olduğu görülmüştür.

Tablo 7: Microsatellite (MS) durumuna göre klinikopatolojik karşılaştırmalar-1

Değişkenler	Microsatellite		p
	İnstabil (MSİ)	Stabil (MSS)	
Yaş, (yıl) M(IQR)	42 (7)	46 (10)	0,035*
Yaş, n(%)			
21-30	0 (0)	5 (5)	0,147 ⁺
31-40	14 (46,7)	29 (29)	
41-50	16 (53,3)	66 (66)	
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	21 (70)	48 (48)	0,034⁺⁺
Kadın	9 (30)	52 (52)	
Vefat durumu, n(%)			
Ex	2 (6,7)	31 (31)	0,007⁺⁺
Yaşıyor	28 (93,3)	69 (69)	
Survey, (ay) M(IQR)	52 (42,5)	38 (45)	0,020*
Tümör sayısı M(IQR)	1 (0)	1(0)	0,196*
Tümör çapı M(IQR)	5,2 (2,5)	4,5 (2,5)	0,150*
Multiple tümör, n(%)			
Yok	28 (93,3)	98 (98)	0,228 ⁺⁺⁺
Var	2 (6,7)	2 (2)	
Tümör yeri sağ kolon & transvers kolon, n(%)			
Yok	10 (31,2)	71 (69,6)	<0,001⁺⁺
Var	22 (68,7)	31 (30,3)	
Tümör yeri sol kolon & sigmoid kolon, n(%)			
Yok	25 (78,1)	64 (62,7)	0,108 ⁺⁺
Var	7 (21,8)	38 (37,2)	
Tümör yeri rektosigmoid kolon & rektum, n(%)			
Yok	29 (90,6)	69 (67,6)	0,011⁺⁺
Var	3 (9,3)	33 (29,4)	

*Mann-Whitney U testi, ⁺Fisher Freeman Halton testi, ⁺⁺Pearson ki-kare testi;

⁺⁺⁺Fisher exact test

MSİ olan hastaların medyan yaşı 42, MSS olan hastaların medyan yaşı 46 olarak bulunmuştur. MSİ olan hastaların kanser tanısı alma yaşı MSS olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür (p=0,035).

Yaş kategorileri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

MSİ olan 30 hastanın 21 'i erkek, 9'u kadındır. MSİ durumu erkek (%70) hastalarda, kadın (%30) hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p=0,034).

MSİ grubundaki 30 hastanın 2'si (%6,7) vefat etmişken, 28'i (%93,3) hayattadır. MSS olan hastaların 31 (%31)'i vefat etmişken 69 (%69)'u halen hayattadır.

MSİ olan hastaların medyan surveyi 52 ay iken, MSS olan hastaların medyan surveyi 38 ay olarak görülmüştür. Survey, MSİ olan hastalarda istatistiksel açıdan daha uzun bulunmuştur (p=0,020).

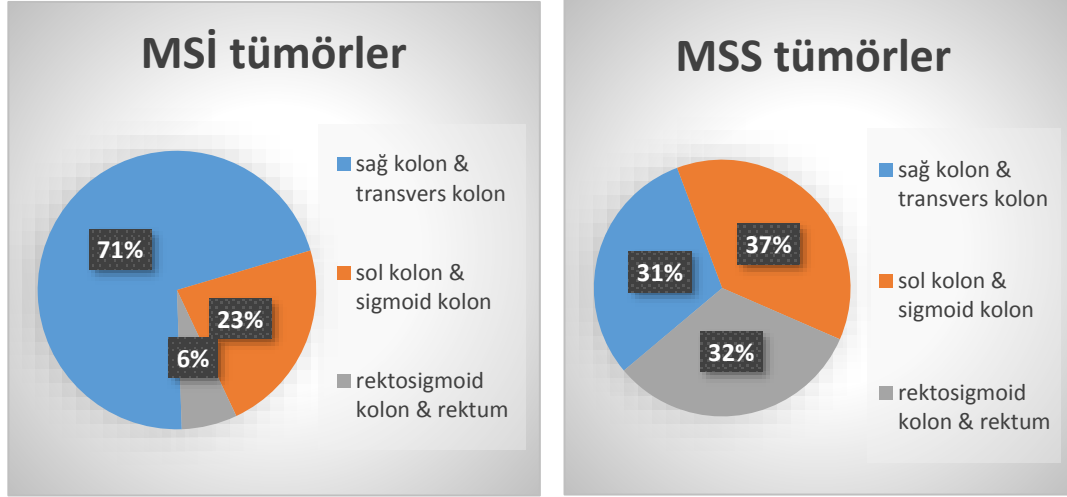
Tümör sayısı, tümör çapı, multiple tümör olma durumu ile MSİ görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İHK sonuçlarına göre MSİ olan 30 hastada bulunan 32 tümörün (2 hastada senkron KRK mevcut) 22'sinin (%68,7) sağ kolon ve transvers kolon yerleşimli, 7'sinin (%21,8) sol kolon ve sigmoid kolon yerleşimli, 3'ünün (%9,3) rektosigmoid bileşke ve rektum yerleşimli olduğu görülmüştür. MSS olan 100 hastadaki 102 tümörün 31'inin (%30,3) sağ kolon ve transvers kolon yerleşimli, 38'i (%37,2) sol kolon ve sigmoid kolon yerleşimli, 33'ünün (%29,4) rektosigmoid bileşke ve rektum yerleşimli olduğu görülmüştür.

MSİ olan hastalarda MSS olan hastalara göre sağ kolon & transvers kolonda tümör görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Sol kolon & sigmoid kolon grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

MSİ grubunda rektosigmoid kolon & rektumda tümör istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük düzeyde görülmüştür (p=0,011).



Grafik 3: MSİ ve MSS olan tümörlerin lokalizasyon dağılımı

Tablo 8: Microsatellite (MS) durumuna göre klinikopatolojik karşılaştırmalar-2

Değişkenler	Microsatellite		p
	İnstabil (MSİ)	Stabil (MSS)	
Diferansiyasyon, n(%)			
İyi & Orta	21 (70)	84 (84,8)	0,067 ⁺⁺
Kötü	9 (30)	15 (15,2)	
Adeno Komponenti, n(%)			
Yok	3 (10)	3 (3)	0,135 ⁺⁺⁺
Var	27 (90)	97 (97)	
Müsinöz Komponent, n(%)			
Yok	15 (50)	77 (77)	0,004⁺⁺
Var	15 (50)	23 (23)	
Taşlı Yüzük Hücreli Komponent, n(%)			
Yok	28 (93,3)	93 (93)	1,000 ⁺⁺⁺
Var	2 (6,7)	7 (7)	
Lenf Nodu Metastazı, n(%)			
Yok	22 (73,3)	51 (51)	0,031⁺⁺
Var	8 (26,7)	49 (49)	
Pozitif Lenf Nodu Sayısı			
M(IQR)	0 (1)	0 (3)	0,031[*]

Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı			
M(IQR)	24,5 (18)	19 (14,7)	0,207*
Pozitif / Çıkarılan Lenf Nodu Oranı			
M(IQR)	0 (0)	0 (0,2)	0,016*

*Mann-Whitney U testi, +Fisher Freeman Halton testi, ++Pearson ki-kare testi; +++Fisher exact test

Kötü diferansiye tümörler MSİ grubunda daha sık görülürken, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Histolojik incelemede tümörlerin adeno komponenti ya da taşlı yüzük hücreli komponenti içermesi yönüyle MSİ olanlar ve MSS olanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tümörlerde müsinöz komponent bulundurma oranı MSİ olan hastalarda %50 iken, MSS olan hastalarda %23'tür. Müsinöz kanser komponenti MSİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür (p=0,004).

MSİ olan hasta grubunda LN metastazı oranı %26,7 iken MSS grubunda %49'dur. MSİ hasta grubunda, LN metastazı saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0,031).

Ameliyatta çıkarılan lenf nodu sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Ayrıca çıkarılan pozitif lenf nodu sayısı ve pozitif/çıkarılan lenf nodu oranına ait çeyreklikler arası uzaklık değeri MSİ gurubunda MSS grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktür (p=0,016).

Tablo 9: Microsatellite (MS) durumuna göre klinikopatolojik karşılaştırmalar-3

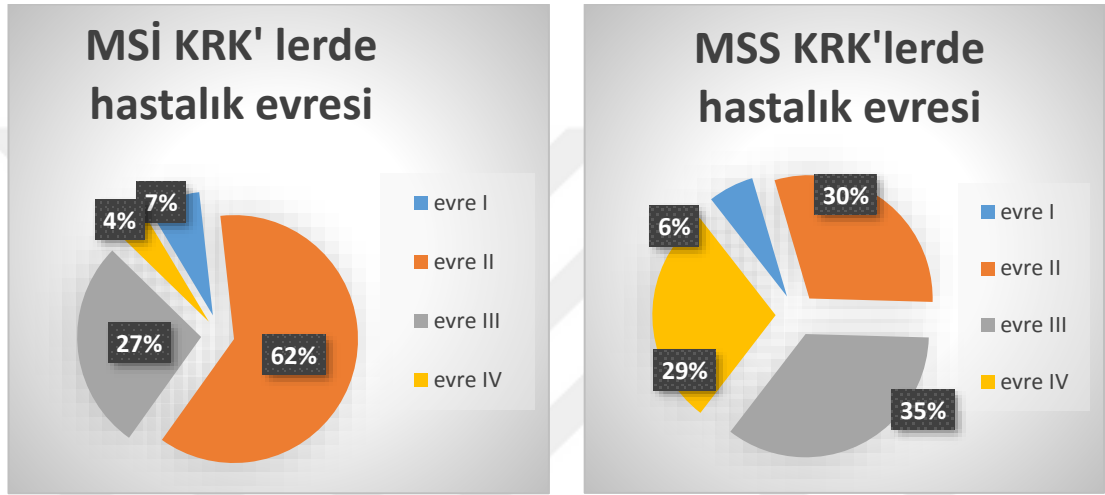
Değişkenler	Microsatellit		P
	İnstabil (MSi)	Stabil (MSS)	
T, n(%)			
T1	0 (0)	1 (1)	
T2	2 (6,7)	7 (7)	-
T3	21 (70)	60 (60)	
T4a ve T4b	7 (23,3)	32 (32)	

N, n(%)			
N0	21 (70)	42 (42)	-
N1a, N1b ve N1c	6 (20)	34 (34)	
N2a ve N2b	3 (10)	24 (24)	
Metastaz, n(%)			
Yok	28 (93,3)	70 (70)	0,009⁺⁺
Var	2 (6,7)	30 (30)	
Evre, n(%)			
1	2 (6,7) ^a	6 (6) ^a	
2	18 (60) ^a	30 (30) ^b	0,012⁺⁺
3	8 (26,7) ^a	35 (35) ^a	
4	2 (6,7) ^a	29 (29) ^b	
LVI, n(%)			
Yok	20 (66,7)	52 (52)	0,156 ⁺⁺
Var	10 (33,3)	48 (48)	
PNİ, n(%)			
Yok	24 (80)	65 (65)	0,121 ⁺⁺
Var	6 (20)	35 (35)	
Nüks, n(%)			
Yok	26 (86,7)	76 (76)	0,213 ⁺⁺
Var	4 (13,3)	24 (24)	
2nd Tümör, n(%)			
Yok	23 (76,7)	96 (96)	0,003⁺⁺⁺
Var	7 (23,3)	4 (4)	
Aile öyküsü, n(%)			
Yok	9 (37,5)	34 (57,6)	0,096 ⁺⁺
Var	15 (62,5)	25 (42,4)	
NGS Durumu, n(%)			
Mutasyon var	13 (76,5)	1 (2,9)	<0,001⁺⁺⁺
Mutasyon yok	4 (23,5)	33 (97,1)	

*Mann-Whitney U testi, ⁺⁺Pearson ki-kare testi; ⁺⁺⁺Fisher exact test; a ve b üst indisleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

MSİ olan hastalarda metastaz görülme oranı %6,7, MSS olan hastalardaki metastaz oranı %30 bulunmuştur. Metastaz ihtimali MSİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdır (p=0,009).

Her 2 grupta kolon kanseri hastalarının opere edildikleri andaki kanser evresi karşılaştırıldığında, evre 2 hastalık MSİ grubunda, evre 4 hastalık, MSS grubunda daha yüksek oranda görülmüştür (p=0,012).



Grafik 4: MSİ ve MSS olan KKK'lerde hastalık evresi dağılım grafiği

LVI, PNI ve nüks oranları karşılaştırıldığında her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

KRK haricinde, ikinci bir primer kanser görülme durumu karşılaştırıldığında; MSİ grubunda (%23,3), MSS grubuna (%4) göre anlamlı olarak daha çok bulunmuştur (p=0,003).

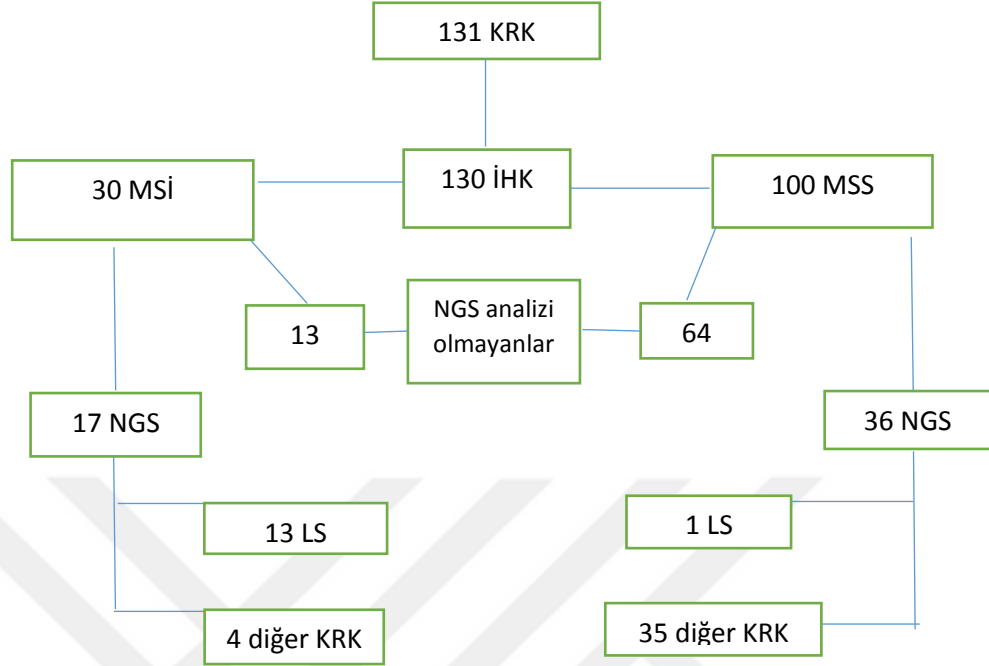
MSİ grubunda 24 hastanın aile öyküsü bilgilerine ulaşılmış 15 (%62,5) hastada pozitif bulunmuştur. MSS grubunda 59 hastadan 25'inde (%42,4) aile öyküsü pozitif bulunmuştur. Gruplar arasında aile öyküsü olması durumuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 10: NGS analizi sonuçları

Değişkenler	İstatistikler
MLH1, n(%)	
Mutasyon var	4 (7,5)
Mutasyon yok	49 (92,5)
MSH2, n(%)	
Mutasyon var	8 (15,1)
Mutasyon yok	45 (84,9)
MSH6, n(%)	
Mutasyon var	2 (4,2)
Mutasyon yok	46 (95,8)
PMS2, n(%)	
Mutasyon var	2 (4,2)
Mutasyon yok	46 (95,8)
NGS n(%)	
Mutasyon var	14 (26,4)
Mutasyon yok	39 (73,5)

Genetik Kliniğine başvurusu üzerine Next-Generation Sequencing (NGS) yapılan 53 hastanın; 4'ünde (%7,5) MLH1 mutasyonu, 8'inde (%15,1) MSH2 mutasyonu, 2'sinde (%4,2) MSH6 mutasyonu ve 2'sinde (%4,2) PMS2 mutasyonu saptanmıştır. 4 MMR proteininden herhangi birinin kodlandığı genlerden en az birinde mutasyon saptanan ve Lynch Sendromu tanısı alan hasta sayısı 14 (%26,4) olarak bulunmuştur. Ayrıca yapılan genetik testlerde 2 hastada FAP saptanmıştır.

Tablo 11: Genel tablo



Çalışmayı yaptığımız merkezimizde 53 hastanın genetik kliniğine başvurduğunu ve bu hastalara ve multigen testi yapıldığını gördük. İHK sonucuna göre MSİ olan 30 hastanın 17'sine test uygulanmış ve 13 hasta NGS analizine göre LS tanısı almıştır. İHK sonucuna göre MSS olarak kabul ettiğimiz 100 hastanın 36'sına NGS analizi yapılmış ve 1 hasta LS tanısı almıştır. 78 hastanın genetik danışmanlık için hiç başvurmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 12: LS hastaları, detaylı bilgiler

ol-gu-lar	cin-si-yet	y a ş	tm ye ri*	İHC-MMR	NGS	ex-on	mutasyon	öykü	aile öyküsü
1	K	36	1	MSH2/ MSH6	MSH2	13	c.2074G>A p.P316L	KRK	Ailede çok sayıda KRK ve mide ca
2	E	43	1	MLH1/ PMS2	MLH1	15	c.1676T>G p.L559R	KRK	Anne ve dayısı KRK

3	K	38	1	MSH2/ MSH6	MSH2	12	c.1861C>T p.Arg621Ter	KRK, EK	Ailede KRK ve EK
4	E	46	1 ve 1	MSH2/ MSH6	MSH2	12	c.1799C>T p.A600V	Senkron KRK, üreter ca	Baba KRK, anne EK
5	E	46	1	0	MSH6	4	c.2194C>T p.R732*	KRK	Baba kanser? Anneanne ve 3 teyzesi meme ca
6	E	42	1	MSH2/ MSH6	MSH2	1	c.70C>T p.Gln24Ter	KRK	0
7	K	45	2	MSH2/ MSH6	MSH2	12	c.1861C>T p.Arg621Ter	KRK	Ablası, abisi, abisinin çocuğu KRK
8	E	39	1	PMS2	PMS2	3	c.182delA p.Y61fs*15	KRK	Dayısı KRK
9	E	40	2	MLH1/ PMS2	MLH1	spli ce site	c.1990-1G>C	KRK	Babası, erkek kardeşi KRK, kız kardeşi Bb ca**
10	E	40	1	MLH1/ PMS2	MLH1	İnt- ron 17	c.1990-1G>C	KRK	Babası, erkek kardeşi KRK, kız kardeşi Bb ca
11	E	34	2	MSH2/ MSH6	MSH2	5	c.942G>A p.Q314Q	KRK, BCC	Babası ve amcası KRK
12	E	44	2	MSH2	MSH2	12	C.1927G>T p.E643*	KRK	Babası ve amcası mide ca
13	E	43	1	MSH2	MSH6	4	c.660A>C p.E220D	KRK, ib ca**	Babası, amcası ve halası KRK
14	E	37	1	MSH2/ MSH6	MSH2	2	c.352dupT p.Y118fs*5	KRK	0

* tm yeri=tümör yeri sütunu; 1=sağ kolon & transvers kolon, 2= sol kolon & sigmoid kolon, EK: Endometriyum Kanseri, **ib ca: ince bağırsak ca, Bb ca: Böbrek ca

LS teşhisi alan hastaların hiçbirinde uzak metastaz saptanmamıştır. Hastaların 2'sinin ailede kanser öyküsü bulunmadığı görülmüştür.

6. TARTIŞMA

Erken başlangıçlı kolorektal kanser (EBKK) yani 50 yaş altı hastalarda teşhis edilen kolorektal kanser insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır (39,40). ABD' de, ortalama riskli popülasyonda, kolorektal kanser yükünde genel bir azalma görülse de yaş grubunda endişe verici bir gençleşme meydana gelmiştir (23,41). 1950 yılı civarında doğan yetişkinlere karşı 1990 civarında doğan yetişkinlerin, kolon kanseri riskleri 2 katına ve rektum kanseri riskleri 4 katına çıkmıştır. Son yirmi yılda, 20 ila 54 yaş arasındaki yetişkinlerin her yaş grubunda KRK insidansı tutarlı bir şekilde artmıştır (42). ABD'de erkeklerde tüm KRK'lerin %11' ini ve kadınlarda tüm KRK'lerin %10' unu 50 yaş altı hastalar oluşturmaktadır. 50 yaşın altındaki hastalarda en sık görülen ikinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni KRK'dir (43).

EBKK'lerin insidansı ve mortalitesindeki artan eğilimler iyi bilinmektedir. Bu eğilimler, erken başlangıçlı KRK'nin epidemiyolojisi ve özelliklerini aydınlatmanın yanı sıra, erken teşhis ve önleme stratejilerinin belirlenmesine odaklanan yoğun araştırmaları teşvik etmiştir (44). Biz de bu nedenle çalışmamızda 50 yaş ve altında görülen kolorektal kanserleri inceledik.

Erken başlangıçlı KRK için insidans son birkaç on yılda erkeklerde ve kadınlarda benzerdir (44). Bizim çalışmamızda da 70 erkek, 61 kadın hasta ile erkek ve kadın hastalardaki insidans oranımız erkeklerde biraz daha fazladır olmakla birlikte benzerdir.

Proksimal kolon tümörlerinin baskın olduğu yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında, genç hastalarda distal kolon veya rektum primer tümörlerinin daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (45,46). Çalışmamızda 131 hastada görülen toplam 135 tümörün; 54 'ü (%40) proksimal kolon; 81'i (%60) distal kolon veya rektumdan köken almaktadır.

KRK teşhisi konan genç yetişkinlerin, taşlı yüzük hücre histolojisi, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon gibi özelliklere sahip kötü farklılaşmış tümörlere sahip olma olasılığı, KRK' li yaşlı yetişkinlere göre daha fazladır. Bu özelliklerin çoğu, daha agresif tümörler ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (45). Fakat Schellerer ve ark yaptıkları çalışmada genç hastalarda tümörlerin daha agresif olsa da yaşlı hastalara göre prognozlarının daha kötü olmadığını göstermişlerdir (47).

Çalışmamızda tümörlerin histopatolojik incelemesinde 125 tümörde (%95,4) adenokarsinom komponenti, 39 tümörde (%29,8) müsinöz karsinom komponenti, 9 tümörde (%6,9) taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti, 1 tümörde ise medüller karsinom komponenti bulunmaktadır. Kötü histolojik özelliklere bakıldığında; çalışmamıza dâhil edilen hastalardan PNI olan tümör sayısı 41 (%31,3), LVI olan tümör sayısı 58 (%44,3), kötü derece diferansiyasyonu olan tümör sayısı 24 (%18,5) bulunmuştur.

KRK'lerin %10'u genetik nedenlidir (2). 50 yaşın altında ise KRK teşhisi konan hastalardan yaklaşık 5 kişiden 1'i (%20'si) kanserle ilişkili bir germ hattı mutasyonu taşır (48). Pearlman ve ark. yaptığı çalışmada 50 yaş altı KRK'li 450 hastanın 72'sinde (%16) gen mutasyonları olduğu gösterilmiştir (49). Bu grup hastalara klasik bir örnek; MMR genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2'den en az birinin inaktivasyonun yol açtığı MSI durumudur. MSI olan hastalarda başlangıç yaşı, genel olarak ya erken başlangıçlı kalıtsal ya da geç başlangıçlı sporadik vakalar şeklinde iki modlu dağılmıştır (50). LS, MSI'ye neden olan germ hattı mutasyonları sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. LS'ye ait MSI olan tümörler erken başlangıçlı iken; sporadik görülen MSI kaynaklı tümörler geç başlangıçlıdır. Geç yaşlarda görülen sporadik KRK vakalarındaki MSI durumunda, MMR gen ailesinden sadece MLH1 geninde promotör hipermetilasyon söz konusudur. Bu nedenle sporadik MSI kanserleri, hedef mutasyonun MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinden herhangi birinin olabileceği LS kanserlerinden, MLH1 eksikliği görülmesi ile ayrılır (50). Çalışmamızda tek başına MLH1 eksikliği görülen hastamız bulunmamaktadır. Bu durum, 50 yaş altı KRK hasta popülasyonu üzerinde çalışmamız ve MSI olan sporadik KRK vakalarının ileri yaşta ortaya çıkması ile uyumludur.

EBKK'nin yaklaşık %10 ila %20'si, mikrosatellit instabilite ile karakterizedir (45,51). 2014 yılından bu yana, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network ,NCCN), kolorektal karsinomun, MSI için evrensel olarak test edilmesini tavsiye etmektedir (52). Bizim çalışmamızda İHK çalışma ile 130 hastada MSI test edilmiş ve 30 hastada (%22,9) MSI saptanmıştır.

MSİ olan tümörler ve MSS olan tümörler arasında farklı özellikler mevcuttur.

MSİ olan tümörlerde müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom tipi daha sık görülmektedir (53,54). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak müsinöz komponent bulundurma oranı MSİ olan hastalarda, MSS olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür. Taşlı yüzük hücreli tümör görülmesi arasında fark saptanmıştır.

MSİ tümörler proksimal kolonda daha sık olarak görülmektedir (46,54,55). Jenkins ve ark. 60 yaş ve altı 1098 hastayı dahil ettikleri çalışmada tüm hastalarda proksimal kolonda tümör görülme oranı %36 iken, MSİ olan hastaların %74'ünde tümör proksimal kolonda saptanmıştır (56). Bizim çalışmamızda da buna uygun olarak tüm popülasyonda proksimal kolonda tümör görülme oranı %40 iken, MSİ olan hastalarda proksimal kolonda tümör görülme oranı %68,7'dir. Çalışmamızda MSİ olan tümörlerde proksimal kolonda yerleşim oranı, MSS olan tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür.

EBKK'de ileri yaşta ortaya çıkan KRK' ye göre kötü prognostik özelliklerin daha fazla görülmesine karşın, MSİ olan tümörler MSS olan tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir (45,54,57). Zumstein ve ark yaptığı çalışmada LVİ, PNİ, gibi kötü histolojik özelliklerin daha az görülmesiyle, MSİ olan tümörlerin önemli oranda daha düşük hastalık evresinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (55). Bizim çalışmamızda da, LVİ görülme oranı MSİ olan tümörlerde (%33,3), MSS olan tümörlere göre (%48) daha az; PNİ görülme oranı MSİ olan grupta (%20), MSS olan gruba (%35) göre az bulunmuştur; fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. LN metastazı yapma oranı, MSİ grubunda (%26,7), MSS grubuna (%49) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az görülmüştür.

Çalışmamızda her 2 gruptaki KRK' lerin opere edildikleri andaki kanser evresi karşılaştırıldığında, literatüre uygun olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde evre 2 hastalık MSİ grubunda (%60'a - %30) ve evre 4 hastalık MSS grubunda (%29'a - %6,7) daha yüksek oranda görülmüştür (34,56).

Literatürde MSİ olan KRK hastalarında metastazın nadir olduğu belirtilmektedir (58). MSİ' nin metastatik kolorektal kanserde sağkalım üzerindeki etkisi ise belirsizdir (58,59). Çalışmamızda MSİ olan hastalarda metastaz görülme oranı %6,7, MSS olan hastalardaki metastaz oranı %30 bulunmuştur. Literatüre paralel

olarak metastaz ihtimali MSI grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdır. Ayrıca NGS ile LS teşhisi alan 14 hastanın hiçbirinde metastaz saptanmamıştır.

Birden fazla primer kanser görülmesinin altında yatan nedenler hakkında çok az şey bilinmektedir. MSI' nin birden fazla primer kansere neden olabileceği bilinmektedir; fakat Yamashita ve ark yaptığı çalışmada GIS'te birden fazla primer kanser görülmesinin MSS fenotipte daha sık ratlandığı gösterilmiştir (60,61). Bizim çalışmamızda, ikinci bir primer kanser görülme durumu karşılaştırıldığında; MSI grubunda (%23,3) , MSS grubuna (%4) göre anlamlı olarak daha çok bulunmuştur.

Lynch Sendromu (LS), en yaygın görülen kalıtsal KRK sendromudur ve KRK vakalarının %3-5'ini oluşturur (3,45). EBKK'de LS sıklığı daha fazladır. Spesifik olarak, genç hastalarda patojenik germline varyantlarının prevalansı neredeyse iki katına sahiptir ve bu mutasyonların yaklaşık yarısı, Lynch sendromuyla ilişkili DNA MMR genlerindedir. Genel popülasyonda %3 - %5 olan LS, 50 yaş altında %10, 35 yaş altında ise %23 sıklığa ulaşmaktadır (45).

KRK' li tüm hastalar içinde, sürveyansın çok etkili olduğu bilinen LS prevalansını belirlemek önemli bir halk sağlığı sorunudur. KRK olan LS hastalarını belirlemek, hastaların daha sıkı takip programlarına alınmasını sağlayarak, bu hastalarda görülebilecek olan senkron, metakron tümörlerin ya da kolon dışı diğer malignitelerin erken dönemde tespit edilmesini veya önlenmesini sağlayabilir. Ayrıca, LS tanısı alan bu hastaların risk altındaki akrabalarında da gelişebilecek LS ilişkili KRK ve diğer malignitelerin erken dönemde tanı koyulması veya önlenmesini sağlayabilir (3). LS tanısının dışlanması da risk grubundaki bu akrabalarda yoğun gözetim gerekliliğini ortadan kaldırabilir.

LS tanısı genetik testler ile koyulur. Gen mutasyon testlerinin hangi hastalara uygulanacağı konusundaki kriterler net belirlenmemiştir (62,63). Stigliano ve ark. sol taraflı KRK 'si olan ve aile öyküsü olmayan erken başlangıçlı KRK hastalarının, Lynch sendromu için çok düşük risk altında olduklarını belirtmiş ve aile öyküsü ve sol taraflı KRK bölgesi gibi iki basit kriterin, hastaların doku moleküler taramasından geçmesi gerekip gerekmediğini değerlendirmek için bir ön tarama aracı olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (62). Bunun gibi, literatürde klinik pratikte kimlere test yapılması gerektiği konusunda izlenen çeşitli kriterler aranmıştır. Amsterdam kriterleri ve Bethesda kriterleri kişilerin anamnezleri, hasta yaşı ve aile

öyküleri dikkate alınarak uygulanan tarama yöntemleridir; ama genetik analizlerini bu kriterleri karşılayan hastalarla sınırlamak LS vakalarını belirlemede yetersiz kalmaktadır (7,8). Hampel ve ark. KRK ile ilgili yaptıkları çalışmada LS mutasyonu olduğu gösterilmiş olan 23 hastanın 5'inin; aile öyküsü ve hasta yaşı özelliklerine bakıldığında Amsterdam ya da Bethesda kılavuzlarını karşılamadığı saptanmıştır (64,65). Çalışmamızda; hastane veri kayıt sisteminde, hastaların anamnez verileri yeterli olmadığı için bu kriterler net olarak değerlendirilememiştir, fakat LS tanısı alan 2 hastamızda ailede kanser öyküsü olmadığı ve Amsterdam kriterlerini karşılamadığı net olarak görülmüştür.

Kanser ilişkili sendromların teşhisinin konulması; hasta için kanser gelişimini önlemek adına uygun bir gözetim stratejisi, varsa başka organlara ilişkin tutulumlar adına optimal bir sağkalım, uygun tedavi ve risk altındaki akrabalarda ise daha erken kanser taraması ve uygun sürveyans yapılmasını sağlayabilir (66). Son kılavuzlar, klinikopatolojik özellikler veya aile öyküsü ne olursa olsun, kolorektal kanserli tüm hastalar için evrensel LS taramasını şiddetle tavsiye etmektedir (4,55,67). Lynch sendromlu hastaların ve ailelerinin tanımlanması, hayat kurtaran yoğun kanser sürveyansından yararlandıkları için çok önemlidir (3,6,55). Møller ve ark. yaptığı çok merkezli prospektif çalışma ile agresif sürveyans mükemmel sağkalımla sonuçlandığını bildirmişlerdir (68).

Histopatolojik incelemelerde kullanılan immünohistokimyasal yöntemler, LS vakalarının tespit edilmesinde giderek daha çok kullanılmaktadır. MMR proteinleri için İHK kullanılması, mikro uyduların PCR analizi ile karşılaştırılabilir performans özelliklerine sahiptir. Karsinomlarda mikro uydu kararsızlığının belirlenmesinde her iki yöntemin de eşdeğer olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (52).

İHK' nin LS' yi tespit etmek için yüksek hassasiyete sahip olduğu literatürde gösterilmiştir (8,9). Shia ve ark yaptığı çalışmada; MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikorları, germ hattı patojenik varyantı olan bireylerde ortaya çıkan tümörleri tanımlamak için %92 hassasiyet göstermiştir (36).

Mutasyonların yüksek sıklığı ve geniş spektrumu göz önüne alındığında, erken başlangıçlı KRK'si olan tüm hastalar için genetik danışma ve multigen paneli ile test yapılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (48,49,69). Özellikle MSI olan hastaların, LS için genetik danışmanlık ve germ hattı mutasyon

testinden geçmeleri şiddetle tavsiye edilmektedir (70). Ayrıca böylece etkilenen diğer aile üyeleri daha sonra belirlenebilir ve LS ile ilişkili kanserlerin erken tespiti için düzenli gözetim sunulabilir.

Kanser genetiğiyle ilgili bir çalışma, EBKK hastalarında nispeten düşük rutin test oranlarını göstermiştir (41). Jones ve ark. EBKK ile ilgili yaptığı bir çalışmada, çalışmaya dâhil olan 98 EBKK hastasının 34'üne rutin genetik çalışma yapıldığı ve bunların 5'inin kesin LS tanısı, 2'sinin FAP tanısı aldığı gösterilmiştir (41). Bizim çalışmamızda da EBKK olan 131 hastanın 53'ünün, rutin genetik danışmanlık aldığı ve bu hastalara multigen paneli testi yapıldığı görülmüştür. Bu 53 hastanın 14'ünün LS tanısı, 2'sinin FAP tanısı aldığı saptanmıştır. Bu durum bize hastaların genetik testlere yönlendirilmesinin kontrolünün daha iyi sağlanmasının gerektiğini göstermektedir.

8. SONUÇ

Özellikle EBKK' de; kanserin etiolojinde altta yatan genetik bir patolojinin olabileceği, hastaların bu genetik patoloji ile ilişkili diğer hastalıklarının erken teşhisinin sağlanabileceği ve diğer aile üyelerinde ortaya çıkmış ya da çıkabilecek olan hastalıklar için kişilerin sürveyans programlarına dâhil edilmesi gerektiği bilinmelidir.

MSİ tümörler sıklıkla daha genç yaşlarda ve erkeklerde görülür. MSS tümörlere göre sağ kolonda daha çok, rektumda daha az görülür. Müsinöz histoloji MSS tümörlere göre yaygındır. Lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz yapma ihtimali daha düşüktür. Bu nedenle nispeten erken evreli tümörlerdir. İkinci bir primer tümör görülmesi daha olasıdır.

Klinisyenlerin MSİ tümörlerin histolojik ve klinik özelliklerine hâkim olması, potansiyel Lynch Sendromu vakalarında MMR eksikliğinin öneminin ve tanıyı takip etmesi gereken adımların farkında olması gerekir. Ayrıca patologlar ya da genetik bilimciler tarafından ortaya çıkarılan bilgilerin hastaya ulaştırılması çok önemlidir. Bu aşamalarda cerrahlar, onkologlar, patologlar ve genetik bilimcilerin ortak hareket etmesi, hastalar ve diğer aile üyelerinin katılması gereken sürveyans programları ile ilgili standart bir planlama oluşturulması açıkça gerekmektedir.

9.ÖZET

KLİNİĞİMİZDE OPERE EDİLEN 50 YAŞ ALTINDAKİ KOLON KANSERİ HASTALARINDA LYNCH SENDROMU

Giriş

50 yaş altı görülen kolorektal kanser (KRK) insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Erken başlangıçlı KRK' lerde etiyojide genetik faktörlerin rolü genel popülasyona göre daha fazladır. Lynch Sendromu (LS) en sık görülen kalıtsal KRK sendromudur. LS' de DNA mismatch repair (MMR) genlerinde germ hattı mutasyonları mevcuttur. Bu durum mikrosatellit instabilite (MSİ) olarak tanımlanmaktadır. MSİ tanımlanmasında immünohistokimya (İHK) giderek daha çok kullanılmaktadır.

Biz de bu çalışmada, kliniğimizde opere edilen 50 yaş altı KRK hastalarının özelliklerini incelemek, İHK ile MMR durumlarını belirlemek, MSİ olan tümörleri tespit etmek ve MSİ tümörler ile mikrosatellit stabil (MSS) olan tümörlerin klinikopatolojik özelliklerini karşılaştırmayı istedik. Ayrıca merkezimizde multigen testi yapılan ve LS tanısı alan hastaları belirlemeyi ve bu hastaların özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem

Ocak 2014 – Temmuz 2021 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde ameliyat olan 50 yaş ve altındaki KRK tanılı 131 hastanın demografik verileri, klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Bu dönemde ameliyat olup İHK çalışması olmayan 65 hasta tespit edildi. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivi açılarak bu hastalara İHK çalışması yapıldı. Toplam 130 hastanın MMR durumları tespit edildi. MMR sonucuna göre tümörler MSİ olanlar ve MSS olanlar olarak 2 ye ayrıldı. Ardından iki grupta hastaların demografik verileri, tümör yerleşim yeri, tümörün patolojik türü, tümör çapı, senkron tümör olma durumu, tümör diferansiyasyonu, perinodal invazyon (PNİ) ve lenfovasküler invazyon (LVI), lenf nodu (LN) tutulumu, operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı, metastaz durumu ve hastalığın evresi karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmamızda 70 (%53,4) erkek, 61 (%46,6) kadın olmak üzere 131 hasta yer almaktadır. Toplam 130 hastanın İHK sonucu belirlendi. 30 hastada en az 1 MMR geninde ekspresyon kaybı görüldü ve bu hastaların tümörleri MSİ, diğer 100 hastanın tümörü MSS kabul edildi. 2 grup karşılaştırıldığında; MSİ olan hastaların yaşı, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. MSİ olan hastalarda sağ kolon & transvers kolonda tümör görülme oranı daha yüksek, rektosigmoid kolon & rektumda tümör görülme oranı daha düşük bulundu. Tümör çapı, senkron tümör görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Histolojik incelemede, tümörlerin adeno komponenti ya da taşlı yüzük hücreli komponenti içermesi yönüyle 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Müsinöz kanser komponenti MSİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok görülmüştür. LN metastazı ve uzak metastaz saptanma oranı MSİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Her 2 grupta KRK evresi karşılaştırıldığında, evre 2 hastalık MSİ grubunda, evre 4 hastalık MSS grubunda daha yüksek oranda görülmüştür. KRK haricinde, ikinci bir primer kanser görülme durumu; MSİ grubunda, daha çok bulunmuştur. Aile öyküsüne bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmaya dâhil edilen 131 hastanın 53' üne genetik danışmanlık verildiği ve multigen testleri sonucunda 14 tanesinin LS teşhisi aldığı görülmüştür.

Sonuç

Erken başlangıçlı KRK' lerde MSİ tümörler ve LS sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir. MSİ tümörlerin klinik özellikleri iyi bilinmelidir. Tüm hastalara İHK yapılmalı ve şüpheli hastalar mutlaka genetik testlere yönlendirilmelidir. Çalışmamızda MSİ ve MSS olan KRK' ler arasındaki klinik farklar literatüre benzer bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Türkiye'de erken başlangıçlı KRK' lerle ilgili bu konudaki ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal Kanser, Mikrosatellit İnstabilite, Lynch Sendromu

9.SUMMARY

LYNCH SYNDROME IN COLON CANCER PATIENTS UNDER 50 YEARS OLD, OPERATED IN OUR CLINIC

Introduction

The incidence of colorectal cancer (CRC) under 50 years of age is increasing worldwide. The role of genetic factors in the etiology of early-onset CRC is greater than that of the general population. Lynch Syndrome (LS) is the most common hereditary CRC syndrome. There are germline mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes in LS. This condition is defined as microsatellite instability (MSI). Immunohistochemistry (IHC) is increasingly used in the identification of MSI.

In this study, we wanted to examine the characteristics of CRC patients under 50 years of age who were operated on in our clinic, to determine the MMR status by IHC, detect tumors with MSI, and compare the clinicopathological features of MSI tumors and microsatellite stable (MSS) tumors. In addition, we aimed to identify the patients who underwent multigene testing and were diagnosed with LS in our center and to examine the characteristics of these patients.

Method

Between January 2014 and July 2021, 131 patients with a diagnosis of CRC, aged 50 years and younger, who underwent surgery in the General Surgery Clinic of İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital were included the study. Demographic data and clinical and pathological features of these patients were analyzed retrospectively. During this period, 65 patients who had surgery and did not have an IHC study were identified. IHC study was performed on the samples in the Pathology Clinic archive. A total of 130 patients' MMR status was determined. According to the MMR results, the tumors were divided into 2 groups those with MSI and those with MSS. Next; demographic data of patients, tumor location, pathological type of tumor, tumor diameter, synchronous tumor status, tumor differentiation, perinodal invasion (PNI) and lymphovascular invasion (LVI), lymph node (LN) involvement, number of lymph nodes removed during the operation, metastasis status and disease stage were compared.

Results

Our study included 131 patients, 70 (53.4%) male and 61 (46.6%) female. IHC results of a total of 130 patients were determined. Expression loss was observed in at least 1 MMR gene in 30 patients, and tumors of these patients were accepted as MSI, and tumors of the other 100 patients were accepted as MSS. When the 2 groups are compared; The age of patients with MSI was found to be statistically significantly lower. In patients with MSI, the incidence of tumors in the right colon & transverse colon was higher, and the tumor rate in the rectosigmoid colon & rectum was found to be lower. There was no statistically significant difference between tumor diameter and synchronous tumor appearance. In histological examination, no significant difference was found between the two groups in terms of tumors containing adenocancer components or signet ring cell components. The mucinous cancer component was statistically significantly higher in the MSI group. The rate of detection of LN metastases and distant metastases was found to be statistically significantly lower in the MSI group. When the stage of CRC was compared in both groups, stage 2 disease was higher in the MSI group, and stage 4 disease was higher in the MSS group. The presence of a second primary cancer other than CRC; was found more in the MSI group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of family history. It was seen that 53 of the 131 patients included in the study were given genetic counseling and 14 of them were diagnosed with LS as a result of multigene tests.

Conclusion

The frequency of MSI tumors and LS in early-onset CRCs is higher than in the general population. The clinical features of MSI tumors should be well known. Suspicious patients should definitely be referred to genetic tests. In our study, clinical differences between CRCs with MSI and MSS were similar to the literature. As far as we know, our study is the first study on this subject regarding early-onset CRCs in Turkey.

Key words: Colorectal Cancer, Microsatellite Instability, Lynch Syndrome

10. KAYNAKÇA

1. Jemal, A, Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M. J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(4), 225–249.
doi.org/10.3322/caac.20006
2. Yurgelun, M. B, Kulke, M. H., Fuchs, C. S., Allen, B. A., Uno, H., Hornick, J. L., et al. (2017). Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(10), 1086–1095.
doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0012
3. Stoffel, E. Mukherjee, B., Raymond, V. M., Tayob, N., Kastrinos, F., Sparr, J., et al. (2009). Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*, 137(5), 1621–1627.
doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.039
4. Moreira, L. Balaguer, F., Lindor, N., de la Chapelle, A., Hampel, H., Aaltonen, L. A., et al EPICOLON Consortium (2012). Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*, 308(15), 1555–1565. doi.org/10.1001/jama.2012.13088
5. Lynch, H. T. & de la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, 348(10), 919–932.
doi.org/10.1056/NEJMra012242
6. Jasperson, K. W, Tuohy, T. M., Neklason, D. W., & Burt, R. W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2044–2058.
doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.054
7. Dušek, M., Hadravský, L., Černá, K., Stehlík, J., Švajdler, M., Kokošková, B., Dubová, M., et al. (2016). Diagnóza Lynchova syndromu od patologa [Lynch Syndrome - the Pathologist's Diagnosis]. *Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*, 29(3), 180–186.
8. Baudhuin, L. M., Burgart, L. J., Leontovich, O., & Thibodeau, S. N. (2005). Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the

- identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Familial cancer*, 4(3), 255–265. doi.org/10.1007/s10689-004-1447-6
9. Mike, M., & Kano, N. (2013). Reappraisal of the vascular anatomy of the colon and consequences for the definition of surgical resection. *Digestive surgery*, 30(4-6), 383–392. https://doi.org/10.1159/000343156
 10. Kahai, P., Mandiga, P., Wehrle, C. J., & Lobo, S. (2021). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. In StatPearls. StatPearls Publishing.
 11. Srivastava, K. N., Agarwal, A., Roopesh, D., & Prashad, R. (2018). An unusual case of intestinal obstruction due to internal herniation from adhesions between two appendices epiploicae. *Journal of surgical case reports*, 2018(9), rjy239. https://doi.org/10.1093/jscr/rjy239
 12. Bhatia, A., Shatanof, R. A., & Bordoni, B. (2022). Embryology, Gastrointestinal. In StatPearls. StatPearls Publishing.
 13. Skandalakis Cerrahi Anatomi, modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri;2008, 863-865.
 14. Kotobi, H., Tan, V., Lefèvre, J., Duramé, F., Audry, G., & Parc, Y. (2017). Total midgut volvulus in adults with intestinal malrotation. Report of eleven patients. *Journal of visceral surgery*, 154(3), 175–183. doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.06.010
 15. Bruzzi, M., M'harzi, L., Poghosyan, T., Ben Abdallah, I., Papadimitriou, A., Ragot, E., et al. (2020). Arterial vascularization of the right colon with implications for surgery. *Surgical and radiologic anatomy: SRA*, 42(4), 429–435. doi.org/10.1007/s00276-019-02359-9
 16. Maurer C. A. (2004). Colon cancer: resection standards. *Techniques in coloproctology*, 8 Suppl 1, s29–s32. https://doi.org/10.1007/s10151-004-0104-2
 17. Uzunköy, A. Kolorektal Anatomisi. *Turkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics*, 2009. 2(3): p. 1-7.
 18. Shahrestani, J., & M Das, J. (2021). Neuroanatomy, Auerbach Plexus. In StatPearls. StatPearls Publishing.
 19. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins Basic Pathology E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences

20. Cronin, K. A., Lake, A. J., Scott, S., Sherman, R. L., Noone, A. M., Howlader, N., et al. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, 124(13), 2785–2800. doi.org/10.1002/cncr.31551
21. Ahnen, D. J., Wade, S. W., Jones, W. F., Sifri, R., Mendoza Silveiras, J., Greenamyer, J., et al. (2014). The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clinic proceedings*, 89(2), 216–224. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.006
22. Siegel, R. L., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Fedewa, S. A., Butterly, L. F., Anderson, J. C., et al. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(3), 145–164. doi.org/10.3322/caac.21601
23. Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Anderson, W. F., Miller, K. D., Ma, J., Rosenberg, P. S., et al. (2017). Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(8), djw322. doi.org/10.1093/jnci/djw322
24. Kwong, T., Wang, X., Nakatsu, G., Chow, T. C., Tipoe, T., Dai, R., et al. (2018). Association Between Bacteremia From Specific Microbes and Subsequent Diagnosis of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 155(2), 383–390.e8. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.028
25. Abu-Ghazaleh, N., Chua, W. J., & Gopalan, V. (2021). Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 36(1), 75–88. https://doi.org/10.1111/jgh.15042
26. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in Individuals with a Family History of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 May 23];149(6):1438-1445.e1.
27. Awasthi, A., Barbour, J., Beggs, A., Bhandari, P., Blakeway, D., Brookes, M., Brown, J., et al. (2021). Enhanced neoplasia detection in chronic ulcerative colitis: the ENDCaP-C diagnostic accuracy study. *NIHR Journals Library*.

28. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Genereviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; February 5, 2004.
29. Ballinger, A. B, & Anggiansah, C. (2007). Colorectal cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7622), 715–718.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39321.527384.BE>
30. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic Polyps and polyposissyndromes. In: Feldman M, Fiedman LS, Brandt LJ (Eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th Ed. 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006
31. Sekine, S., Mori, T., Ogawa, R., Tanaka, M., Yoshida, H., Taniguchi, H., et al. (2017). Mismatch repair deficiency commonly precedes adenoma formation in Lynch Syndrome-Associated colorectal tumorigenesis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 30(8), 1144–1151. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.39>
32. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. [Updated 2022 May 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>.
33. Lynch, H. T., Smyrk, T., & Lynch, J. F. (1998). Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology*, 55(2), 103–108.
<https://doi.org/10.1159/000011843>
34. De' Angelis, G. L., Bottarelli, L., Azzoni, C., De' Angelis, N., Leandro, G., Di Mario, et al (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta bio-medica:Atenei Parmensis*, 89(9-S), 97–101.
<https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7960>
35. Ladabaum, U., Ford, J. M., Martel, M., & Barkun, A. N. (2015). American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology*, 149(3), 783–813.e20.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.037>
36. Shia J. (2008). Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis

- colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *The Journal of molecular diagnostics:JMD*, 10(4), 293–300.
<https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.080031>
37. Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., Boland, C. R., Burke, C. A., Burt, R. W., et al, & US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2014). Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, 147(2), 502–526.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001>
38. Tiwari, A. K., Roy, H. K., & Lynch, H. T. (2016). Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 109(3), 151–158. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv137>
39. Patel, S. G., Karlitz, J. J., Yen, T., Lieu, C. H., & Boland, C. R. (2022). The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 7(3), 262–274.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00426-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X)
40. Deen, K. I., Silva, H., Deen, R., & Chandrasinghe, P. C. (2016). Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World journal of gastrointestinal oncology*, 8(6), 481–488.
<https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i6.481>
41. Jones, H. G., Radwan, R., Davies, M., Evans, M., Khot, U., Chandrasekaran, T. V., et al. (2015). Clinicopathological characteristics of colorectal cancer presenting under the age of 50. *International journal of colorectal disease*, 30(4), 483–489. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2166-1>
42. Eng, C., Jácome, A. A., Agarwal, R., Hayat, M. H., Byndloss, M. X., Holowatyj, A. N., et al. (2022). A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *The Lancet. Oncology*, 23(3), e116–e128.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00588-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00588-X)
43. Patel, S. G., & Ahnen, D. J. (2018). Colorectal Cancer in the Young. *Current gastroenterology reports*, 20(4), 15. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0618-9>

44. Burnett-Hartman, A. N., Lee, J. K., Demb, J., & Gupta, S. (2021). An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 160(4), 1041–1049. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.068>
45. Stoffel, E. M. & Murphy, C. C. (2020). Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*, 158(2), 341–353. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.055>
46. Acar, T., Acar, N., Kamer, E., Cengiz, F., Tekindal, M. A., Bağ, H., et al (2021). Do tumor localization, microsatellite instability and mismatch repair deficiency have an impact on the prognosis of colorectal cancer?. *Nigerian journal of clinical practice*, 24(12), 1814–1823. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_371_20
47. Schellerer, V. S., Merkel, S., Schumann, S. C., Schlabrakowski, A., Förtsch, T., Schildberg, C. et al. (2012). Despite aggressive histopathology survival is not impaired in young patients with colorectal cancer : CRC in patients under 50 years of age. *International journal of colorectal disease*, 27(1), 71–79. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1291-8>
48. Strum, W. B., & Boland, C. R. (2019). Clinical and Genetic Characteristics of Colorectal Cancer in Persons under 50 Years of Age: A Review. *Digestive diseases and sciences*, 64(11), 3059–3065. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05644-0>
49. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):464-471. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5194
50. Whitehall, V., & Leggett, B. (2011). Microsatellite instability: detection and management in sporadic colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26(12), 1697–1699. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06932.x>

51. Harada, S., & Morlote, D. (2020). Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Advances in anatomic pathology*, 27(1), 20–26.
<https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000247>
52. Cheah, P. L., Li, J., Looi, L. M., Koh, C. C., Lau, T. P., Chang, S. W., et al (2019). Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and PCR with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting. *The Malaysian journal of pathology*, 41(2), 91–100
53. Luo, C., Cen, S., Ding, G., & Wu, W. (2019). Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer communications (London, England)*, 39(1), 13.
<https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-0>
54. Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2073–2087.e3.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>
55. Zumstein, V., Vinzens, F., Zettl, A., Heinimann, K., Koeberle, D., von Flüe, M., & Bolli, M. (2016). Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: a single centre experience of 486 patients. *Swiss medical weekly*, 146, w14315.
<https://doi.org/10.4414/smw.2016.14315>
56. Jenkins, M. A., Hayashi, S., O'Shea, A. M., Burgart, L. J., Smyrk, T. C., Shimizu, D., et al (2007). Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*, 133(1), 48–56.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.044>
57. Diao, Z., Han, Y., Chen, Y., Zhang, R., & Li, J. (2021). The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 157, 103171.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103171>
58. Goldstein, J., Tran, B., Ensor, J., Gibbs, P., Wong, H. L., Wong, S. F., et al (2014). Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Annals of oncology*

- : official journal of the European Society for Medical Oncology, 25(5), 1032–1038. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu100>
59. Jin, Z., Sanhueza, C. T., Johnson, B., Nagorney, D. M., Larson, D. W., Mara, K. C., et al. (2018). Outcome of Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. *The oncologist*, 23(9), 1083–1091. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0289>
60. Kim, H. S., Cho, N. B., Yoo, J. H., Shin, K. H., Park, J. G., Kim, Y. I., et al. (2001). Microsatellite instability in double primary cancers of the colorectum and stomach. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 14(6), 543–548. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880347>
61. Yamashita, K., Arimura, Y., Kurokawa, S., Itoh, F., Endo, T., Hirata, K., et al. (2000). Microsatellite instability in patients with multiple primary cancers of the gastrointestinal tract. *Gut*, 46(6), 790–794. <https://doi.org/10.1136/gut.46.6.790>
62. Stigliano, V., Sanchez-Mete, L., Martayan, A., Diodoro, M., Casini, B., Sperduti, I., et al. (2014). Early-onset colorectal cancer patients without family history are "at very low risk" for lynch syndrome. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 33(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-1>
63. Truta, B., Chen, Y. Y., Blanco, A. M., Deng, G., Conrad, P. G., Kim, Y. H., et al (2008). Tumor histology helps to identify Lynch syndrome among colorectal cancer patients. *Familial cancer*, 7(3), 267–274. <https://doi.org/10.1007/s10689-008-9186-8>
64. Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., et al. (2005). Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *The New England journal of medicine*, 352(18), 1851–1860. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043146>.
65. L.M Chintalacheruvu, T. Shaw, A. Buddam, O. Diab, T. Kassim, S. Mukherjee, et al. Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review *J Gastrointestin Liver Dis*, 26 (2017), pp. 157- 163

66. Czene, K., Lichtenstein, P., & Hemminki, K. (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *International journal of cancer*, 99(2), 260–266. <https://doi.org/10.1002/ijc.10332>
67. Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., et al. (2008). Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(35), 5783–5788. doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5950.
68. Møller, P., Seppälä, T., Bernstein, I., Holinski-Feder, E., Sala, P., Evans, D. G., et al (2017). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*, 66(3), 464–472. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309675>
69. Shaikh, T., Handorf, E. A., Meyer, J. E., Hall, M. J., & Esnaola, N. F. (2018). Mismatch Repair Deficiency Testing in Patients With Colorectal Cancer and Nonadherence to Testing Guidelines in Young Adults. *JAMA oncology*, 4(2), e173580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3580>
70. Alqahtani, M., Grieu, F., Carrello, A., Amanuel, B., Mashour, M., Alattas, R., et al (2016). Screening for Lynch Syndrome in Young Colorectal Cancer Patients from Saudi Arabia Using Microsatellite Instability as the Initial Test. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 17(4), 1917–1923. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1917>