



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**MİKROSATELLİT İNSTABİL KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE
LENF NODU METASTAZ VARLIĞI VE BUNA ETKİ EDEN
KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bilge Bayram

**ANTALYA
2023**



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

MİKROSATELLİT İNSTABİL KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE
LENF NODU METASTAZ VARLIğI VE BUNA ETKİ EDEN
KLİNİKOPATOLOJİK VERİLERİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Bilge Bayram

Prof. Dr. Armağan nal
(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA
2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, çalışmanın her aşamasında yol gösteren, bütün soru ve sorunlarımla ilgilenen tez hocam Prof. Dr. Armağan Günel'a;

Asistanlık sürem boyunca değerli katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Dinç Süren olmak üzere, Prof. Dr. Betül Çelik Erdoğan'a, Doç. Dr. Arsenal Sezgin Alikanoğlu'na, Doç. Dr. Hülya Tosun Yıldırım'a, Doç. Dr. Canan Sadullahoğlu'na ve Doç. Dr. Tangül Pınarcı'ya;

Destegini her zaman yanımda hissettiğim Dr. Gözde İlhan'a, Dr. İrem Atalay Karaçay'a, Dr. Ayşen Kılıçaslan'a, Dr. Burcu Belen Aydoğmuş'a, Dr. Ahmet Cahit Çalışkan'a ve Çatlı ailesine;

Eğitim hayatımdaki en değerli ve ilk öğretmenim anneme, dünyanın en güzel yeğenlerine sahip olmamı sağlayan hayat boyu en iyi arkadaşım olan ablam Makbule'ye, bedenem yanımda olmasa da ruhen yanımda olduğunu bildiğim rahmetli babama;

Bir gülüşüyle ruhumu evimi ısıtan, son yıllarda artık dayanamayacağım dediğim zamanlarda koşulsuz desteğiyle kötü olan her şeye karşı içimde iyiye olan inancı korumamı sağlayan, bu dünyadan olamayacak kadar mükemmel olduğunu düşündüğüm, dünüm, bugünüm ve geleceğim sevgili eşim Şevket'e;

Bu süreçte tüm stresi benimle yaşamak zorunda kalan ve dayanma gücü veren taşıdığım minik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Bilge BAYRAM

ANTALYA/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ	3
2.2. ANATOMİ.....	3
2.3. HİSTOLOJİ.....	4
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.5. ETYOLOJİ.....	5
2.6. KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ	6
2.6.1. Adenomdan Karsinoma İlerleme:	6
2.6.2. Aberran Kript Odakları:	8
2.7. KOLOREKTAL KANSER İLERLEMESİNİN MOLEKÜLER TEMELİ.....	8
2.7.1. Kromozomal İnstabilite Yolağı	8
2.7.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı.....	9

2.7.3. Cpg Adacık Metilatör Fenotipi	11
2.8. KOLOREKTAL KANSERLERİN HİSTOLOJİK ALT TİPLERİ	12
2.9. KOLOREKTAL KANSERLERDE TEDAVİ	13
2.10. KOLOREKTAL KANSERLERDE PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER	14
2.10.1. Tümörün TNM Evresi	14
2.10.2. Kolorektal Kanserlerde Diğer Histopatolojik Bulgular	16
2.11. DNA MİSMATCH TAMİR BOZUKLUĞU OLAN KOLOREKTAL KARSİNOMLAR	19
3.1. OLGU SEÇİMİ	21
3.2. ETİK KURUL ONAYI	21
3.3. ARŞİV TARANMASI	21
3.4. HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
3.4.1. Tümör Diferansiasyon Derecesi	21
3.4.2. Müsinöz Diferansiasyon	22
3.4.3. Taşlı Yüzük Hücreli Diferansiasyon	22
3.4.4. Tümörün İnvazyon Alanında Büyüme Paterni	22
3.4.5. Tümör Tomurcuklanması	22
3.4.5. İntratümöral Lenfosit İnfiltrasyonu	23
3.4.6. İntratümöral Periglandüler Lenfoid Reaksiyon	24
3.4.7. Peritümöral Lenfoid Reaksiyon	25
3.4.8. Crohn Benzeri İnflamasyon	25
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	26
3.5.1. Antikorlar	26
3.5.2. İmmunhistokimyasal Çalışma Yöntemi ve Değerlendirme	26
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	28

4- BULGULAR.....	29
5- TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKÇA.....	61
8- ÖZGEÇMİŞ	70
9- EKLER.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolon histolojisi.....	4
Şekil 2. Kromozomal instabilite yolağı.....	9
Şekil 3. Mikrosatellit instabilite yolağı	11
Şekil 4. Lynch Sendromu tanı algoritması	11
Şekil 5. Tümör büyüme paterni.....	22
Şekil 6. Tümör tomurcuklanması.....	23
Şekil 7. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu.....	24
Şekil 8. İntratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon	24
Şekil 9. Peritümöral lenfoid reaksiyon.....	25
Şekil 10. Crohn benzeri inflamasyon.....	26
Şekil 11. İmmunohistokimyasal boyanma.....	27
Şekil 12. Lenfovasküler invazyon sıklığı.....	34
Şekil 13. LN metastatik grup toplam diseke edilen lenf nodu sayısı	36
Şekil 14. Metastatik lenf nodu sayısı	37
Şekil 15. En büyük metastatik lenf nodunun çapı.....	37
Şekil 16. Ektranodal yayılım sıklığı.....	38
Şekil 17. Lenf nodu metastaz durumu	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Antikorların özellikleri	27
Tablo 2. Grupların yaş dağılımının karşılaştırılması	29
Tablo 3. Grupların cinsiyet dağılımının karşılaştırılması	29
Tablo 4. Grupların tümör lokalizasyon dağılımının karşılaştırılması	30
Tablo 5. Grupların tümör lokalizasyonlarının (sağ/sol kolon) karşılaştırılması	31
Tablo 6. Grupların tümör histolojik tiplerinin karşılaştırılması	31
Tablo 7. Grupların tümör diferansiasyon derecelerinin (iyi/orta/az/andiferansiye) karşılaştırılması	32
Tablo 8. Grupların tümör diferansiasyon derecelerinin (düşük/yüksek dereceli) karşılaştırılması	33
Tablo 9. Grupların tümör boyutlarının karşılaştırılması	33
Tablo 10. Grupların tümör sınırlarının karşılaştırılması	34
Tablo 11. Grupların perinöral invazyon varlığının karşılaştırılması	34
Tablo 12. Grupların ektramural venöz invazyon durumlarının karşılaştırılması	35
Tablo 13. Grupların tümör tomurcuklanmasının karşılaştırılması	35
Tablo 14. Grupların tümör depozitinin karşılaştırılması	36
Tablo 15. Grupların intratümoral lenfosit infiltrasyonu karşılaştırılması	38
Tablo 16. Grupların intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon karşılaştırılması	39
Tablo 17. Grupların peritümöral lenfoid reaksiyon karşılaştırılması	39
Tablo 18. Grupların Crohn benzeri inflamasyon karşılaştırılması	40
Tablo 19. Grupların müsinöz diferansiasyon karşılaştırılması	40
Tablo 20. Grupların taşlı yüzük hücre diferansiasyonu karşılaştırılması	41
Tablo 21. Grupların medüller (solid-sinsityal) diferansiasyon karşılaştırılması	41
Tablo 22. Grupların coğrafik nekroz karşılaştırılması	41
Tablo 23. Grupların tümör evrelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 24. Grupların tümörler intra/ektramural gelişim karşılaştırılması	43
Tablo 25. Grupların dMMR kayıp antikor tipleri karşılaştırılması	44
Tablo 26. Grupların dMMR kayıp antikor sayıları karşılaştırılması	44

Tablo 27. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi.....	45
Tablo 28. İntratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi.....	46
Tablo 29. Peritümöral lenfoid reaksiyon ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi.....	46
Tablo 30. Crohn benzeri inflamasyon ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi	47

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU: 5 Florourasil

BRAF: V-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B

CBI: Crohn Benzeri İnflamasyon

CIMP-H: Yüksek CpG Ada Metilatör Fenotip (High CpG Island Methylator Phenotype)

CIMP: CpG Ada Metilatör Fenotip (CpG Island Methylator Phenotype)

CIN: Kromozomal İnstabilite (Chromosomal instability)

CpG: Cytosine-phosphate-guanine

dMMR: Yanlış Eşleşme Tamiri (Mismatch Repair Deficient)

DNA: Deoxyribonucleic acid

EMVİ: Ekstramural Venöz İnvazyon

FAP: Ailesel Adenomatöz Polipozis

H&E: Hematoksilen Eozin Boyama

HNPCC: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser

IQR: Interquantile Range

İHK: İmmunohistokimyasal Çalışma

İPL: İntratümöral Periglandüler Lenfoid Reaksiyon

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue

KRK: Kolorektal Karsinom

LN: Lenf Nodu

LS: Lynch Sendromu

LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

MLH1: MutL homolog 1

MMR: Yanlış Eşleşme Tamiri (Mismatch repair)

MSH2: MutS homolog 2

MSH6: MutS homolog 6

PMS2: PMS1 homolog 2

MSI-H: Yüksek Düzeyli MSI (Microsatellite instability-high)

MSI-L: Düşük Düzeyli MSI (Microsatellite instability-low)

MSI: Mikrosatellit İnstabilite (Microsatellite instability)

MSS: Mikrosatellit Stabil

NGS: Yeni Nesil Sekanslama (New generation Sequencing)

NOS: Sınıflandırılmamış (Not Otherwise Specified)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)

pMMR: Korunmuş Yanlış Eşleşme Tamiri (Mismatch Repair Proficient)

PNİ: Perinöral invazyon

PTL: Peritümöral Lenfoid Reaksiyon

SSL: Sesil Serrated Lezyon

TGF: Tumor Growth Factor

TİL: Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler

TSA: Traditional Serrated Adenom

ÖZET

Amaç: Kolorektal karsinomlar (KRK) hem kadın hem erkek cinsiyette en sık görülen üçüncü kanserdir ve erkeklerde akciğer kanseri, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık kansere bağlı ölüm sebebidir. Kolorektal kanser patogeneğinde iki ana yol tanımlanmıştır. İlki kolon kanserlerinin yaklaşık %85'inde bulunan “kromozomal instabilite” (CIN) yoludur. Bu yolak, APC tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu, tümörögenezde erken dönem ana olaydır, geç dönemde TP53 gen mutasyonu meydana gelir ve invaziv tümör oluşmasına katkıda bulunur. İkinci yolak sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde bulunan “mikrosatellit instabilite” (MSI) yoludur.

MSI durumunu öngörmede “mismatch repair” (MMR) proteinlerinin ekspresyonunun immünohistokimya ile analizi alternatif bir yöntemdir. Rutin immünohistokimya panelinde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 çalışılıp birinde veya daha fazlasında ekspresyon kaybının olması MMR sisteminin defektif (deficient) olduğu anlamına gelir (dMMR). Bu kayıp ilgili proteini kodlayan gende kalıtsal bir mutasyona veya sporadik bir mekanizmaya bağlı inaktivasyonu ile oluşur. İmmünohistokimyal yöntemin duyarlılığının ve özgüllüğünün PCR ile benzer olması, moleküler laboratuvar gerektirmemesi ve rutin pratikte daha kolay uygulanabilmesi nedeniyle önemlidir.

Kolon tümörlerinde AJCC/UICC evreleme kılavuzlarına göre metastatik lenf nodlarının sayısı önemli bir prognostik gösterge olup tedavi yönetiminde rol oynar. Mikrosatellit instabil tümörler immün yanıt ve interlökin yolaklarıyla yüksek tümör infiltre edici lenfosit içerirler ve konak immün yanıtı tetiklerler. Tümörün biyolojik davranışı ve tümör ile konak arasındaki etkileşimler, peritümoral lenf nodlarını etkiler. Bazı çalışmalar bu sebeplerden kaynaklı MSI tümörlerin MSS tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduğunu, lenf nodu metastazını ve uzak metastaza daha az sebep olduğunu göstermektedir. Biz de mikrosatellit instabilite gösteren KRK'lerde lenf nodu metastazına etki eden klinikopatolojik parametreleri göstermeyi amaçladık.

Gerekçe ve Yöntem: Bizim çalışmamızda S.B.Ü. Antalya Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 2017-2023 yılları arasında retrospektif yöntemle immünohistokimyasal boyamada MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2

ekspresyonları değerlendirilmiş olup, dMMR saptanan 61 adet kolorektal karsinom vakasında lenf nodu metastaz varlığının klinikopatolojik parametrelerle (yaş, cinsiyet, histolojik tip, histolojik grade, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, perinöral invazyon, ektramural venöz invazyon, tümör depoziti, tümör tomurcuklanması, tümör sınırları, lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, intratümöral lenfosit infiltrasyonu, intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon, peritümöral lenfoid reaksiyon, Crohn benzeri inflamasyon, müsinöz ve taşlı yüzük diferansiasyonu, medüller diferansiasyon, evre) ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 21 programına kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: dMMR izlenen kolorektal karsinom vakalarında Adenokarsinom, NOS histolojik subtipinin ve pT2 evresinin daha az lenf nodu metastazı; perinöral invazyonun, medüller (solid-sinsityal) diferansiasyonun, tümör depoziti varlığının ve pT4a evresinin ise daha fazla lenf nodu metastazı göstermesini anlamlı bulduk. Crohn benzeri inflamasyonun (CBİ) tümör evreleri ile ilişkisine baktığımızda ise pT2 evresinde CBİ varlığı ve pT4b evresinde CBİ yokluğu koreleydi. Çalışmamızdaki diğer histopatolojik bulguların büyük çoğunluğu MSI izlenen kolorektal karsinomlarda beklenenlerle uyumlu bulunmuştur.

Sonuç: Mikrosatellit instabil kolorektal kanserlerin moleküler olarak gelişme yolağının farklılığına bağlı farklı histopatolojik durumlarla birliktelikleri görülür. Evrelemede önemli rol oynayan lenf nodu metastazını etkileyen birtakım faktörler mevcuttur. Bu durumları daha az oranda lenf nodu metastazı yaptığı bildirilen MSI tümörlerde de bilmek hastalığın yönetimi, tedavisi ve prognozunu etkilediği için lenf nodu metastazını öngörmeye önemlidir.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, mikrosatellit instabil, dMMR, lenf nodu metastazı

ABSTRACT

Objective: Colorectal carcinomas (CRC) are the third most common cancer in both men and women, and they represent the second leading cause of cancer-related deaths in men after lung cancer and in women after breast cancer. The pathogenesis of colorectal cancer involves two main pathways. The first is the "chromosomal instability" (CIN) pathway, present in approximately 85% of colon cancers. The early key event in tumorigenesis is the inactivation of the APC tumor suppressor gene, followed by TP53 gene mutation in the later stages, contributing to the formation of invasive tumors. The second pathway is the "microsatellite instability" (MSI) pathway, found in about 15% of sporadic colorectal cancers.

The prediction of MSI status involves the analysis of the expression of mismatch repair (MMR) proteins through immunohistochemistry as an alternative method. In a routine immunohistochemistry panel, the loss of expression in one or more of MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 indicates a deficient MMR system (dMMR). This loss occurs due to either a hereditary mutation in the gene encoding the respective protein or sporadic inactivation through a mechanism.

The importance of immunohistochemical method lies in its sensitivity and specificity, which are comparable to PCR, its lack of requirement for molecular laboratory facilities, and its ease of application in routine practice.

According to the AJCC/UICC staging guidelines for colon tumors, the number of metastatic lymph nodes is a significant prognostic indicator and plays a role in treatment management. MSI tumors contain high tumor-infiltrating lymphocytes with an immune response and interleukin pathways, triggering host immune responses. The biological behavior of the tumor and interactions between the tumor and host affect peritumoral lymph nodes. Some studies suggest that MSI tumors have a better prognosis than MSS tumors, showing fewer lymph node metastases and distant metastases, likely due to these reasons.

Materials and Methods: In our study conducted at the Antalya Training and Research Hospital Medical Pathology Clinic between 2017 and 2023, we retrospectively

evaluated the expressions of MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 in immunohistochemical staining. We assessed the presence of lymph node metastasis in 61 cases of colorectal carcinoma with identified dMMR and explored its relationship with clinicopathological parameters (age, gender, histological type, histological grade, tumor localization, tumor size, perineural invasion, extramural venous invasion, tumor deposit, tumor budding, tumor borders, lymph node count, metastatic lymph node count, intratumoral lymphocyte infiltration, intratumoral periglandular lymphoid reaction, peritumoral lymphoid reaction, Crohn-like inflammation, mucinous and signet-ring differentiation, medullary differentiation, stage). The data obtained in our study were recorded and analyzed using IBM SPSS Statistics 21.

Results: In dMMR colorectal carcinoma cases, we found a significant correlation between adenocarcinoma, NOS histological subtype, and pT2 stage having fewer lymph node metastases, while perineural invasion, medullary (solid-sinusal) differentiation, tumor deposit presence, and pT4a stage showed more lymph node metastases. When examining the relationship of Crohn-like inflammation (CLI) with tumor stages, we observed a correlation between the presence of CLI in pT2 stage and the absence of CLI in pT4b stage. The majority of other histopathological findings in our study were consistent with what is expected in MSI colorectal carcinomas.

Conclusion: Microsatellite instability colorectal cancers exhibit associations with different histopathological conditions due to the distinct molecular development pathway. There are various factors affecting lymph node metastasis, which plays a crucial role in staging. Understanding these factors, even in MSI tumors reported to have less lymph node metastasis, is important for the management, treatment, and prognosis of the disease.

Keywords: Colorectal cancer, microsatellite instability, dMMR, lymph node metastasis.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK) kadın cinsiyette meme kanserinden sonra ikinci, erkek cinsiyette akciğer ve prostat kanserlerinden sonra üçüncü sırada en sık görülen kanserlerdir. Her iki cinsiyette kansere bağlı mortaliteye sebep olan en sık üçüncü kanser türüdür.

Kolorektal kanserin gelişimi için iki ana yol tanımlanmıştır. Yaygın olan yol, kolon kanserlerinin yaklaşık %85'inde bulunan büyük genomik yeniden düzenlemelerle karakterize kromozomal instabilite (CIN) yolu olarak adlandırılan yoldur. Kolorektal kanser gelişiminde önemli bir moleküler yolak mikrosatellit instabilite (MSI) yoludur ve sporadik KRK'lerin %15'inde bulunur. MSI gösteren KRK'lerin, MSS KRK'lere göre az lenf nodu ve uzak metastaz yaptığı ayrıca daha iyi prognoza sahip olduğu ortaya konmuştur. Son çalışmalar, önemli sayıda vakada CIN ve MSI yollarının örtüştüğünü gösterebilir, MSI ve CIN'in ayrı karsinogenez mekanizmaları olarak değerlendirilmesi uygun görülmektedir.

MSI durumunu tespit etmek için yeni nesil sekanslama (NGS), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve immunohistokimya (İHK) kullanılabilir. İHK'sel yöntem MMR proteinlerine karşı oluşturulmuş antikorlar ile protein kaybını tespit ederek ilgili genin ekspresyon kaybının saptanmasıdır. Rutin immunohistokimya panelinde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 çalışılmaktadır. Bu ekspresyon kaybı ilgili proteini kodlayan gende kalıtsal bir mutasyona veya sporadik bir mekanizmaya bağlı inaktivasyon meydana gelmesi ile oluşur. İmmünohistokimyal yöntem moleküler laboratuvar gerektirmemesi ve rutin pratikte daha kolay uygulanabilmesi nedeniyle önemlidir. İmmünohistokimyanın duyarlılığının ve özgüllüğünün PCR ile benzer (%95'den fazla) olduğu bulunmuştur.

MSI KRK, CIN KRK'den belirgin şekilde farklı birkaç klinikopatolojik özellik gösterir. MSI kolon tümörleri ağırlıklı olarak sağ kolonda lokalizedir ve sıklıkla yoğun lenfosit infiltrasyonu izlenir. Crohn benzeri inflamasyon olarak adlandırılan karakteristik lenfoid agregatların varlığının MSI kolon kanserinde daha sık olduğu bildirilmiştir. Birçok MSI karsinom, genellikle müsinöz veya taşlı hücre alanları ile az diferansiasyon gösterir.

KRK'lerde lenf nodlarının sayısı da önemli bir prognostik göstergedir ve adjuvan kemoterapinin kullanımına rehberlik eder. Bu nedenle, AJCC/UICC evreleme kılavuzlarının 1997'de tanımlanmasından bu yana rezeke edilen örneklerin patolojik değerlendirmesi için lenf nodu durumunun bildirilmesi önemlidir. Bölgesel lenf nodu tutulumu, KRK'lerde uzak metastaz varlığından sonra klinik gidişi belirlemede ikinci en güçlü faktördür.

Tümörün biyolojik davranışı ve tümör ile konak arasındaki etkileşimler, peritümoral lenf düğümlerinin özelliklerini etkiler. Lenf nodu metastazına etki eden faktörler tam olarak açık olmasada, kanlanma anatomisindeki ve lenfatik drenajdaki farklılıkların sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Diğer olası açıklama lokasyona özgü moleküler mekanizmalardır: MSI tümörler immün yanıt ve interlökin yollarıyla bağlantılı olarak yüksek tümör infiltrate edici lenfosit içermeleridir.

Biz çalışmamızda İHK'sel yöntemle MMR protein ekspresyon kaybı saptanan vakalarda karsinogenezinin ve biyolojik davranışının farklı olmasının ve bu kanserlerin yüksek antijenik ve immün yanıtı rağmen lenf nodu metastaz varlığını sorgulamak esas oldu. Bu amaçla dMMR tümörlerde lenf nodu metastaz varlığının diğer klinikopatolojik parametrelerle (yaş, cinsiyet, histolojik tip, histolojik grade, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ektramural venöz invazyon, tümör depoziti, tümör tomurcuklanma, tümör sınırları, lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, intratümöral lenfosit infiltrasyonu, intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyonu, peritümöral lenfoid reaksiyonu, Crohn benzeri inflamasyonu, müsinöz ve taşlı yüzük diferansiasyonu, solid-sinsityal patern, coğrafik nekroz varlığı, evre) ilişkisini değerlendirmenin; ve elde edilecek sonuçların lenf nodu tutulumunun evreleme ve tedavi yönetiminde önemli olduğu için değerli olacağını düşündük. Yine ele aldığımız dMMR tümörlerde lenf nodu metastazını etkileyen parametrelerin bilgisine sahip olmak daha dikkatli bir patolojik değerlendirmeyi ve klinisyen içinde prognozu tahmin etmesinde ve tedaviyi yönetmesinde önemlidir. Biz bu tümörlerde lenf nodu metastazını öngörmede etkili olabilecek sonuçlara ulaşmayı ve ileri araştırmalar için literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Gastrointestinal sistem gestasyonel dönemin 4. haftasında ilk oluşmaya ve 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 alanlar ise sol kolon olarak isimlendirilir. Sağ ve sol kolondaki gen ekspresyonu, fizyolojik fonksiyon, hastalık dağılımı ve histolojik görünümdeki farklılıklar, orta bağırsak ve arka bağırsak köken farkını yansıtır (1).

2.2. ANATOMİ

Kolorektum, abdominal peritoneal boşluğunun periferini takip eden, rektum olarak pelvise uzanan ve anal kanalda sonlanan, gastrointestinal sistemin son 1.0 ila 1.5 metrelik bölümüdür (2).

Çekum tamamen periton ile kaplanırken, çıkan kolon retroperitonealdir ve periton lateral ve anterior yüzeylerdedir. Transvers kolon bir mezentere sahiptir ve tamamen periton ile çevrilidir. İnen kolon da retroperitonealdir ve bu nedenle arka yüzünde seroza yoktur. Sigmoid kolon, bir mezenter ile intraperitonealdir. Rektum, üstte ön ve yan yüzeylerde periton, orta üçte birlik kısımda sadece ön yüzde periton ve alt üçte birlik kısımda hiç periton kaplaması olmayacak şekilde üçe bölünmüştür (3).

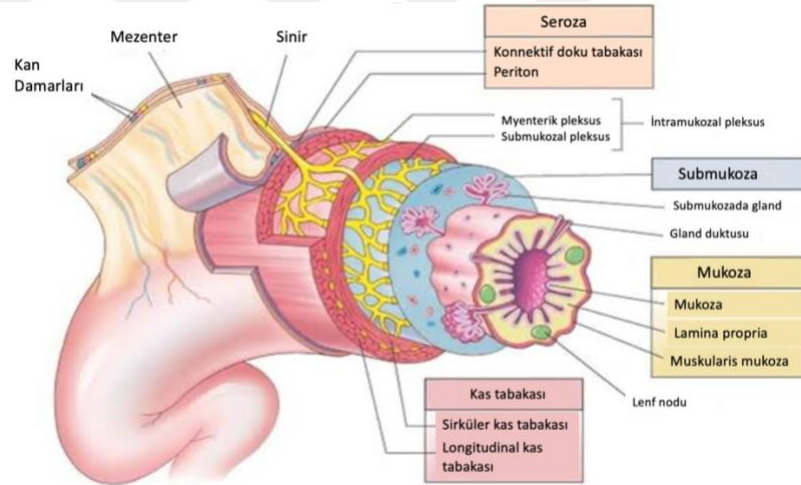
Embriyolojik kökende iki birincil (sağ ve sol) kolon segmenti için vasküler besleme, venöz drenaj ve innervasyon modeli farklıdır. Sağ kolonun kanlanması superior mezenterik arterden, parasempatik sinir innervasyonu vagus sinirinden ve sempatik innervasyonu superior mezenterik ganglionlardan alır. Sol kolon kan beslemesini inferior mezenterik arterden, parasempatik innervasyonu nervi erigentes (pelvik splanchnik sinirler) yoluyla sakral sinirler S2, S3 ve S4'ten ve sempatik innervasyonu inferior

mezenterik ganglionlardan alır. Venöz drenaj ağırlıklı olarak portaldır. Rektum, kanı rektal arterlerden, parasempatik innervasyonu nervi erigentes'ten ve sempatik innervasyonu lomber spinal segmentler L1, L2 ve L3 yoluyla hipogastrik plexus yoluyla alır (1,4).

Kolonun benzersiz dış yüzeyi mezenterik ve antimezenterik alanlar şeklinde tanımlanabilir. Mezenterik alanlar yağ dokudan zengin geniş bir subserozal alan içerir. Antimezenterik tarafta ise dış yüzeyden görülebilen teniae coli ve haustra'yı içerir (3).

2.3. HİSTOLOJİ

Kolon, histolojik olarak dört tabaka içerir: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza.



Şekil 1. Kolon histolojisi

Mukoza: Lüminal kolon mukozası, kolonun metabolik ve immünolojik olarak en aktif bölümüdür. Luminal yüzey bariyer işlevi gören glikokaliks ile kaplıdır. Altında, muskularis mukozaya dik uzanım gösteren, paralel sıralı ve lümene bakan kolumnar epitelden oluşmuş genellikle eşit mesafeli, eşit boy ve çapta kriptler mevcuttur. Kriptlerde proksimal kolonda absorbtif hücreler ve içerdikleri yoğun lizozim granülleri nedeniyle eozinofilik sitoplazmalı Paneth hücreleri ile distal kolonda sayıca daha fazla izlenen mukus içerikli Goblet hücreleri, kript tabanında yoğunlaşan endokrin hücreler ve prekürsör hücreler bulunur. Lamina propria yüzey epiteli ile muskularis mukoza düz kas lifleri arasında stromal elemanlardan ve inflamatuvar hücrelerden oluşur. Kriptler lamina

propria tarafından çevrelenir ve ince kas tabakası olan muskularis mukoza ile submukozadan ayrılır.

Submukoza: Vasküler yapılar, lenfatikler, gevşek bağ dokusu ve submukozal nöral pleksusu (Meissner pleksusu) içerir.

Muskularis propria: İç ve dış tabakasında sırasıyla sirküler ve longitudinal kas liflerinden oluşur ve ortasında Auerbach's pleksusu olarak isimlendirilen myenterik pleksus bulunur.

Seroza: Mezotel hücreleri ve bitişiğinde fibroelastik dokudan oluşan en dış kısımdır (4–7).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanserler (KRK) kadın cinsiyette meme kanserinden sonra ikinci, erkek cinsiyette akciğer ve prostat kanserlerinden sonra üçüncü sırada en sık görülen kanserlerdir. Her iki cinsiyette kansere bağlı mortaliteye sebep olan en sık üçüncü kanser türüdür (8). 2020'de dünya çapında 1,9 milyondan fazla yeni kolorektal kanser vakası ve kolorektal kansere bağlı 930.000'den fazla ölümün meydana geldiği tahmin ediliyor. Araştırmacılar, kolorektal kanserlerin 2040 yılında yılda 3,2 milyon yeni vakaya ve yılda 1,6 milyon ölüme sebep olacağını tahmin etmektedir (9).

KRK sosyal ve ekonomik gelişmenin bir belirteci olarak kabul edilebilir. İnsidans oranları, Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere kıyasla yaklaşık 4 kat daha yüksektir, ancak gelişmekte olan ülkelerinde daha yüksek ölüm oranları nedeniyle ölüm oranlarında değişiklik daha azdır (8).

2.5. ETYOLOJİ

KRK gelişme riski endojen ve eksojen faktörlerden etkilenir. Hastada mevcut genetik predispozan yatkınlık ve kronik inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü etkisi bilinen faktörlerdir. Yaş en güçlü risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri genellikle yaşam tarzıyla ilişkili örnek; obezite, düşük fiziksel aktivite, kırmızı et tüketimi, işlenmiş et ürünleri, sigara ve alkol tüketimidir. Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pelvik radyasyon,

akromegali ve üreterosigmoidostomi de KKK riskini arttırmaktadır. Son yıllarda değişen epidemiyolojik risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülerek daha çok proksimal kanserlerde artış olduğu görülmüş olup sağ ve sol KKK'ler arasında gelişiminde epidemiyolojik farklılıklar olduğunu düşündüren farklı moleküler biyolojik bulgular mevcuttur (10–16).

Birinci derece akrabalarda veya diğer aile üyelerinde kolorektal kanser öyküsü var ise özellikle 60 yaşından önce olmak üzere kolorektal kanser görülme riski yaklaşık iki kat artmaktadır. Toplam KKK vakalarının yaklaşık %5- %6'sı, kanser riskini artıran ve tedaviyi değiştirebilen kalıtsal genetik mutasyonlarla ilişkilidir (4) Kalıtsal durumlara örnek olarak;

Ailesel adenomatöz polipozis sendromları:

- Ailesel adenomatöz polipozis
- Atenu ailesel adenomatöz polipozis
- Gardner sendromu
- Turcot sendromu
- MUTYH ile ilişkili polipozis

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC, Lynch sendromu)

Hamartomatöz polipozis sendromları:

- Juvenil polipozis sendromu
- Peutz-Jeghers sendromu
- Cowden Sendromu (5).

2.6. KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ

2.6.1. Adenomdan Karsinoma İlerleme: KKK'lerin çoğu, en sık konvansiyonel adenomlar, daha az sesil serrated lezyonlar (SSL'ler) ve en az traditional serrated adenomlar (TSA'lar)'dan gelişir (4). Öncü lezyonun tipi ile gelişen KKK ilişkilidir. Kolorektumda neoplastik süreçte iki önemli ve ilişkili moleküler yolak mevcuttur: adenomatöz polipler ve serrated polipler.

2.6.1.1. Adenomatöz polipler: Küçük pedinküle lezyondan, büyük sesil lezyona değişen morfolojilerde olabilir (5). Sol kolon ve rektumda daha sık görülmekte olup yaklaşık 15 yıllık süreçte kansere dönüşebilerek tüm KRK'ların yaklaşık %70 ila %80'ini oluşturur (4). Subtipleri; Tübüler adenom, tübülovilloz adenom ve villöz adenomdur. Makroskopik olarak pedinküle, sesil, deprese lezyonlar olabilir. Uzamış iri hiperkromatik nükleuslu hücrelerin değişik derecelerde psödostratifikasyon ve polarite kaybı göstermesi sitolojik özellikleridir. Konvansiyonel adenomlarda yüksek ve düşük dereceli değerlendirme sistemi kullanılır.

Tübüler adenom: <%25'den az villöz komponent içermekte olup en sık görülen gruptur.

Tübülovillöz adenom: >%25'den fazla ancak <%75'den az villöz yapılar içeren gruptur.

Villöz adenom: >%75'den fazla villöz yapılar içermektedir Villöz yapıların artışı neoplastik gelişim riskini arttırmaktadır (17).

2.6.1.2.Serrated polipler: Özellikle sağ kolonda gelişen karsinogenezde rol almakla birlikte tüm KRK'lerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (18). Epitelyal displazi gelişmesi lezyonun karsinogenez ilerlemesine yol açar. Alt grupları; hiperplastik polip, sesil serrated lezyon, sesil serrated lezyon displazili, traditional serrated adenom.

Hiperplastik polip: Sol kolonda sık yerleşirler ve bu lezyonlar genellikle 5mm'den küçüktürler (5). Yüzeyel tırtıklı epitel ve dilatasyonun kript üst tarafında sınırlı olduğu ve ciddi bazal dilatasyon, distorsiyon göstermeyen eşit aralıklı huni şeklinde kriptlerden oluşur (17). Neoplastik gelişim çok beklenmese de >1 cm' den büyük ve/veya multiple ve/veya proksimal kolon yerleşimli olanlarda KRK gelişme riski artmıştır (19).

Sesil serrated lezyon: Kript tabanına uzanan dilatasyon ve distorsiyon içeren dallanmış kriptler, serrasyone epitel ile döşelidir. SSL'nin KRK'ya ilerleme riski benzer büyüklükteki bir konvansiyonel adenom gibi en az 15 yıl sürmesi muhtemeldir. Arşitektürde villöz yapılar, kriplerde uzama, dallanma ve kalabalıklaşma, lüminal sekresyonda azalma gibi displastik değişiklikler göstererek karsinoma ilerler (17,20).

Traditional serrated adenom: Baskın olarak distal kolonda büyük çıkıntılı şekilde veya proksimal kolonda flat lezyon şeklinde görülür. Kompleks villöz yapılar, yarık benzeri serrasyonlar, yoğun eozinofilik sitoplazmalı ve santral yerleşimli nükleuslu hücreler karakteristiktir (17).

2.6.2. Aberran Kript Odakları: Bu lezyonlar kolorektal poliplerin gelişiminden önce izlenir ve neoplazinin erken aşamalarını temsil eder. Döşeyici epitelde hiperplazi, kript çapında artış ve tırtıklı veya yarık benzeri bir görünümle karakterizedir. Displazi alanları içerebilirler (21).

2.7. KOLOREKTAL KANSER İLERLEMESİNİN MOLEKÜLER TEMELİ

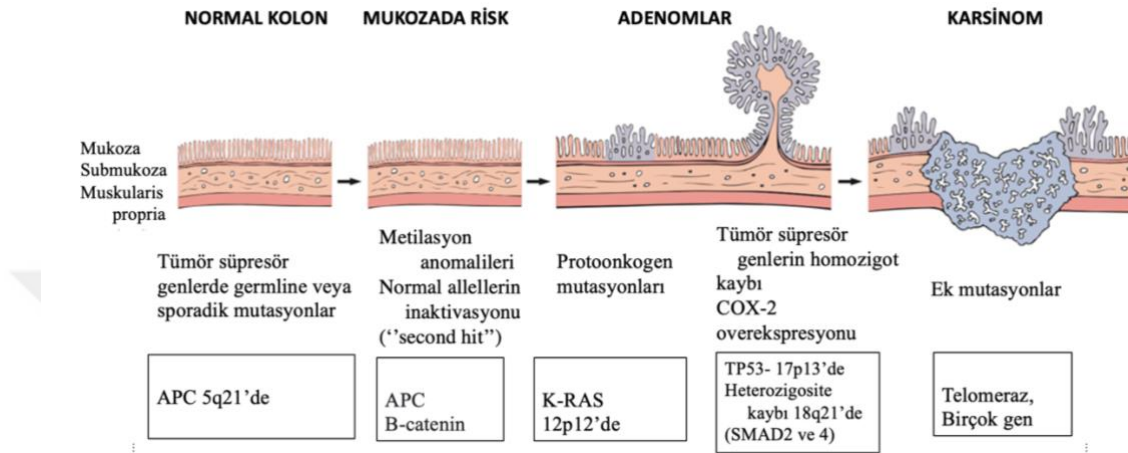
Kolorektal neoplazide önemli üç ana genom kararsızlığı modeli vardır: kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabiliteye (MSI) sebep olan DNA mismatch onarımı (MMR) defektleri ve CpG adası metilatör fenotipi (CIMP) (22). İki ana morfolojik yol önemlidir; adenomatöz polip yolu (CIN baskın) ve serrated polip yolu (MSI, dMMR baskın, CIMP).

2.7.1. Kromozomal İnstabilite Yolağı

APC/ β -katenin yolu olarak da bilinen bu yolak sporadik KRK'ların %80'ninden ve ailesel adenomatöz polipozis (FAP) sendromlarından sorumludur. APC WNT sinyal yolağında bulunan β -katenin'in negatif regülatörüdür. APC'nin mutasyon ve epigenetik olaylarla sessiz hale gelmesi sonucunda β -katenin birikir ve çekirdekte replikasyonu ateşleyen MYC ve siklin D1'i kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Bu duruma büyümeyi aktive eden ve apoptozisi engelleyen KRAS'taki ek mutasyonlar eklenir. Ek olarak neoplazi SMAD2 ve SMAD4 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlarla da ilişkilidir. Bu genler hücre döngüsünü inhibe eden TGF- β sinyalinin efektörlerini kodlar ve kaybı durumunda kontrolsüz hücre büyümesine izin verilir.

KRK'lerin, %70 ila %80'inde tümör baskılayıcı gen TP53 mutasyona uğrar. Adenomlarda nadiren izlenmekte olup TP53 mutasyonları karsinogenezin son aşamalarında meydana gelmektedir. Tümör baskılayıcı genler 5' bölgesi olan CpG

adalarının metilasyonu ile inaktive hale gelebilir. Lezyonun ileri aşamalarında telomerase ekspresyonu da artar (5).



Şekil 2. Kromozomal instabilite yolağı

2.7.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

Mikrosatellitler, baz çiftinden oluşan kısa tandem DNA tekrar dizileridir. Gen boyunca kodlanan ve kodlanmayan bölgelerde dağılırlar (23). Genellikle mutasyonları sessizdir ancak mutasyonlar hücre büyümesini düzenleyen genlerin promoter bölgesini içerebilir (5). Kopyalanma hatalarına karşı mismatch (yanlış eşleşme) tamir (MMR) sistem tarafından onarılırlar. MMR, en sık MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 gibi proteinleri içerir. DNA replikasyonu, genetik rekombinasyonu veya hasarlar sırasında oluşan uyumsuz bazların tanımlanması ve tamirinden sorumludur. DNA polimeraz bağlanma defektinde bağlı eksik MMR (dMMR) durumu mikrosatellit instabilite denilen fenotiple sonuçlanır (4,23).

DNA 'mismatch' tamir genleri defekti olduğu zaman mikrosatellit tekrarlarında mutasyonlar birikir. Tip 2 TGF- β ve apoptotik protein BAX mutasyona uğrar. TGF- β epitel hücre proliferasyonunu inhibe eder ve mutasyon durumunda kontrolsüz çoğalma olur. BAX protein mutasyonunda ise anormal hücrelerin apoptozisi durur (5).

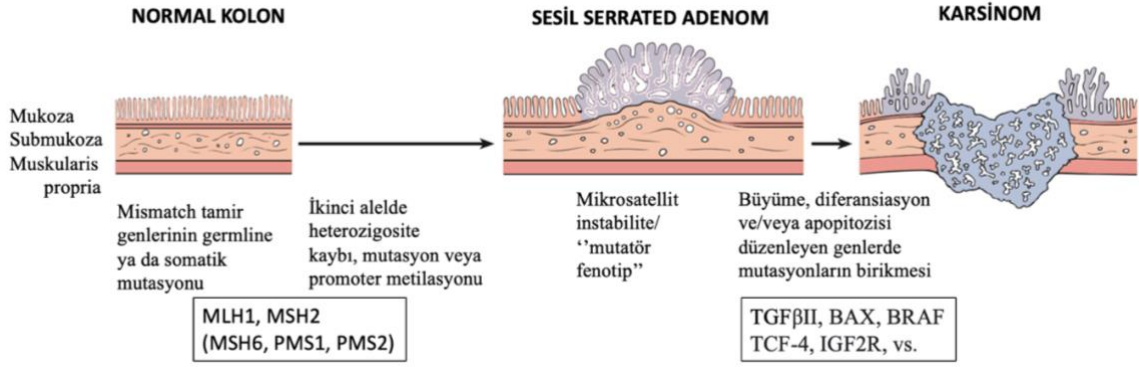
MSI kolorektal kanserlerin yaklaşık, %15'inde izlenir. Yaklaşık %3'ü germline mutasyonlar sonucu oluşan kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanser (HNPCC)-Lynch

sendromuyla (LS) ilişkilidir. %12'si sporadik, CpG adası hipermetilasyonu sonucu MLH1 geninin susturulması şeklinde epigenetik mekanizma ile olur (24).

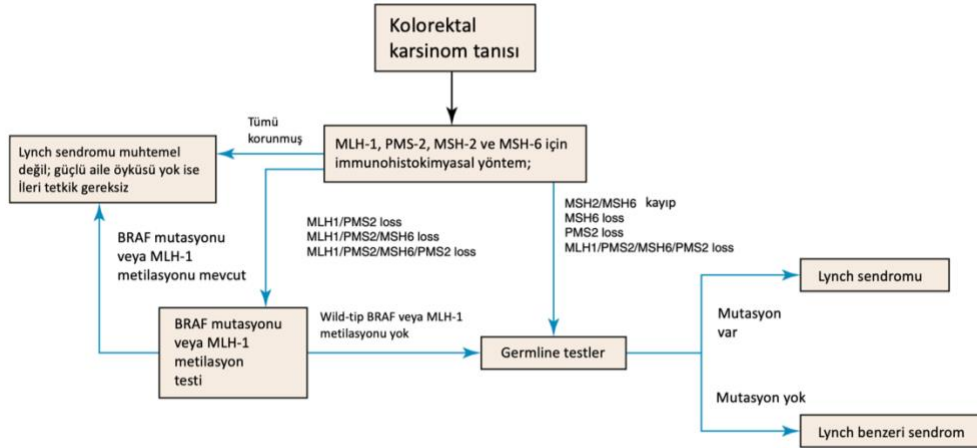
MSI/dMMR saptamak için genellikle MSI için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ve dMMR için immünohistokimyasal boyama (İHK) kullanılır. MSI iki mononükleotid (BAT26 ve BAT25) ve üç dinükleotid tekrarı (D2S123, D5S346 ve D17S250) olmak üzere beş mikrosatellit işaretleyici (Bethesda paneli) ile kapiler elektroforez yoluyla normal ve tümör hücre DNA'sı nükleotid tekrar farkı incelenerek analizi yapılır. Lokusun oranıyla mikrosatellit stabil (MSS), mikrosatellit instabilite düşük (MSI-L), mikrosatellit instabilite yüksek (MSI-H) olarak tanımlanır. MSI-H durumu beş nükleotid tekrarında iki veya daha fazlasında instabilite izlenmesidir (veya daha geniş panelde instabil markerların >%30 dan fazla olması). Sadece bir tekrar instabilite gösterirse MSI-L ve eğer hiç instabilite göstermiyorsa MSS olarak tanımlanır.

Diğer sık kullanılan yöntemse MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 MMR proteinlerinin İHK yöntemi ile değerlendirilip eksprese olmayan proteinin bulunmasıdır. Bu dört proteinin en az birinde ekspresyon kaybı olması kayıp MMR (dMMR) olarak, normal olması durumunda ise korunmuş MMR (pMMR) olarak adlandırılır.

PMS2 ile MLH1 ve MSH6 ile MSH2'nin birlikte çalışması önemli olup MLH1 kaybı PMS2 kaybı ile genellikle ilişkilidir. İki durumda MLH1 ekspresyon kaybı izlenir: gen promotörünün sporadik hipermetilasyonundan veya kalıtsal mutasyonundan kaynaklanabilir. MLH1 promotörünün hipermetilasyonunun %70 kadarında BRAF geninin V600E mutasyonu mevcut olabilir. BRAF mutasyonu LS'de bulunamamıştır. (25,26). MSH2 ekspresyon kaybı ise MSH6 ekspresyon kaybıyla ilişkilidir bu durumda muhtemelen MSH2 kalıtsal mutasyonu düşündürür. MSH6 ve PMS2'nin kalıtsal mutasyonları izole ekspresyon kaybıyla kendini gösterir. İHK ve PCR ile saptanan pMMR ve MSS veya dMMR ve MSI saptanması benzer uyumda olup (>%95) ikisi de sensitif ve spesifiktir. Diğer bir MSI saptanma yöntemi yeni nesil sekanslama (NGS)'dir. NGS uzman merkezlerde sınırlı olup oldukça pahalı bir yöntemdir (23).



Şekil 3. Mikrosatellit instabilite yolu



Şekil 4. Lynch Sendromu tanı algoritması

2.7.3. CpG Adacık Metilatör Fenotipi

CIMP genlerin promotör bölgelerinde CpG dinükleotitlerinin metilasyonu ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunda ana mekanizmadır. DNA "mismatch" onarım enzimlerinde herhangi bir mutasyon yoktur. CDKN2A (p16'yı kodlayan), CDHI (E-cadherin'i kodlayan) ve MLH1 inaktivasyonu yapar. SSL'lardan kaynaklanır. MLH1 geninin hipermetilasyonu gösteren kanserler de dahil KRK'lerin yaklaşık %20-%30'unda bulunur. Sporadik sağ kolon kanserlerinde görülme oranı %30 ila %40 iken, sol kolon ve rektal kanserlerde %3 ila %12'sinde mevcuttur. Progresif CpG ada metilasyonu ile BRAF

onkogeni aktive edici mutasyonu, normal mukozadan SSL'ye, displazili SSL'ye sonunda da adenokarsinoma gelişimde rol aldığı düşünülmektedir (5,26–29).

2.8. KOLOREKTAL KANSERLERİN HİSTOLOJİK ALT TİPLERİ

Adenokarsinom, NOS: Kolon adenokarsinomu gastrointestinal sistemde izlenen en sık malignitedir (5). Gland boyutu ve arşitektüründe orta düzeyde değişkenlik izlenen, çevresinde desmoplastik stroma bulunan orta-büyük boyutlu bezler vardır. Tümöre ait epitelyal hücreler genellikle kolumnar ve uzun ise iyi diferansiyedir. Hücreler küboidal veya poligonal şekil aldıkça diferansiasyonu azalır. Mitoz ve apopitoz sıklıkla izlenir. Nükleer ve hücre kalıntıları gland lümeninde birikerek "kirli nekroz" olarak denilen yoğun eozinofilik malzeme ile doldurulur (30,31).

Müsinöz adenokarsinom: Ekstraselüler müsin miktarına göre tanımlar. Lezyon %50'den fazla müsin içermelidir. Müsin içinde yüzen tek tek veya glandüler yapılar halinde tümör hücreleri izlenir. Taşlı yüzük hücreleri içerebilir. Müsinöz adenokarsinom normal adenokarsinoma göre daha fazla CIMP-H ve MSI oranlarına sahiptir (17). Müsinöz adenokarsinomun perikolonik bölgenin ötesinde lenf nodu tutulumu gösterme olasılığı daha yüksektir (32) %50'den az müsinöz alanlar içeriyorsa müsinöz komponent olarak adlandırılır (17).

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Bu alt tip %50'den fazla intraselüler müsin içeren taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Bu tümörler sıklıkla sağ kolonda olup KRK'ların yaklaşık %1'ini oluşturur. Lynch sendromu ve MSI ile güçlü bir ilişkisi vardır. Tümörün %50'den azında taşlı yüzük hücreler mevcut ise taşlı yüzük hücreli komponent olarak tanımlanır (17).

Medüller Karsinom: KRK'lerin %2 ila %4'ünün medüller karsinom olduğu kabul edilir. Tipik yerleşim yeri olarak çekumda veya proksimal kolonda görülür. Solid büyüme paterni, sinsityal paternde gelişim gösteren tümör hücre grupları oluşturan iyi sınırlı

tümörlerdir. dMMR KRK'lerin medüller büyüme paterni ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Medüller karsinom, adenokarsinom NOS'tan daha iyi prognoza sahiptir (33–35). Sıklıkla MSI tümörlerdir ve Lynch sendromlu hastalarda sık tanımlanır (17).

Serrated Adenokarsinom: Tırtıklı morfolojide, SSL ve TSA gibi öncü lezyonlardan kaynaklanan KRK'lerdir (4). KRK'ların yaklaşık %10 ila %15'i serrated adenokarsinom olarak tanı alır (17,30).

Mikropapiller Karsinom: Histolojik olarak çevreleyen stromadan retrakte küçük yuvalanmış tümör hücre kümeleriyle karakterizedir. Bu morfolojik patern insidansı %5 ile %20 arasında değişmektedir. Agresif davranması nedeniyle WHO sınıflandırması %5'den fazla mikropapiller bileşen içeren adenokarsinomu mikropapiller adenokarsinom olarak tanımlar (17,30).

Andiferansiye Karsinom: Epitelyal tümör olmanın ötesinde diferansiasyonuna dair morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler olarak bulgu yoktur. Nadiren MSI gösterirler.

Diğer Histolojik tipler: Adenom benzeri adenokarsinom, adenoskuamoz karsinom, sarkomatoid komponentler içeren karsinomlar (17,30).

2.9. KOLOREKTAL KANSERLERDE TEDAVİ

Kolorektal karsinom tedavisi tümörün belirlenen klinikopatolojik özelliklerine göre onkolog, gastroentereolog ve radyasyon onkoloğunun oluşturduğu multidisipliner bir grup tarafından gerçekleştirilir (36).

Cerrahi tedavi: KRK vakalarının primer tedavisi cerrahidir. Hastalar rezeke edilemez olarak kabul edilmediği sürece kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmadan tümör cerrahi olarak rezeke edilir. Tümörde obstrüksiyon izlenmiyorsa segmentel kolektomi yapılır ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu cerrahiye eklenir. Manyetik rezonans görüntüleme ile belirlendiği üzere invazyon derinliği muskularis proprianın ilerisine

geçen (ekstramural/pT4-pT3 evresi) rektum kanserlerinde rezeksiyon öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi tedavi verilmesi önerilir (37,38).

Radyoterapi: Radyasyon tedavisi, rektal kanserlerde yaygın olarak kullanılan kanser hücrelerini yüksek enerjili x ışınlarına maruz bırakmaktır ve bu şekilde kanser hücrelerini öldürmeyi amaçlar. Cerrahiden önce verilebilir ve neoadjuvan radyoterapi olarak tanımlanır, cerrahi sonrası kemoterapinin etkinliğini artırarttırmak için de eklenebilir (36).

Sitotoksik kemoterapi: Floropirimidinler, topoizomeraz inhibitörleri, platin bileşikleri KRK kemoterapisinin temel dayanağıdır. 5-FU ile kombinasyon halinde kullanılmaktadırlar. Tek veya kombine kullanılabilirler. MSI tümörler klasik kemoterapötik ilaçlardan biri olan 5-Florourasil'e direnç gösterir (36,39).

Biyolojik ve hedefe yönelik tedavi: Kansere spesifik gen, protein ve gelişiminde rol alan kanser çevresini hedef alan ajanlardır. Apoptotik yolda rol alıp, hücre büyümesini ve proliferasyonunu inhibe eden tedavi şeklidir (36).

İmmünoterapi: İmmün sistemin kanser hücrelerine saldırmasını sağlayan vücudun doğal savunmasını destekler. “Checkpoint” inhibitörleri önemli bir immünoterapi türüdür. MSI-H ya da dMMR metastatik KRK'lerde kullanılır (36).

2.10. KOLOREKTAL KANSERLERDE PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.10.1. Tümörün TNM Evresi

Tümörün yaygınlığı (patolojik tümör evresi, TNM evresi), tümör davranışının en önemli göstergesidir (40).

2.10.1.1. Tümör invazyonunun derinliği ve peritoneal tutulum

KRK’de prognoz, invazyon derinliği ile ilişkidir ve TNM evrelemesinde T olarak tanımlanır. Tümörün intramukozal (lamina propria) invazyonunda pTis olarak skorlanır. Submukozal invazyon varlığında pT1 invaziv adenokarsinomdur. Muskularis propriaya invaze olan tümörler evre pT2’dir. Subserozal yağ dokusuna, perikolik veya perirektal çevre dokuya invazyon pT3’tür. Visseral peritonu (serozal yüzeyi) invaze ettiği durumda ve kolonda tümöre bağlı perforasyon olması pT4a, çevre dokulara invazyonu pT4b’dir. İnvazyonun muskularis propriayı aşması (extramural tümör) prognozu etkilemektedir (40). Kolorektal tümörlerde peritonda tümör varlığı, tutulum durumunda hastada nüksün arttığı bilinmektedir. Bu sebeple bildirilmesi gerekmektedir (41).

2.10.1.2. Lenf nodu tutulumu

KRK vakalarında primer tümörün özellikleri dışında çevre lenf nodlarında metastaz varlığı hastanın prognozu ve tedavisi için önemli bir parametredir. Klavuzlara göre kolorektal rezeksiyon materyalinden en az 12 adet lenf nodu diseke edilmelidir (40). Metastatik lenf nodu sayısı kötü sağkalım ile ilişkilidir ve lenf nodu metastazı izlenmesi (evre 3) KRK’de önemli bir prognostik özelliktir (42). Genellikle İHK’sel boyama ile bulunan 0,2 mm’den küçük veya tek tümör hücreleri izole tümör hücreleri olarak tanınıp pN0 olarak sınıflandırılır (43). Bir bölgesel LN’de metastaz izlenirse pN1a, iki ya da üç adet ise pN1b, dört- altı bölgesel LN metastazında pN2a, yedi veya daha fazla ise de pN2b olarak evrelenir(43). Büyük boyutlu veya daha yüksek bir T kategorisine sahip olan tümörlerin, bölgesel lenf nodlarında daha fazla antijenik immün ve inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca, hastalığın yeri, alınan lenf düğümlerinin sayısı ile ilgilidir.

Birkaç çalışma, sağ taraftaki kanserlerde sol taraftaki kanserlerden daha fazla lenf nodu alındığını göstermiştir (44–47). Bu durumun nedenleri tam olarak açık olmasada, kanlanma anatomisindeki ve lenfatik drenajdaki farklılıkların sorumlu olduğu varsayılmaktadır (48). Diğer olası açıklama moleküler mekanizmaların lokasyona göre farklılık göstermesidir: proksimal karsinomlar daha yaygın olarak mikrosatellit

instabil, BRAF mutasyonu siktır ve CIMP fenotipini ifade ederken, kromozomal instabilite distal tümörlerde daha yaygındır (49).

Mikrosatellit instabil tümörler immün yanıt ve interlökin yolaklarıyla bağlantılı olarak yüksek tümör infiltre edici lenfosit içerirler. Bu durum da MSI tümörlerinin konakta ortaya çıkardığı güçlü immün reaksiyon yanıtı ile uyumludur. Bu yanıt sebebiyle birkaç çalışmada MSI tümörlerin MSS tümörlerden daha az lenf nodu metastazı yapma eğilimi olduğu ortaya konmaktadır (50). Tümörün biyolojik davranışı ve tümör ile konak arasındaki etkileşimler, peritümoral lenf düğümlerinin özelliklerini etkiler (51). Metastatik lenf nodunda ektranodal yayılım tanım olarak, tümör hücrelerinin lenf nodu kapsülünü aşarak çevre perinodal yağ dokularına yayılmasını ifade eder. Bildirilene göre, ektranodal yayılım gösteren, KRK hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir (52).

2.10.1.3. Tümör depoziti

Kolon subserozal yağ dokuda bulunan tümör adacıkları tümör depoziti olarak adlandırılır ve varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Varlığı durumunda lenf nodu metastazı izlenmiyorsa evrenirken N kategorisinde pN1c olarak tanımlanır (4).

2.10.1.4. Metastaz

Uzak organ metastazı KRK'lerde evrelemede, klinik gidişi belirlemede, tedavi protokolünde ve cerrahi karar alımında önemli rol alır. Peritoneal bölgeye metastaz olmadan; bir organ veya bölgeye metastaz durumunda pM1a, iki veya daha fazla organ veya bölgeye metastaz durumunda pM1b, diğer organ veya bölgeye metastaz olup olmaksızın peritoneal yüzeye metastaz durumunda pM1c olarak tanımlanır (43).

2.10.2. Kolorektal Kanserlerde Diğer Histopatolojik Bulgular

2.10.2.1. Histolojik grade

Kolorektal kanserde farklı derecelendirme sistemleri önerilmiş olup yaygın kabul gören tek bir standart yoktur. Genellikle önerilen 3-4 dereceli sistemlerdir.

-İyi diferansiye (>%95 gland formasyonu)

-Orta derecede diferansiye (%50-95 gland formasyonu)

-Az diferansiye (<%50 gland formasyonu)

-Andiferansiye/Farklılaşmamış (gland formasyonu, müsinöz, skuamöz ya da nöroendokrin diferansiasyon yoktur)

Düşük ve yüksek dereceli olarak ikili dereceleme sistemi de önerilmiştir. İyi ve orta diferansiye tümörler (>%50 gland formasyonu) benzer prognozu ve iyi diferansiye tümörlerin çok az görülmesi nedeniyle aynı kategoride yer alarak düşük dereceli kabul edilebilir. Az diferansiye; <%50 gland formasyonu içeren tümörler yüksek dereceli kabul edilir.

Küçük hücreli karsinomlar, taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve andiferansiye karsinomlar yüksek derecelidir. Müsinöz karsinomların derecesi, gland morfolojisinin miktarı ve sitolojik özelliklerine bağlıdır. Medüller karsinomlar daha iyi prognoza sahip olduğu için andiferansiye olarak sınıflandırmak doğru değildir (17,43,53).

2.10.2.2. Tümör sınırları

Tümörün komşu, derin dokulara invazyon alanında düzensiz, "infiltratif" gelişim göstermesi kötü prognostik gösterge olup tümörün agresif ilerleyeceğini öngörür. Tümör daha sınırlandırılmış görünümde "genişleyen" veya "itici" sınır konfigürasyonuna da sahip olabilir. İtici sınır konfigürasyonu dMMR KRK'lerle ilişkili bulunmuştur (54).

2.10.2.3. Tümör tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması, tümörün invaziv ilerleyen alanda tümörden ayrılan ve bitişik desmoplastik stromaya göç ediyor gibi görünen, 4 adet veya daha az, kümeler veya tek hücre halinde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanır (55).

2.10.2.4. Vasküler invazyon

Tümörün lenfatiklere ve kalın duvarlı damarlara invazyonu rapor edilmelidir. Vasküler invazyon, tümör kitlesinin düz kas kenarı ile çevreli ya da eritrosit içeren endotelyum ile çevrili boşlukta olmasıdır. Ekstramural venöz invazyon büyük damarlarda

muskularis proprianın ilerisinde invazyon izlenmesidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (56–58). Ekstramural venöz invazyon öksüz arter/arteriyolun komşuluğunda izlenmesi ve protrüde dil işareti histopatolojik ipuçlarıdır (53).

2.10.2.5. Perinöral invazyon

Tümörün sinir hattında perinöral boşlukta epinöryumunda veya endonöryumunda yayılım göstermesidir (4). Kolorektal tümörlerde perinöral invazyon kötü prognozu gösterir (43).

2.10.2.6. Konak immün yanıtı

Lenfositik reaksiyon belirsizliğini korumakla beraber tümör hücrelerine karşı konağın immün yanıtı olabilir. Sağ kalıma olumlu etkilidir. Bu reaksiyon aynı zamanda lenf nodlarında da büyümeye yol açarak sayılarının artışına ve bu lenf nodlarının özelliklerinin belirlenmesine sebep olur (51). Diğer bir alternatif de tümörün davranışının lenfositik yanıtı sebep olabilmesidir. MSI-H tümörlerde yanıtın fazla olduğu bulunmuştur. Bu tümörlerde mutasyonlar sonucu üretilen çok sayıdaki hatalı (hipermutasyone) proteinlerin konak immün yanıtına sebep olduğu düşünülmektedir.

Hipermutasyone tümöre karşı lenfositik reaksiyon Crohn benzeri inflamasyon, peritümöral lenfoid reaksiyon, intratümoral periglandüler lenfoid reaksiyon ve intratümöral lenfosit infiltrasyonu olarak dört bileşene ayrılabilir (59).

Crohn benzeri inflamasyon: CBİ tümörün en invaziv sınırı ilerisinde genellikle transmural, daha invaziv tümörlerde perikolonik yağ dokuda bulunan germinal merkezlere de sahip olabilen lenfoid agregatlardır (60). MSI-H KRK ile sıklıkla ilişkili bir bulgudur (61).

Peritümöral lenfoid reaksiyon: Tümör kitlesi invazyon sınırının hemen çevresinde oluşan lenfoid reaksiyon olarak tanımlanmıştır (59).

İntratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon: Tümör kitlesi içinde tümör hücrelerinin bitişiğinde komşu tümör stromasında izlenen lenfositik reaksiyon olarak tanımlandı (59).

İntratümöral lenfosit infiltrasyonu: Tümör hücrelerinin üzerinde, tümör hücreleri ile iç içe bulunan lenfositlerdir (59).

2.10.2.7. Coğrafik nekroz

Gelişmekte olan veya gelişmiş tümörün bir takım değişen faktörlere bağlı olarak infarkta uğrayıp geniş alanlarda yaygın nekrotik debriler içermesidir (61).

2.10.2.8. Medüller (solid-sinsityal) diferansiasyon

Küçük-orta boyutlu hücrelerden solid alanlar, yuvalar, trabeküller şeklinde gelişim gösteren hücre tabakalarından oluşum gösterir. Az diferansiasyonun az görülen bir tipidir. Sık mitoz ve lenfositlerden zengin stroma içerir (62).

2.11. DNA MİSMATCH TAMİR BOZUKLUĞU OLAN KOLOREKTAL KARSİNOMLAR

Tüm KRK'lerin yaklaşık %15'inde dMMR mevcuttur. dMMR izlenen KRK'lerin %80'i sporadik olup promotör metilasyonu ile MLH-1 ekspresyon kaybından kaynaklanırken kalan vakalar kalıtsal sebeplerdir (24). Metilasyonla MLH1 susturulması ile sporadik dMMR olan KRK yaş arttıkça sıklığı artar, 70 yaşın üzerinde kadın cinsiyette yoğunlaşır ve yaklaşık %90'ı sağ kolondadır (62–64). Ekzofitik büyüme paterni, tümörde itici sınır, yaygın nekroz, müsinöz değişiklik ve taşlı yüzük hücre varlığı, tümör infiltre edici lenfositik yanıt yüksekliği MSI tümörlerde daha sık görülür (61,65). Yine diferansiye olmayan tümör varlığı (medüller karsinom gibi) MSI ile ilişkilidir. Sporadik MSI kanserler, MSI-H Lynch sendromunda görülen KRK'lere göre daha proksimal lokalizasyonlu, daha az diferansiye, daha heterojen ve daha fazla müsinöz özellikler gösterir (66). MSI KRK'ler diğer KRK'lere göre daha ileri T evresindedir. Yine normal KRK'lara göre bölgesel lenf nodu metastazı daha az sıklıkta izlenir. Evre ve prognostik

parametrelere göre deęerlendirilmesinde MSI KKK'lerin, MSS KKK'lere göre daha iyi sağ kalım gösterdiği bulunmuştur (67).

Mikrosatellit instabil tümörler immün yanıt ve interlökin yolaklarıyla bağlantılı olarak yüksek tümör infiltre edici lenfosit içerirler. Bu durum sonucunda MSI tümörler konakta g   l  immün reaksiyon yanıtı ortaya çıkartır. Bu yanıt sebebiyle MSI tümörlerin MSS tümörlerden daha az lenf nodu metastazı yapma eğiliminde olduğunu bazı çalışmalar göstermektedir (39). Tümörün biyolojik davranışı ve tümör ile konak arasındaki etkileşimler, peritümoral lenf düğümlerinin özelliklerini etkilemektedir (51).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

2017- 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde immünohistokimyasal yöntemle dMMR saptanan lenf nodu diseksiyonu yapılmış 61 adet kolorektal rezeksiyon vakası dahil edilmiştir. İntramukozal karsinom içeren adenomlar ve intramukozal karsinom vakaları dahil edilmemiştir.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı verilmiştir (Tez karar no: 20/15, tarih: 03.11.2022).

3.3. ARŞİV TARANMASI

Veriler hastane bilgi sistemi üzerinden patoloji raporlarından ve hasta dosyalarından toplanmıştır. Kliniğimiz arşivde bulunan vakalara ait tüm H&E ve immünohistokimyasal boyama preparatları Nikon Eclipse E200 mikroskopta incelenmiştir. pMMR kolorektal tümörler, endoskopik kolorektal biyopsiler, dış merkezden gelen konsultasyon vakaları ve lenf nodu diseksiyonu içermeyen kolorektal rezeksiyonları çalışmadan hariç tutulmuştur.

3.4. HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.4.1. Tümör Diferansiasyon Derecesi

Tümörler diferansiasyon derecesine göre iyi, orta, az diferansiye ve andiferansiye tümörler olarak sınıflandırıldı. Ayrıca DSÖ tarafından önerilen iyi ve orta diferansiye tümörlerin düşük dereceli, az diferansiye tümörlerin yüksek dereceli olarak sınıflandırıldığı 2 dereceli sistem de kullanılmıştır.

3.4.2. Müsinöz Diferansiasyon

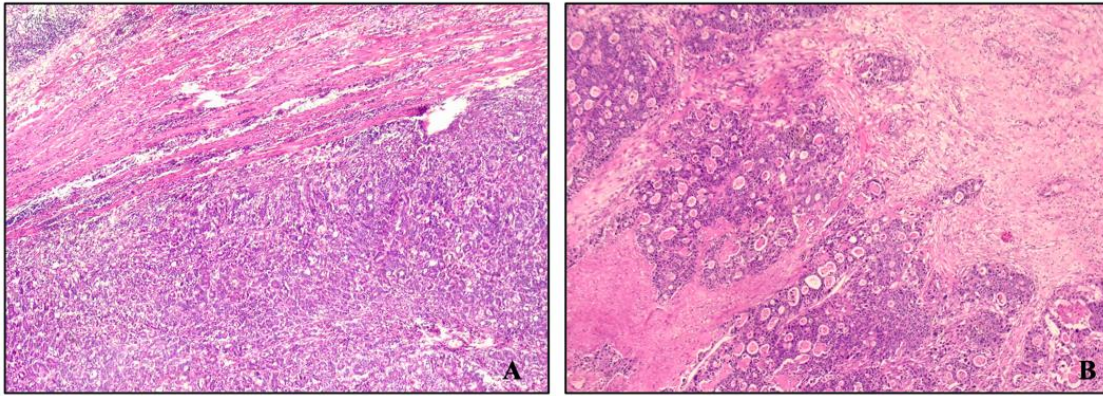
Tümörün toplam hacminin %50'sinden büyük alanda hücre dışı müsin içeren tümörler müsinöz olarak sınıflandırıldı. Hücre dışı müsin içeren alan %50'den daha az ise fokal müsinöz diferansiasyon olarak sınıflandırıldı (68).

3.4.3. Taşlı Yüzük Hücreli Diferansiasyon

Malign tümör hücrelerinde intrasitoplazmik müsin içeriği mevcut olduğunda taşlı yüzük hücre olarak tanımlanmıştır. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında taşlı yüzük hücre varlığında taşlı yüzük hücreli karsinom, %50'den daha azında taşlı yüzük hücre içerenlerde fokal taşlı yüzük hücre diferansiasyon alanı olarak sınıflandırıldı (17).

3.4.4. Tümörün İnvazyon Alanında Büyüme Paterni

Mevcut tümör invazyon alanını temsil eden tüm alanlar incelendi ve itici veya infiltratif olarak değerlendirildi (54).

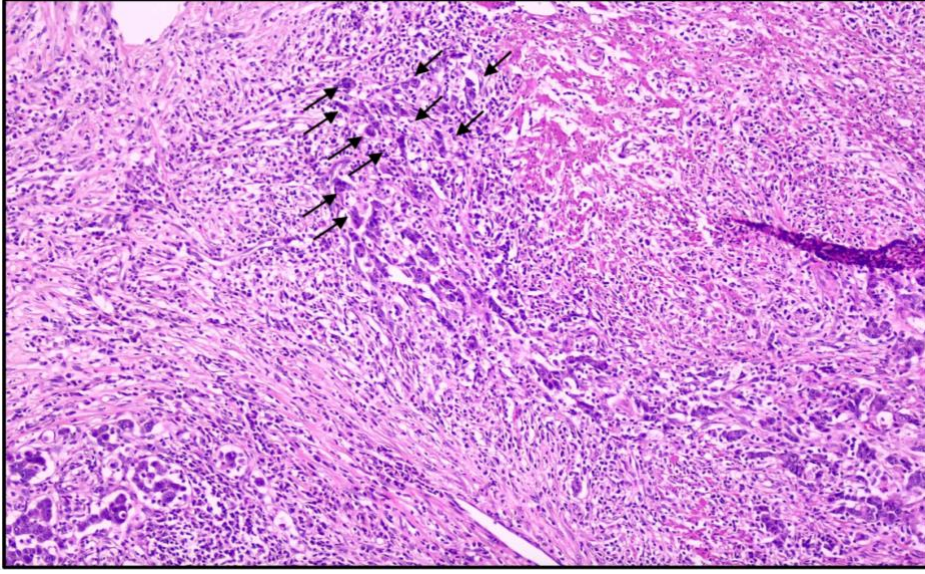


Şekil 5. Tümör büyüme paterni. Tümör büyüme paterni. A. İtici büyüme paterni (H&E; x4), B. İnfiltratif büyüme paterni (H&E; x4)

3.4.5. Tümör Tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması değerlendirmesi için vakaya ait tümör invazyon sınırlarını temsil eden 10 ayrı alan taranmış olup 5 hücreden az tümör hücre grupları ve

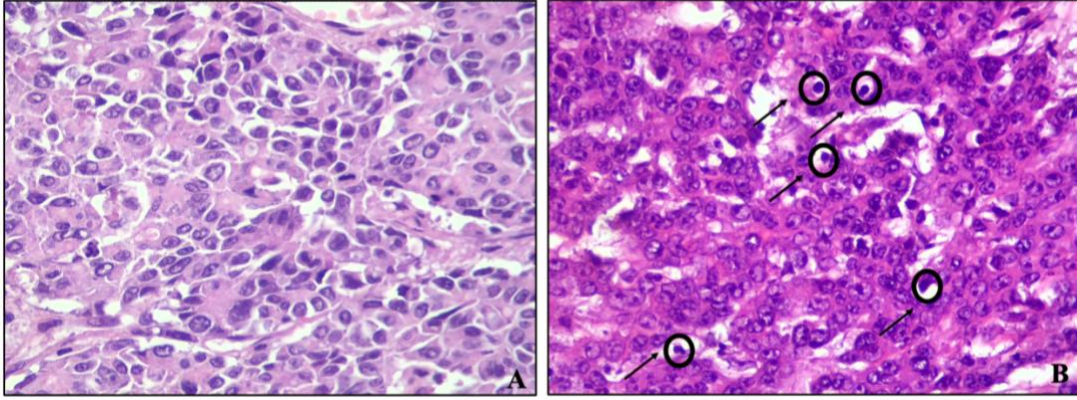
tek hücre varlığı tümör tomurcuğu kabul edilmiştir. En yoğun alanda 0,785 mm² boyutuna denk gelen 200X büyütmede 0-4 hücre veya hücre grubu varlığında düşük, 5-9 hücre veya hücre grubu varlığında orta, 10 ve üzeri hücre veya hücre grubu varlığında yüksek olarak derecelendirilmiştir (55).



Şekil 6. Tümör tomurcuklanması. (İnvazyon sınırında yüksek tümör tomurcuklanma) (H&E; x100)

3.4.5. İntratümöral Lenfosit İnfiltrasyonu

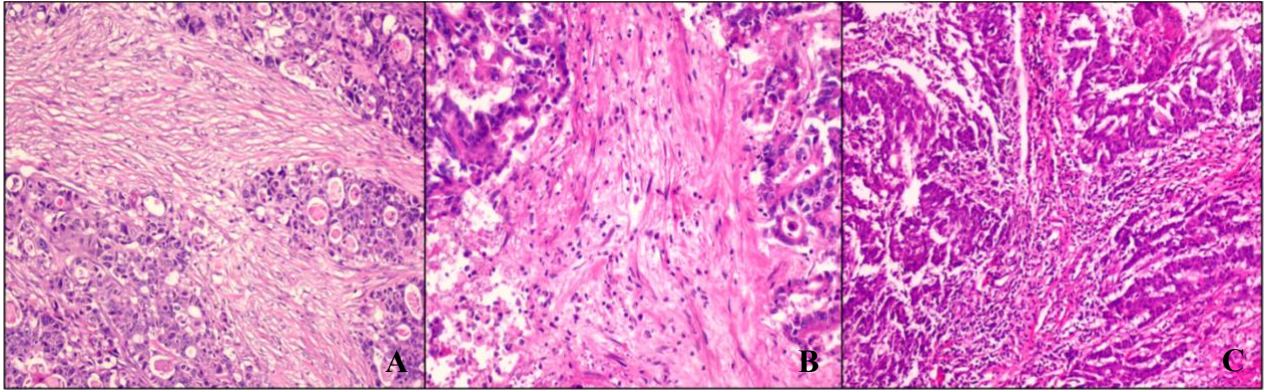
İntratümöral lenfosit yoğunluğu için tümör alanının tümü 100X büyütme alanında tarandı ve en yoğun olduğu düşünülen 5 alan 400X büyütme alanında değerlendirildi. 400X bir büyütme alanında tümörü infiltre eden lenfosit varlığı 2 ve üzerinde ise var, daha düşük ise yok olarak değerlendirildi. MMR proteinleri için kullanılan İHK'sel yöntemlerde lenfositlerin iç kontrol olarak pozitif boyanma göstermesi ek ipucu olarak kullanıldı ve apoptotik hücrelerin yanlışlıkla lenfosit olarak değerlendirilmesinin önüne geçti (69).



Şekil 7. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu. A. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu yok (H&E; x400), B. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu (oklar: tümör hücrelerini infiltre eden lenfositler) (H&E; x400)

3.4.6. İntratümöral Periglandüler Lenfoid Reaksiyon

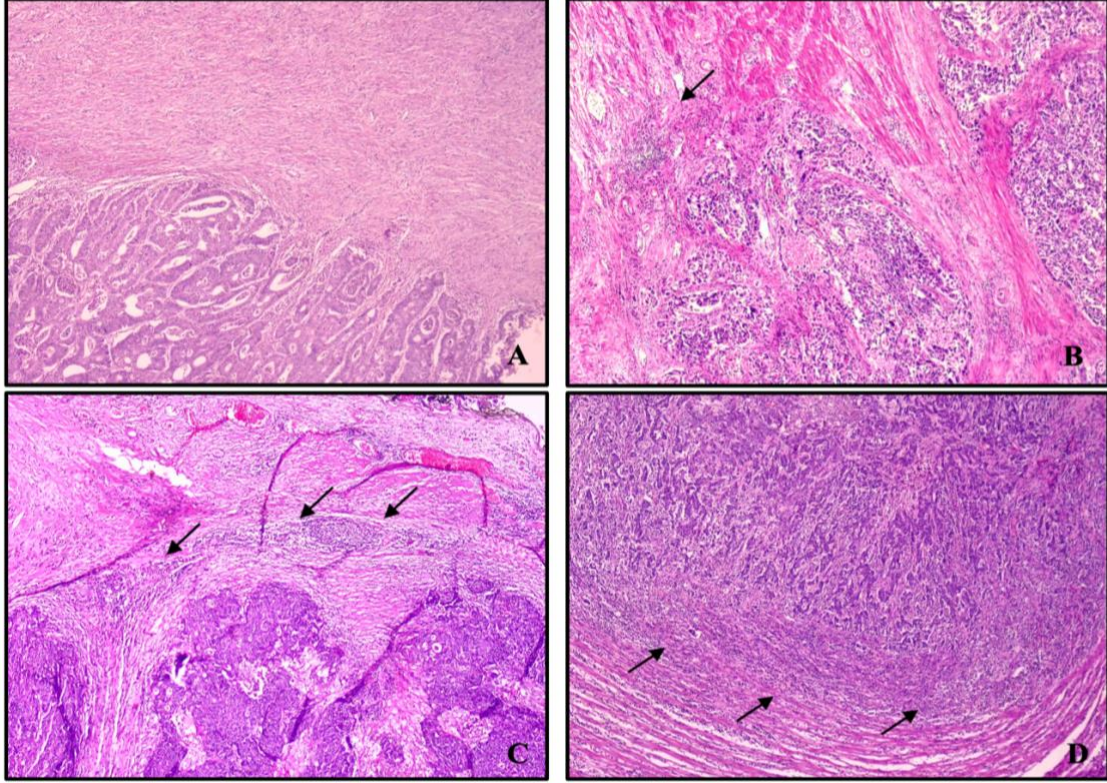
Stromadaki lenfositler, Uluslararası TIL Çalışma Grubu, 2014'ün tavsiyelerine göre tanımlanmıştır. Bunlar, 5 büyük büyütme alanında (HPF; büyütme, $\times 200-400$), tümörün merkezinde sayılan toplam stromal alandaki mononükleer inflamatuvar hücrelerin yüzdesi olarak belirlendi. Lenfositlerin stromal hücrelere oranı üç grupta belirlendi: hafif (lenfosit/stromal hücre %0-10); orta (lenfosit/stromal hücre %20-40); ve yüksek (lenfosit/stromal hücre %50-90) (70).



Şekil 8. İntratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon. A. İPL hafif (H&E; x100), B. İPL orta (H&E; x100), C. İPL yüksek (H&E; x100)

3.4.7. Peritümöral Lenfoid Reaksiyon

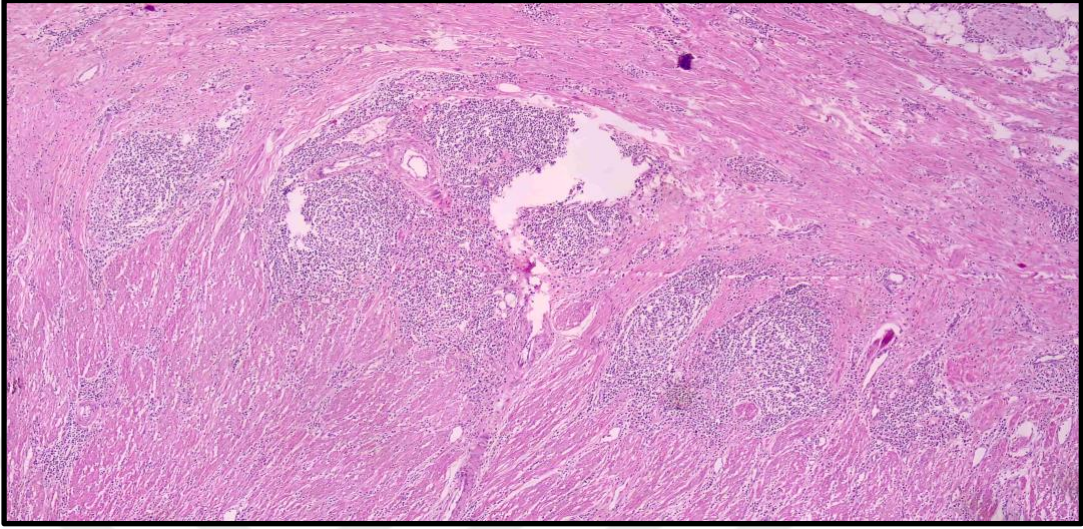
Tümör içeren tüm kesitler değerlendirildi. Dört kategoride tanımlandı. Tümörün invazyon sınırında izlenen inflamasyon 0'dan 3'e kadar sırasıyla yok-hafif-orta-yüksek olarak derecelendirildi (59).



Şekil 9. Peritümöral lenfoid reaksiyon. A. PTL yok (H&E; x40), B. PTL hafif (H&E; x40), C. PTL orta (H&E; x40), D. PTL yüksek (H&E; x40)

3.4.8. Crohn Benzeri İnflamasyon

Tümör içeren tüm kesitler değerlendirildi. Transmural bölgede veya invaziv alanın ilerisi perikolonik yağ doku sınırında germinal merkez içeren veya içermeyen 1mm'ye eşit veya büyük çaplı lenfoid agregat varlığı Crohn benzeri inflamasyon var olarak değerlendirildi. Daha küçük lenfoid agregat yok olarak belirlendi (71).



Şekil 10. Crohn benzeri inflamasyon (H&E; x40)

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

3.5.1. Antikorlar

Kolorektal kansinomlarda “mismatch” onarım proteinleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 bölümümüzde rezeksiyon spesmenlerinde rutin olarak çalışılmaktadır. Mevcut immunohistokimyasal yöntemle boyalı kesitler tekrar değerlendirilmiştir.

3.5.2. İmmunhistokimyasal Çalışma Yöntemi ve Değerlendirme

MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 antikorları Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) çalışılmıştır.

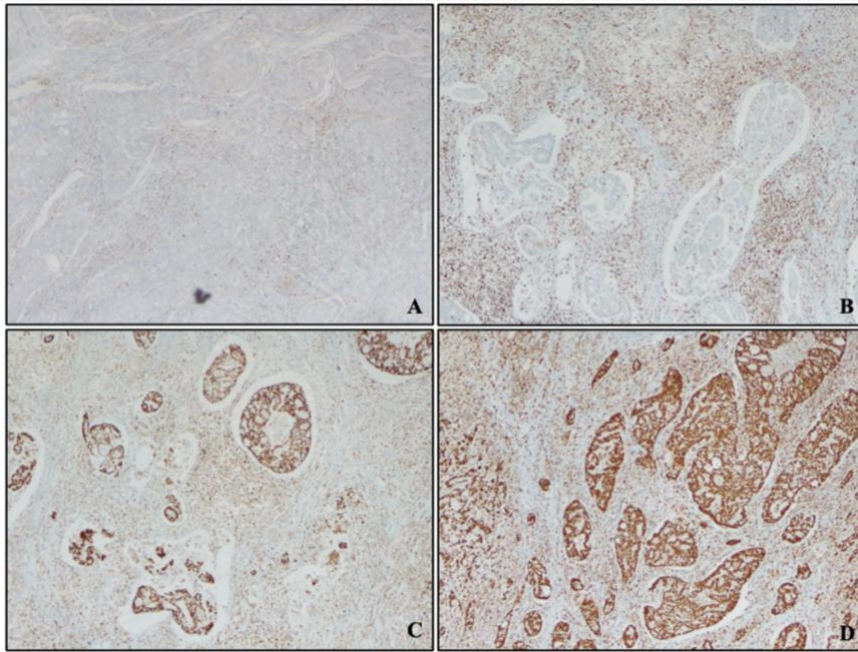
Formalin ile fikse parafine gömülü doku bloklarından 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin kaplı lama alınarak, deparafinize edildikten sonra immunohistokimyasal boyama yöntemleri uygulanmıştır. İmmunohistokimyasal incelemede kullanılan antikorlara ait klon, üretici firma özellikleri ve otomatize cihaz bilgileri aşağıda (Tablo 1) gösterilmiştir.

Tablo 1. Antikorların özellikleri

Antikor	Klon	Firma	Cihaz
MLH-1(fare monoklonal)	M1	VENTANA	VENTANA BenchMark ULTRA
MSH-2(fare monoklonal)	G219-1129	CELL MARQUE	VENTANA BenchMark ULTRA
MSH-6(fare monoklonal)	44	VENTANA	VENTANA BenchMark ULTRA
PMS-2(tavşan monoklonal)	EPR3947	CELL MARQUE	VENTANA BenchMark ULTRA

Çalışmaya dahil edilen vakalarda MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 protein ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiş olup tümöre komşu stromadaki lenfositler ve kolon mukozası iç kontrol yöntemi olarak kullanılmıştır.

Işık mikroskopunda (Nikon Eclipse E200), immünohistokimyasal yöntemle boyalı lamalar değerlendirildi. Literatür ışığında; Tümör hücrelerinde nükleer boyanma değerlendirilmiş olup komplet (%90'dan fazla) boyanma yokluğu ekspresyon kaybı olarak kaydedilmiştir. İnkomplet (%10-50) ve fokal (%10'dan az) boyanma kayıpları dahil edilmemiştir yani ekspresyon kaybı yok (pMMR) olarak kabul edilmiştir (72).



Şekil 11. İmmünohistokimyasal boyanma. A. MLH1 ekspresyon kaybı (İHK; x100), B. PMS2 ekspresyon kaybı (İHK; x100), C. MSH2 ekspresyonu mevcut (İHK; x100), D. MSH6 ekspresyonu mevcut (İHK; x100)

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 21 programına kayıt edilerek analiz edildi. Verilerin normallik kontrolleri Kolmogrov Simirnov testi ile yapıldı. Non-parametrik verilerin gösteriminde ortanca ve interquantile range (IQR); kategorik değişkenlerin gösteriminde olgu sayısı (n) ve yüzdelik dilimi (%) kullanıldı. Non parametrik verilerin kategorik değişkenler ile karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin kendi analizinde analizinde Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 60 yıl, yaş ortancası 58 yıl (IQR:22 yıl); lenf nodu (LN) metastatik gruptaki hastaların yaş ortalaması 62 yıl, ortancası 56 yıl (IQR:25 yıl) ve non-metastatik grubun yaş ortalaması 59 yıl, yaş ortancası 58 yıl (IQR:24 yıl) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,476) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların yaş dağılımının karşılaştırılması

	GRUP			p
	Tüm Grup	LN Metastatik	Non-metastatik	
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Yaş	58 (22)	56 (25)	58 (24)	0,476

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda hastaların 23'ü (%37,7) kadın ve 38'i (%62,3) erkekti. LN metastatik grupta hastaların 7'si (%50) kadın ve 7'si (%50) erkek iken; non-metastatik grupta hastaların 16'sı (%34) kadın ve 31'i (%66) erkekti. LN metastatik grupta kadın/cinsiyet oranı benzerken, non-metastatik grupta 2 kata varan erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Metastaza cinsiyetin etkisi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p:0,280) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Kadın	23 (%37,7)	7 (%50)	16 (%34)	0,280
Erkek	38 (%62,3)	7 (%50)	31 (%66)	

Kikare testi

Çalışmamızda tümörlerin lokalizasyonu incelendiğinde; hastaların 15'inde (%24,6) çekumda, 19'unda (%31,1) çıkan kolonda, 10'unda (%16,4) transvers kolonda, 5'inde (%8,2) inen kolonda, 6'sında (%9,8) sigmoid kolonda ve 6'sında (%9,8) rektumda

tümör olduğu saptandı. LN metastatik grupta hastaların 4'ünde (%28,6) çekumda, 3'ünde (%21,4) çıkan kolonda, 3'ünde (%21,4) transvers kolonda, 2'sinde (%14,3) inen kolonda ve 2'sinde (%14,3) sigmoid kolonda tümör olduğu; non-metastatik hastaların 11'inde (%23,4) çekumda, 16'sında (%34) çıkan kolonda, 7'sinde (%14,9) transvers kolonda, 3'ünde (%6,4) inen kolonda, 4'ünde (%8,5) sigmoid kolonda ve 6'sında (%12,8) rektumda tümör olduğu saptandı. Rektumda lenf nodu metastazı mevcut vaka izlenmemesi dikkati çekti. Gruplar arasında tümör lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,560) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların tümör lokalizasyon dağılımının karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		P
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Çekum	15 (%24,6)	4 (%28,6)	11 (%23,4)	0,560
Çıkan kolon	19 (%31,1)	3 (%21,4)	16 (%34)	
Transvers kolon	10 (%16,4)	3 (%21,4)	7 (%14,9)	
İnen kolon	5 (%8,2)	2 (%14,3)	3 (%6,4)	
Sigmoid kolon	6 (%9,8)	2 (%14,3)	4 (%8,5)	
Rektum	6 (%9,8)	0	6 (%12,8)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 44'ünde (%72,1) tümörün sağ kolonda iken, 17'sinde (%27,9) sol kolondaydı. LN metastatik grupta hastaların 10'nunda (%71,4) tümörün sağ kolonda ve 4'ünde (%28,6) tümörün sol kolonda; non-metastatik grupta ise hastaların 34'ünde (%72,3) tümörün sağ kolonda ve 13'ünde (%27,7) tümörün sol kolonda olduğu saptandı. Tüm grup ve diğer iki grup karşılaştırıldığında neredeyse eşit oranda sağ ve sol kolon lokalizasyonu gösterdiği görüldü. Gruplar arasında tümörlerin bulunduğu konum açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,947) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların tümör lokalizasyonlarının (sağ/sol kolon) karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Sağ kolon	44 (%72,1)	10 (%71,4)	34 (%72,3)	0,947
Sol kolon	17 (%27,9)	4 (%28,6)	13 (%27,7)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 55'ünde (%86,9) adenokarsinom, NOS , 5'inde (%8,2) müsinöz karsinom, 2'sinde (%3,3) medüller karsinom ve 1'inde (%1,6) taşlı yüzük hücreli karsinom olduğu saptandı. Lenf nodu metastazlı grupta hastaların 10'unda (%71,4) adenokarsinom, 2'sinde (%14,3) müsinöz karsinom ve 2'sinde (%14,3) medüller karsinom olduğu saptandı. Non-metastatik grupta ise hastaların 43'ünde (%91,5) adenokarsinom, NOS , 3'ünde (%6,4) müsinöz karsinom ve 1'sinde (%2,1) taşlı yüzük hücreli karsinom saptandı. Müsinöz karsinom LN metastazı mevcut grupta, non-metastatik gruba göre daha yüksek oranda izlenmiştir. Sadece LN metastazlı grupta medüller karsinom izlenmiştir. Yine benzer şekilde taşlı yüzük hücreli karsinom da sadece non-metastatiktir. Non-metastatik grupta adenokarsinom, NOS sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,040) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların tümör histolojik tiplerinin karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Adenokarsinom, NOS	53 (%86,9)	10 (%71,4)	43 (%91,5)	0,040
Müsinöz karsinom	5 (%8,2)	2 (%14,3)	3 (%6,4)	
Medüller karsinom	2 (%3,3)	2 (%14,3)	0	
Taşlı yüzük hücreli karsinom	1 (%1,6)	0	1 (%2,1)	

Kikare testi

Çalışmamızda belirlenen tümörlerin 4'ünün (%6,6) iyi diferansiye, 39'unun (%63,9) orta diferansiye ve 18'inin (%29,5) az diferansiye olduğu belirlendi. Grubumuzda belirlenen tümörler içerisinde andiferansiye olan tümör olmadığı belirlendi. LN metastazlı gruptaki hastalarda belirlenen tümörlerin 7'sinin (%50) orta ve 7'sinin (%50) az diferansiye olduğu belirlendi. Non-metastatik gruptaki hastalarda belirlenen tümörlerin ise 4'ünün (%8,5) iyi, 32'sinin (68,1) orta ve 11'inin (%23,4) az diferansiye olduğu belirlendi. İyi diferansiye tümörlerin hiçbirinde lenf nodu metastazı izlenmemesi önemli değerlendirilmiştir. Orta diferansiye tümörler non-metastatik grupta metastazlı gruba göre daha yüksek oranda izlenmiştir. Az diferansiye tümörlerin oranı ise LN metastazlı grupta daha fazladır. Tüm bu farklılıklara rağmen gruplarda belirlenen tümörlerin diferansiasyon dereceleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,115) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların tümör diferansiasyon derecelerinin (iyi/orta/az/andiferansiye) karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
İyi diferansiye	4 (%6,6)	0	4 (%8,5)	0,115
Orta diferansiye	39 (%63,9)	7 (%50)	32 (%68,1)	
Az diferansiye	18 (%29,5)	7 (%50)	11 (%23,4)	
Andiferansiye	0	0	0	

Kikare testi

Çalışmamızda tümörlerin 43'ünün (%70,5) düşük ve 18'inin (%29,5) yüksek dereceli olduğu saptandı. LN metastatik gruptaki hastalarda belirlenen tümörlerin 7'sinin (%50) düşük ve 7'sinin (%50) yüksek dereceli iken; non-metastatik gruptaki hastalarda belirlenen tümörlerin ise 36'sının (%76,6) düşük dereceli ve 11'inin (%23,4) yüksek dereceli olduğu saptandı. LN metastatik tümörler non-metastatik tümörlere göre daha yüksek oranda yüksek dereceli saptanmıştır. Non-metastatik grupta ise düşük dereceli vaka oranı LN metastatik gruptan daha fazladır. Ancak belirlenen tümörlerin histolojik derece miktarı arasında saptanan farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı özellikte değildi (p:0,060) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların tümör diferansiasyon derecelerinin (düşük/yüksek dereceli) karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Düşük dereceli	43 (%70,5)	7 (%50)	36 (%76,6)	0,060
Yüksek dereceli	18 (%29,5)	7 (%50)	11 (%23,4)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastalarda belirlenen tümör büyüklüklerinin ortancası 5,5 cm (IQR:4 cm); LN metastatik gruptaki hastaların tümör çapı en büyüğü 12 cm, en küçüğü 3cm, ortancası 5,5 cm (IQR:5 cm) ve non-metastatik grubun tümör çapı en büyüğü 11 cm, en küçüğü 2,3 cm, ortancası 5,5 cm (IQR:3 cm) olarak saptandı. Gruplar arasında tümör büyüklükleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,925) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların tümör boyutlarının karşılaştırılması

	Tüm Grup Ortanca (IQR)	GRUP		p
		LN Metastatik Ortanca (IQR)	Non-metastatik Ortanca (IQR)	
Tümör boyutu	5,5 (4)	5,5 (5)	5,5 (3)	0,925

Mann Whitney U testi

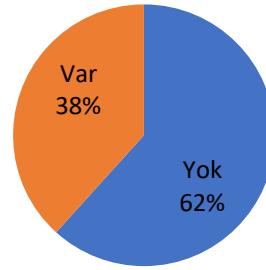
Çalışmamızda hastalarda belirlenen tümörlerin 49'unun (%80,3) infiltratif sınırlı iken, 12'sinin (%19,7) itici sınırlı karakterde olduğu saptandı. LN metastatik gruptaki tümörlerin 12'sinin (%85,7) infiltratif ve 2'sinin (%14,3) itici karakterde; non-metastatik gruptaki tümörlerin ise 37'sinin (%78,7) infiltratif ve 10'nunun (%21,3) itici karakterde olduğu saptandı. Non-metastatik grupta metastatik gruba göre itici sınır daha yüksek oranda izlendi. Gruplar arasında tümör sınırlarının karakteri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,564) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların tümör sınırlarının karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
İnfiltratif	49 (%80,3)	12 (%85,7)	37 (%78,7)	0,564
İtici	12 (%19,7)	2 (%14,3)	10 (%21,3)	

Kikare testi

Çalışmamızda non-metastatik gruptaki tümörlerin 18'inin (38,3) lenfovasküler invazyon var iken, 29'unda (%61,9) lenfovasküler invazyon saptanmadı (Şekil 5).



Şekil 12. Lenfovasküler invazyon sıklığı

Çalışmamızda hastaların 23'ünde (%37,7) perinöral invazyon olduğu; LN metastatik gruptaki hastaların 9'nunda (%64,3) ve non-metastatik gruptaki hastaların ise 14'ünde (%29,3) perinöral invazyon olduğu saptandı. Metastatik grupta perinöral invazyon sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,019) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların perinöral invazyon varlığının karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	23 (%37,7)	9 (%64,3)	14 (%29,8)	0,019
Yok	38 (%62,3)	5 (%35,7)	33 (%70,2)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 3'ünde (%4,9) ektramural venöz invazyon olduğu; metastatik gruptaki hastaların 2'sinde (%14,3) ve non-metastatik grupta hastaların ise 1'inde (%2,1) ektramural venöz invazyon olduğu saptandı. Non-metastatik grupta ektramural venöz invazyon daha az oranda izlendi ve bu vakaların büyük çoğunluğu EMVİ göstermedi. Gruplar arasında ektramural venöz invazyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,065) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların ektramural venöz invazyon durumlarının karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	3 (%4,9)	2 (%14,3)	1 (%2,1)	0,065
Yok	58 (%95,1)	12 (%85,7)	46 (%97,9)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 30'unda (%49,2) düşük, 21'inde (%34,4) orta ve 10'nunda (%16,4) yüksek tümör tomurcuklanması olduğu saptandı. LN metastatik gruptaki hastaların 6'sında (%42,9) düşük, 5'inde (%35,7) orta ve 3'ünde (%21,4) yüksek tümör tomurcuklanması olduğu; non-metastatik grupta ise hastaların 24'ünde (%51,1) düşük, 16'sında (%34) orta ve 7'sinde (%14,9) yüksek tümör tomurcuklanması olduğu saptandı. Non-metastatik grup daha düşük tomurcuklanma oranı gösterdi. Orta tomurcuklanma gruplar arası benzerdi. LN metastatik tümörlerde yüksek tomurcuklanmanın daha yüksek oranda infiltratif, yüksek dereceli ve az diferansiye olmaları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. LN metastatik tümörler, non-metastatiklere göre daha yüksek oranda yüksek tümör tomurcuklanması gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p:0,804) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların tümör tomurcuklanmasının karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Düşük	30 (%49,2)	6 (%42,9)	24 (%51,1)	0,804
Orta	21 (%34,4)	5 (%35,7)	16 (%34)	
Yüksek	10 (%16,4)	3 (%21,4)	7 (%14,9)	

Kikare testi

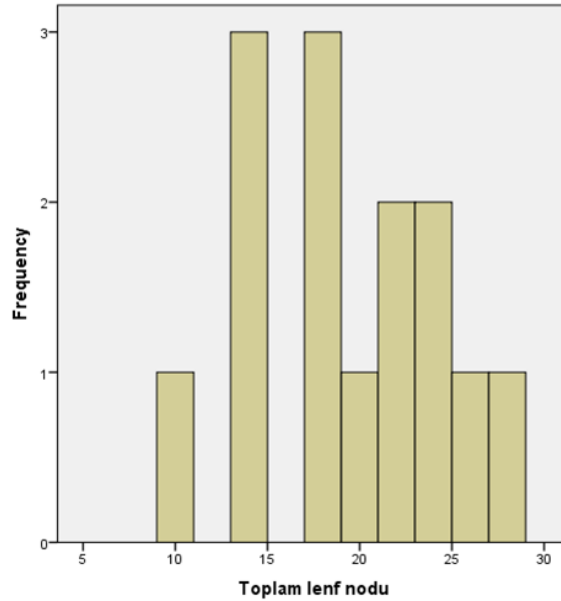
Çalışmamızda hastaların 9’unda (%14,8) tümör depoziti olduğu bunun yüksek çoğunluğunun ise LN metastatik grupta yer aldığı, LN metastatik gruptaki hastaların 7’sinde (%50) ve non-metastatik gruptaki hastaların ise 2’sinde (%4,3) tümör depoziti olduğu saptandı. LN metastatik grupta tümör depoziti sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların tümör depozitinin karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	9 (%14,8)	7 (%50)	2 (%4,3)	<0,001
Yok	52 (%85,2)	7 (%50)	45 (%95,7)	

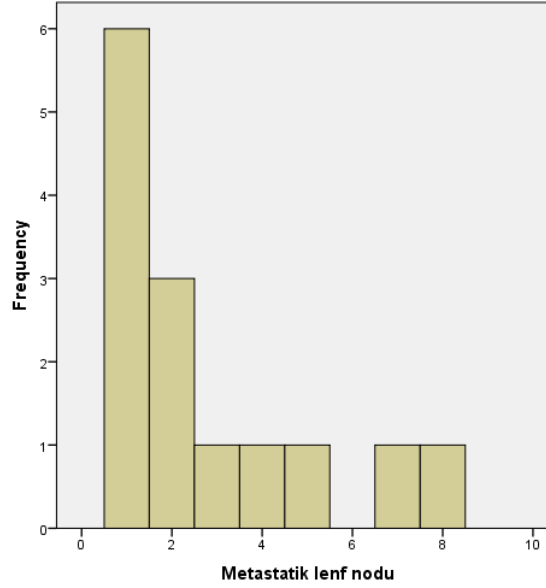
Kikare testi

Çalışmamızda metastatik gruptaki hastaların diseke edilen lenf nodu sayısı ortancası 18 (IQR:9), ortalaması 18,7 olup; en az 10 adet, en çok 27 adet lenf nodu diseke edildi. Bir vaka hariç (10 adet) toplam lenf nodu sayısı 12’nin üzerinde izlendi (Şekil 6). Non-metastatik grupta lenf nodu sayısı ortancası 18, ortalaması 20,7 olup; en az 2 adet, en çok 58 adet lenf nodu saptandı



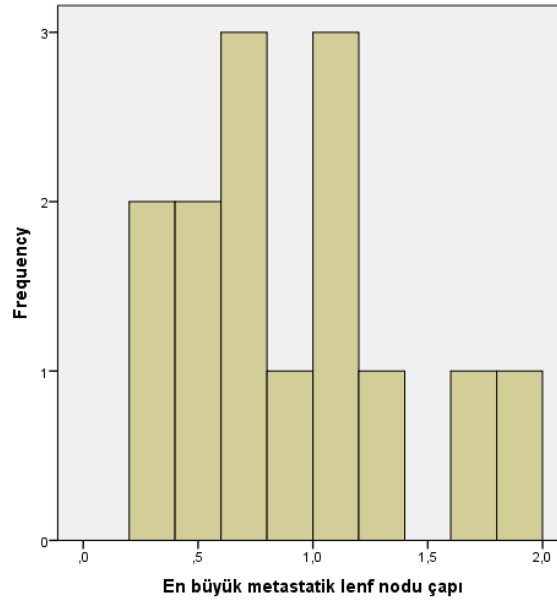
Şekil 13. LN Metastatik grup toplam diseke edilen lenf nodu sayısı

Çalışmamızda LN metastatik gruptaki hastaların metastatik lenf nodu sayısı ortancası 2 (IQR:3), ortalaması 2,7 olup; en az 1 adet, en çok 8 adet metastatik lenf nodu saptandı. (Şekil 7).



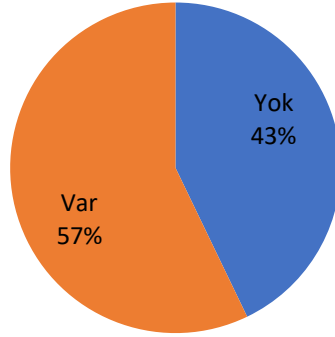
Şekil 14. Metastatik lenf nodu sayısı

Çalışmamızda metastatik gruptaki hastalarda saptanan en büyük LN metastatik lenf nodu çapının ortancası 0,75 cm (IQR:1) en küçüğü 0,2 cm iken, en büyüğü 2 cm olarak saptandı (Şekil 8).



Şekil 15. En büyük metastatik lenf nodunun çapı

Çalışmamızda LN metastatik gruptaki hastaların 8'inde (%57,1) lenf nodu ektranodal yayılım yaptığı, 6 (%42,9) hastada ektranodal yayılım olmadığı saptandı (Şekil 9).



Şekil 16. Ektranodal yayılım sıklığı

Çalışmamızda hastaların 26'sında (%42,6) intratümoral lenfosit infiltrasyonu olduğu; LN metastatik gruptaki hastaların 6'sında (%42,9) ve non-metastatik gruptaki hastaların ise 20'sinde (%42,6) intratümoral lenfosit infiltrasyonu olduğu belirlendi. Gruplar arasında intratümoral lenfosit infiltrasyonu hemen tümüyle benzer oranlarda izlenmiş olup, anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,984) (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların intratümoral lenfosit infiltrasyonu karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	26 (%42,6)	6 (%42,9)	20 (%42,6)	0,984
Yok	35 (%57,4)	8 (%57,1)	27 (%57,4)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 21'inde (%34,4) hafif, 25'inde (%41) orta ve 15'inde (%24,6) yüksek düzeyde intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon olduğu saptandı. LN metastatik grupta hastaların 5'inde (%35,7) hafif, 3'ünde (%21,4) orta ve 6'sında (%42,9) yüksek intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon olduğu; non-metastatik grupta ise hastaların 16'sında (%34) hafif, 22'sinde (%46,8) orta ve 9'unda (%19,1)

yüksek intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon olduğu saptandı. Non metastatik grupta daha yüksek oranda orta düzeyde lenfoid reaksiyon izlenmiş olup, LN metastatik grupta ise yüksek oranda yüksek derece lenfoid reaksiyon izlenmiştir. İstatiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p:0,124) (Tablo 16).

Tablo 16. Grupların intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Hafif	21 (%34,4)	5 (%35,7)	16 (%34)	0,124
Orta	25 (%41)	3 (%21,4)	22 (%46,8)	
Yüksek	15 (%24,6)	6 (%42,9)	9 (%19,1)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 9’unda (%14,8) peritümöral lenfoid reaksiyon (PTL) olmadığı, 24’ünde (%39,3) hafif, 19’unda (%31,1) orta ve 9’unda (%14,8) yüksek PTL reaksiyon saptandı. LN metastatik grupta hastaların 2’sinde (%14,3) PTL reaksiyon olmadığı, 7’sinde (%50) hafif, 4’ünde (%28,6) orta ve 1’inde (%7,1) yüksek PTL reaksiyon; non-metastatik grupta ise hastaların 7’sinde (%14,9) PTL reaksiyon olmadığı, 17’sinde (%36,2) hafif, 15’inde (%31,9) orta ve 8’inde (%17) yüksek PTL reaksiyon saptandı. Non-metastatik grupta vakaların 1/2’si orta-yüksek, LN metastatik grupta ise vakaların ancak 1/3’ü orta-yüksek PTL reaksiyon gösterdi. İstatistiksel olarak PTL reaksiyon açısından anlamlı değildi (p:0,774) (Tablo 17).

Tablo 17. Grupların peritümöral lenfoid reaksiyon karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Yok	9 (%14,8)	2 (%14,3)	7 (%14,9)	0,774
Hafif	24 (%39,3)	7 (%50)	17 (%36,2)	
Orta	19 (%31,1)	4 (%28,6)	15 (%31,9)	
Yüksek	9 (%14,8)	1 (%7,1)	8 (%17)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 36'sında (%59) Crohn benzeri inflamasyon (CBİ) olduğu; LN metastatik grupta hastaların 8'inde (%57,1) ve non-metastatik gruptaki hastaların 28'inde (%59,6) CBİ olduğu saptandı. Gruplar arasında CBİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,871) (Tablo 18).

Tablo 18. Grupların Crohn benzeri inflamasyon karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	36 (%59)	8 (%57,1)	28 (%59,6)	0,871
Yok	25 (%41)	6 (%42,9)	19 (%40,4)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 30'unda (%49,2) müsinöz diferansiasyon olduğu; LN metastatik grupta hastaların 5'inde (%35,7) ve non-metastatik gruptaki hastaların 25'inde (%53,2) müsinöz diferansiasyon olduğu saptandı. LN metastatik grupta müsinöz diferansiasyon oranı non-metastatik gruba göre daha düşük oranda izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,251) (Tablo 19).

Tablo 19. Grupların müsinöz diferansiasyon karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	30 (%49,2)	5 (%35,7)	25 (%53,2)	0,251
Yok	31 (%50,8)	9 (%64,3)	22 (%46,8)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 5'inde (%8,2) taşlı yüzük hücre diferansiasyonu olduğu; LN metastatik grupta hastaların 1'inde (%7,1) ve non-metastatik gruptaki hastaların 4'ünde (%8,5) taşlı yüzük hücre diferansiasyonu olduğu saptandı. Her iki grupta benzer taşlı yüzük hücre diferansiasyon oranı izlenmiş olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,870) (Tablo 20).

Tablo 20. Grupların taşıyıcı hücre diferansiasyonu karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		P
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	5 (%8,2)	1 (%7,1)	4 (%8,5)	0,870
Yok	56 (%91,8)	13 (%92,9)	43 (%91,5)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 29'unda (%47,5) medüller (solid-sinsityal) patern olduğu; LN metastatik grupta hastaların 10'unda (%71,4) ve non-metastatik gruptaki hastaların 19'unda (%40,4) medüller (solid-sinsityal) patern olduğu saptandı. LN metastatik grupta medüller (solid-sinsityal) patern sıklığının istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p:0,041) (Tablo 21).

Tablo 21. Grupların medüller (solid-sinsityal) diferansiasyon karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	29 (%47,5)	10 (%71,4)	19 (%40,4)	0,041
Yok	32 (%52,5)	4 (%28,6)	28 (%59,6)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 44'ünde (%72,1) coğrafik nekroz olduğu; LN metastatik grupta hastaların 11'inde (%78,6) ve non-metastatik gruptaki hastaların 33'ünde (%70,2) coğrafik nekroz olduğu saptandı. Gruplar arasında oran benzer izlenmiş olup coğrafik nekroz açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,540) (Tablo 22).

Tablo 22. Grupların coğrafik nekroz karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		P
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Var	44 (%72,1)	11 (%78,6)	33 (%70,2)	0,540
Yok	17 (%27,9)	3 (%21,4)	14 (%29,8)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 8'inin (%13,1) evresinin pT2, 46'sının (%75,4) evresi pT3, 2'sinin (%3,3) evresinin pT4a ve 5'ininde (%8,2) evresinin pT4b olduğu saptandı. LN Metastatik grupta hastaların 11'inin (%78,6) evresi pT3, 2'sinin (%14,3) evresinin pT4a ve 1'ininde (%7,1) evresinin pT4b olduğu; non-metastatik grupta ise hastaların 8'inin (%17) evresi pT2, 35'inin (%74,5) evresi pT3 ve 4'ünün (%8,5) evresinin pT4b olduğu saptandı. Tümör T evresine bakıldığında non-metastatik tümörler de düşük T evresinde (pT2) bulunurken, metastatik tümörlerde hiç pT2 tümör yoktur. Yani tüm düşük T evresindeki (pT2) tümörler non-metastatiktir. pT4 evre LN metastatik tümörlerin %21,4'ünü oluştururken, non-metastatik grubun %8,5'ünü oluşturur. Hatta çalışmadaki pT4a tümörlerin tümü metastatiktir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,027) (Tablo 23).

Tablo 23. Grupların tümör evrelerinin karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
pT2	8 (%13,1)	0	8 (%17)	0,027
pT3	46 (%75,4)	11 (%78,6)	35 (%74,5)	
pT4a	2 (%3,3)	2 (%14,3)	0	
pT4b	5 (%8,2)	1 (%7,1)	4 (%8,5)	

Kikare testi

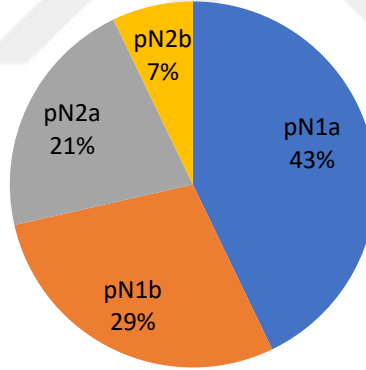
Çalışmamızda hastaların 8'inin (%13,1) evresinin intramural (pT1-pT2), ve 53'ünde (%86,9) evresinin ektramural (pT3-pT4) olduğu saptandı. LN Metastatik grupta vakaların tamamının ektramural olduğu, intramural vaka izlenmediği dikkati çekti. Non-metastatik grupta ise hastaların 8'inin (%17) evresi intramural ve 39'unun (%83) ektramural olduğu saptandı. Bu haliyle tümörün intramural veya ektramural olması LN metastaz durumu ile ilişkili görünüyordu ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,947) (Tablo 24).

Tablo 24. Grupların tümörler intra/ekstramural gelişim karşılaştırılması

		Tüm Grup n (%)	GRUP		p
			LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
İntramural (pT1- pT2)		8 (%13,1)	0	8 (%17)	0,098
Extramural (pT3- pT4)		53 (%86,9)	14 (%100)	39 (%83)	

Kikare testi

Çalışmamızdaki LN metastatik grubun lenf nodu metastazları incelendiğinde; 6'sının (%42,9) pN1a, 4'ünün (%28,6) pN1b, 3'ünün (%21,4) pN2a ve 1'inin (%7,1) pN2b olduğu saptandı (Şekil 10).



Şekil 17. Lenf nodu metastaz durumu

Çalışmamızda hastaların 4'ünde (%6,6) MLH1 kayıp, 4'ünde (%6,6) MSH6 kayıp, 8'inde (%13,1) PMS2 kayıp, 29'unda (%47,5) MLH1 ve PMS2 birlikte kayıp ve 16'sında (%26,2) MSH2 ve MSH6 birlikte kayıp olduğu saptandı. LN metastatik grupta hastaların 2'sinde (%14,3) MLH1 kayıp, 2'sinde (%14,3) MSH6 kayıp, 2'sinde (%14,3) PMS2 kayıp, 6'sında (%42,9) MLH1 ve PMS2 birlikte kayıp ve 2'sinde (%14,3) MSH2 ve MSH6 birlikte kayıp olduğu; non-metastatik grupta ise hastaların 2'sinde (%4,3) MLH1 kayıp, 2'sinde (%4,3) MSH6 kayıp, 6'sında (%12,8) PMS2 kayıp, 23'ünde (%48,9)

MLH1 ve PMS2 birlikte kayıp ve 14'ünde (%29,8) MSH2 ve MSH6 birlikte kayıp olduğu saptandı. MLH1 ve MSH6 kaybı LN metastatik hastalarda daha yüksek oranda izlendi. Benzer şekilde MSH2 ve MSH6 birlikte kaybı non-metastatik tümörlerde daha yüksek oranda izlenmiştir. Gruplar arasında dMMR kayıp protein özelliği açısından istatistiksel farklılık izlenmedi (p:0,354) (Tablo 25).

Tablo 25. Grupların dMMR kayıp antikor tipleri karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		LN Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
MLH1 kaybı	4 (%6,6)	2 (%14,3)	2 (%4,3)	0,354
MSH6 kaybı	4 (%6,6)	2 (%14,3)	2 (%4,3)	
PMS2 kaybı	8 (%13,1)	2 (%14,3)	6 (%12,8)	
MLH1 ve PMS2 kaybı	29 (%47,5)	6 (%42,9)	23 (%48,9)	
MSH2 ve MSH6 kaybı	16 (%26,2)	2 (%14,3)	14 (%29,8)	

Kikare testi

Çalışmamızda hastaların 16'sında (%26,2) tek kayıp, 45'inde (%73,8) çift kayıp saptandı. Metastatik grupta hastaların 6'sında (%42,9) tek kayıp ve 8'inde (%57,1) çift kayıp; non-metastatik grupta ise hastaların 8'inde (%57,1) tek kayıp ve 37'inde (%78,7) çift kayıp olduğu saptandı. Hem LN metastatik grupta hem de non-metastatik grupta çift kayıp tek kayıptan daha fazla idi. Gruplar arasında dMMR kayıp sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,107) (Tablo 26).

Tablo 26. Grupların dMMR kayıp antikor sayıları karşılaştırılması

	Tüm Grup n (%)	GRUP		p
		Metastatik n (%)	Non-metastatik n (%)	
Tek kayıp	16 (%26,2)	6 (%42,9)	10 (%21,3)	0,107
Çift kayıp	45 (%73,8)	8 (%57,1)	37 (%78,7)	

Kikare testi

Çalışmamızda dMMR kolorektal kanserlerin lenf nodu metastazını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz parametrelerin konak immün yanıtı olarak değerlendirdiğimiz; intratümöral lenfosit infiltrasyonu (tablo 27), intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon (tablo 28), peritümöral lenfoid reaksiyon (tablo 29) ve Crohn benzeri inflamasyon (tablo 30) ile ilişkisini ayrıca değerlendirdik. İntratümöral lenfosit infiltrasyonunun, intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyonun ve peritümöral lenfoid reaksiyonun; histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göremedik ($p>0,05$).

Tablo 27. İntratümöral lenfosit infiltrasyonu ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi

	İntratümöral lenfosit infiltrasyonu			p
		Var	Yok	
Histolojik tip	Adenokarsinom, NOS	21 (%80,8)	32 (%91,4)	0,236
	Musinöz karsinom	3 (%11,5)	2 (%5,7)	
	Medüller karsinom	2 (%7,7)	0 (%0)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	0 (%0)	1 (%2,9)	
Medüller diferansiasyon	Var	13 (%50)	16 (%45,7)	0,740
	Yok	13 (%50)	19 (%54,3)	
pT evresi	pT2	4 (%15,4)	4 (%11,4)	0,733
	pT3	20 (%76,9)	26 (%74,3)	
	pT4a	1 (%3,8)	1 (%2,9)	
	pT4b	1 (%3,8)	4 (%11,4)	
Perinöral invazyon	Var	9 (%34,6)	14 (%40)	0,668
	Yok	17 (%65,4)	21 (%60)	

Tablo 28. İntratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi

	İntratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon				p
		Hafif	Orta	Yüksek	
Histolojik tip	Adenokarsinom, NOS	17 (%81)	23 (%92)	13 (%86,7)	0,594
	Musinöz karsinom	3 (%14,3)	1 (%4)	1 (%6,7)	
	Medüller karsinom	1 (%4,8)	0 (%0)	1 (%6,7)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	0 (%0)	1 (%4)	0 (%0)	
Medüller diferansiasyon	Var	8 (%38,1)	13 (%52)	8 (%53,3)	0,562
	Yok	13 (%61,9)	12 (%48)	7 (%46,7)	
pT evresi	pT2	1 (%4,8)	4 (%16)	3 (%20)	0,709
	pT3	18 (%85,7)	18 (%72)	10 (%66,7)	
	pT4a	1 (%4,8)	1 (%4)	0 (%0)	
	pT4b	1 (%4,8)	2 (%8)	2 (%13,3)	
Perinöral invazyon	Var	10 (%47,6)	9 (%36)	4 (%26,7)	0,430
	Yok	11 (%52,4)	16 (%64)	11 (%73,3)	

Tablo 29. Peritümöral lenfoid reaksiyon ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi

	Peritümöral lenfoid reaksiyon					p
		Yok	Hafif	Orta	Yüksek	
Histolojik tip	Adenokarsinom, NOS	7 (%77,8)	21 (%87,5)	16 (%84,2)	9 (%100)	0,720
	Musinöz karsinom	2 (%22,2)	1 (%4,2)	2 (%10,5)	0 (%0)	
	Medüller karsinom	0 (%0)	1 (%4,2)	1 (%5,3)	0 (%0)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	0 (%0)	1 (%4,2)	0 (%0)	0 (%0)	
Medüller diferansiasyon	Var	3 (%33,3)	13 (%54,2)	9 (%47,4)	4 (%44,4)	0,706
	Yok	6 (%66,7)	11 (%45,8)	10 (%52,6)	5 (%55,6)	
pT evresi	pT2	1 (%11,1)	1 (%4,2)	4 (%21,1)	2 (%22,2)	0,617
	pT3	7 (%77,8)	19 (%79,2)	13 (%68,4)	7 (%77,8)	
	pT4a	0 (%0)	2 (%8,3)	0 (%0)	0 (%0)	
	pT4b	1 (%11,1)	2 (%8,3)	2 (%10,5)	0 (%0)	
Perinöral invazyon	Var	2 (%22,2)	12 (%50)	7 (%36,8)	2 (%22,2)	0,336
	Yok	7 (%77,8)	12 (%50)	12 (%63,2)	7 (%77,8)	

Crohn benzeri inflamasyonun; histolojik tip, medüller diferansiasyon ve perinöral invazyon ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). CBI'su olan hastaların pT2 evresi başta olmak üzere düşük pT evresinde olma oranı fazla görüldü. CBI'su olmayanların ise pT4b evresi başta olmak üzere yüksek pT evresinde olma oranı daha fazla idi. Başka bir tanımla düşük pT evreli tümörlerde CBI varlığı daha yüksek oranda saptandı. Yine yüksek pT evreli tümörlerde de CBI yokluğu oranı daha yüksekti. Bu tespit ve farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. Crohn benzeri inflamasyon ile histolojik tip, medüller diferansiasyon, pT evresi ve perinöral invazyon ilişkisi

	Crohn benzeri inflamasyon			p
		Yok	Var	
Histolojik tip	Adenokarsinom	22 (%88)	31 (%86,1)	0,489
	Musinöz karsinom	1 (%4)	4 (%11,1)	
	Medüller karsinom	1 (%4)	1 (%2,8)	
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	1 (%4)	0 (%0)	
Medüller diferansiasyon	Var	14 (%56)	15 (%41,7)	0,270
	Yok	11 (%44)	21 (%58,3)	
pT evresi	pT2	1 (%4)	7 (%19,4)	0,018
	pT3	18 (%72)	28 (%77,8)	
	pT4a	1 (%4)	1 (%2,8)	
	pT4b	5 (%20)	0 (%0)	
Perinöral invazyon	Var	10 (%40)	13 (%36,1)	0,758
	Yok	15 (%60)	23 (%63,9)	

5- TARTIŞMA

Jakubowska ve ark.'nın, Sang-Bong Jung ve ark.'nın ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da her iki grupta baskın olarak adenokarsinom, NOS (%86,9) izlendi. Fujino ve arkadaşları pT1 kolorektal karsinom vakalarında lenf nodu metastazına etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmada az diferansiye tümörlerin lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (70,73). Bizim çalışmamızda da adenokarsinom, NOS tanısı alan vakaların lenf nodu metastazını daha az yaptığını gösterdik. Bu durum non-metastatik grupta orta-iyi diferansiye adenokarsinom, NOS vakalarının çoğunlukta olması anlamlı bulduğumuz parametreyi açıklar niteliktedir.

Müsinöz karsinom tanısı konan vakaların tüm kolorektal karsinomların %5-15'ini oluşturduğu rapor edilmiştir (74). Bizim çalışmamızda toplam vakaların %8,2'si müsinöz karsinom tanısı almıştır. Andrici ve ark.'larının yaptığı çalışmada 264 adet müsinöz karsinom vakasının %45,1'inin lenf nodu metastazı gösterdiği, %54,9'unun lenf nodu metastazı göstermediği izlenmiştir (74). Bizim çalışmamızla (LN metastatik: %40, LN metastatik olmayan %60) uyumlu olduğu gözlenmiştir. Müsinöz karsinom; adenokarsinom, NOS ile kıyaslandığında daha fazla lenf nodu metastazı yapmaya eğilimli olduğu görülmüştür (32). Bizim çalışmamızda müsinöz karsinom vakalarının %40'ı lenf nodu metastazı gösterirken, Adenokarsinom, NOS vakalarının %18,8'i lenf nodu metastazı gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Jung- Soo Pyo ve ark.'larının yaptığı bir meta-analize göre medüller karsinomların andiferansiye/ az diferansiye kanserlere göre düşük lenf nodu metastazı gösterdiği bilinmektedir (33). Ancak bizim çalışmamızda medüller karsinom vakaları yalnızca iki adet izlenmiş olup hepsi LN metastatiktir. Beklenenin aksine LN metastazı izlenmesi her iki vakanın da ileri evre extramural (pT3-pT4a) olması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür.

Taşlı yüzük hücreli karsinom kolorektal kanserlerin %0,5-1 kadarını oluşturur (4). Taşlı yüzük hücreli karsinomların az diferansiye ve adenokarsinom, NOS vakalarına göre daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Ancak MSI izlenen taşlı yüzük hücreli

karsinom vakalarının düşük dereceli tümörler gibi davranabildiği gösterilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da 61 vakamızda 1 adet taşlı yüzük hücreli karsinom vakası izlenmiş olup ileri evre (pT3) olmasına rağmen LN metastazı izlenmemiştir.

Rössler ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre perinöral invazyon varlığının KRK'lerde LN metastazını öngördüğünü göstermişlerdir (76). Karahan ve ark.'larının 186 dMMR gösteren KRK vakasında yapılan yapılan çalışmalarında perinöral invazyonu varlığını lenf nodu metastazı ile ilişkili bulmuşlardır (77). Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon oranı LN metastatik grupta istatistiksel olarak anlamlı çıkmış olup literatürle eş değerdir. Sonuç olarak dMMR izlenen KRK'lerde de perinöral invazyon varlığının LN metastazını öngördüğü bulunmuştur.

Ricciardi ve ark.'larının 124180 KRK vakasında yaptığı çalışmada pT1 evresinden pT4 evresine ilerledikçe lenf nodu metastazı sıklığının arttığını bildirmişlerdir (47). Bizim çalışmamızda pT1 evresinde vaka mevcut değildir. pT2 evresinde LN metastatik vaka izlenmemiş ve pT2 evresinin non-metastatik olması ile, aksi olarak pT4a vakaların hepsinin LN metastazı yapmasıyla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. pT3, pT4a, pT4b evrelerindeki vakalarda LN metastazı mevcuttur. Literatürle uyumlu olarak bizim vakalarımızda pT evresi ilerledikçe LN metastazı izlenmiştir. LN metastatik vakaların tümü extramural izlenmiştir. LN metastatik olmayan vakaların da %83'ü yine extramural (pT3 ve pT4b)'dir. Çalışmalarda ileri pT evresine sahip vakaların daha sık LN metastazı göstermesine rağmen bizim non-metastatik grubumuzda ileri evre (pT3-pT4) vakaların daha yüksek oranda izlenmesi dMMR gösteren KRK vakalarının daha az lenf nodu metastazı gösterdiğine dair literatür bilgisini desteklemektedir.

Pyo JS ark.'larının 16 çalışmayı içeren meta-analizinde medüller karsinomların, az ve an diferansiye kolorektal karsinoma göre daha az lenf nodu metastazı yaptığını ve yoğun dMMR gösterdiğini belirtmişlerdir (33). Bu aklımıza medüller karsinom tanısı almayan ama medüller diferansiasyon alanları içeren dMMR kolorektal tümörlerde yine lenf nodu metastazı sıklığını araştırma isteği doğurmuştur. Çalışmamızda beklenenin aksine medüller diferansiasyon alanları içeren tümörlerin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla lenf nodu metastazı gösterdiği sonucuna ulaştık. Bu sonuç lokal medüller büyüme

paterni alanlarının iyi prognostik medüller karsinomdan farklı olarak az diferansiye alanlar gibi prognoz gösterdiği ve böyle değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Tümör depoziti varlığı kolorektal kanserlerde patolojik evrelemeye etki eden bir parametredir (4). Hu S ve ark.'larının yaptığı çalışma LN metastazı izlenen KRK vakalarında daha yüksek oranda tümör depoziti izlendiğini göstermektedir (78). Lin ve ark.'larının 146 karaciğer metastazı izlenen kolorektal karsinom vakasında yaptıkları çalışmada tümör depoziti varlığını lenf nodu metastazı varlığı ve perinöral invazyon varlığı ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (79). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak LN metastatik grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tümör depoziti izlendi. LN metastatik grup tümörlerinin daha ileri histolojik grade ve pT evresine sahip olması, daha yüksek oranda ektramural izlenmesi tümör hücrelerinin subserozal alanda nodül oluşturmasını da anlamlı kılmaktadır.

Kolorektal karsinom riski yaşla beraber artmaktadır. Kalıtsal hastalıklarda veya altta yatan inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü gibi bazı durumlarda genç yetişkinlerde ortaya çıkabilir. Ancak genel olarak kolorektal kanserlerin çoğunluğu 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Tanı anında erkeklerde ortalama yaş 68, kadınlarda ise 72'dir. Rektum kanserinde ise tanı anında ortalama yaş hem erkek hem de kadın için 63 yaştır. Son çalışmalarda 55 yaş altında tanı konulan KRK vaka sayısı artmaktadır. KRK'lerin yaklaşık %11'i 50 yaş altında görülür. Genç yetişkinlerdeki bu artışın nedeni net olmayıp ve aktif bir araştırma alanıdır (16). Çalışmamızda tüm vakalarda yaş ortalaması 60 olup; lenf nodu metastazı izlenen grupta 62, metastaz izlenmeyen grupta 59 olarak bulunmuştur. Yaş aralığı metastatik grup için 49-82 olup, metastaz izlenmeyen grup için 29-90'dır. Greenson ve ark.'larının yaptığı çalışmada 198 vakanın %78'i 60 yaş üzerinde bulunmuştur (61). Yaş dağılımımız literatüre göre daha genç yaşta yoğunluk göstermiş olup son yıllarda KRK'lerin genç erişkinlerde görülen artışını destekler niteliktedir.

Greenson ve arkadaşlarının, Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda sporadik MSI-H tümörlerin kadınlarda daha sık görüldüğüne dair sonuçlar mevcuttur. Yine Young ve ark. yaptığı çalışmada LS vakalarında K/E oranı eşit olarak bulunmuştur (61,66). Alexander ve arkadaşlarının MSI-H hastanın olduğu çalışmada ise kadın hasta oranı %45 olarak belirlenmiş olup erkek hasta sayısı daha fazla izlenmiştir (62).

Bizim çalışmamızda ise tüm vakalarda %62,3 oranında izlenen erkek hasta sayısı, %37,7 oranındaki kadın hasta sayısından daha fazladır. Bu ayrım metastatik grup için K/E %50/%50 olup, metastaz izlenmeyen grupta K/E %34/%66'dır. Erkek cinsiyet baskınlığı genel KRK vakaları ile benzer olup, MSI-H vakaları içeren çoğu çalışma ile anlamlı saptanmamıştır.

Buckowitz ve ark.'larının MSI-H ve MSS KRK'leri karşılaştırdığı çalışmada MSI-H tümörlerin daha çok sağ kolon- transvers kolonda daha sık yerleşim gösterdiğini bildirmişlerdir (50). Young ve ark. yaptığı bir çalışmada sporadik MSI-H kolorektal kanserler, LS olan hastalara göre daha yüksek oranda proksimal kolonda izlenmiştir. Ancak her tipte de sağ kolon kanserleri daha sık görülmüştür (66). Yine Greenson ve ark. yaptığı 198'i MSI-H izlenen 1649 KRK vakasında mikrosatellit instabilite izlenen tümörler sağ kolonda daha sık izlenmiştir (61). Bizim çalışmamızda tüm vakaların %72,1'i sağ kolon, %27,9'u sol kolon yerleşimlidir. Lenf nodu metastazı izlenen vakaların %71,4'ü sağ kolon, %28,6'ı sol kolon; lenf nodu metastazı içermeyen vakaların %72,3'ü sağ kolon, %27,7'si sol kolon yerleşimlidir. Metastaz izlenen ve izlenmeyen grup yerleşim yeri sıklıkları birbirleri mükemmel bir benzerlikte olup yine tüm grup ile karşılaştırıldığında hemen hemen aynıdır. dMMR izlenen tümörlerde yerleşim yerinin LN metastazına etkisi görülmemiştir. Çalışmada yer alan vakalarımızın yerleşim yeri bulguları literatür ile benzer olup sağ kolon baskındır.

Beaton ve ark.'larının yaptığı bir meta-analizde, az diferansiye tümörlerin iyi veya orta derecede diferansiye tümörlere göre artmış lenf nodu metastazı riski taşıdığı bulunmuştur (80). Yine Derwinger ve ark.'larının 1239 vakada yaptığı bir çalışmaya göre tümörün derecesi lenf nodu metastazı ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (81). Bu çalışmalar MSI ve MSS KRK'ları ayrıca belirtmemiştir. Bizim çalışmamızda da LN metastatik grupta az diferansiye tümör yüzdesi %50, non- metastatik grupta %23,4 oranında olup literatür ile anlamlı olarak izlenmiştir. dMMR izlenen KRK'lerde yüksek dereceli tümörler daha fazla LN metastazı gösterdiğini göstersek de istatistiksel olarak anlamlı değildi. dMMR içeren daha fazla vaka sayısı ile araştırmak önemli olabilir.

Rössler ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre KRK'lerde tümör boyutunun lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tümör boyutu arttıkça LN metastaz

görölme sıklığı artmaktadır (76). Bizim çalışmamızda her iki grupta tümör boyutları benzer ortalama ve ortancaya sahip olup, dMMR KRK'lerde tümör boyutunun LN metastazına etkisi görülmemiştir.

İnfiltratif tümör sınırının kötü prognoz, rekürrens ve metastaz ile ilişkili olduğu tersine itici tümör sınırlarının daha az nodal metastaz ile progrese olduğu bilinmektedir. İtici tümör sınırı 'mismatch' tamir defektleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (54). Bizim çalışmamızda toplam vakaların %19,7'si itici karakterde olup, literatür ile uyumlu olarak LN metastatik grupta non-metastatik gruba göre infiltratif sınır, non-metastatik grupta LN metastatik gruba göre itici sınır vakaların daha fazla yüzdesini oluşturmaktaydı.

Beaton ve ark.'larının 7 çalışmayı içeren analizinde KRK'lerde tümör tomurcuklanma derecesinde artışın lenf nodu metastazını arttırdığı bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda da LN metastatik grupta yüksek tümör tomurcuklanması, non-metastatik grupta ise düşük tümör tomurcuklanması daha yüksek oranda bulunmuştur. Orta tümör tomurcuklanma seviyesi her iki grupta benzer orandadır.

Li ve ark.'larının 389 LN metastazlı KRK vakasında yaptığı çalışmada metastatik lenf nodlarında ektranodal yayılımın sağ kolondan sol kolona doğru gittikçe arttığını bulmuşlardır (52). Bizim çalışmamızda ise 8 adet ektranodal yayılım izlenen vakaların 7 tanesinin sağ kolon, 1 tanesinin sol kolonda yerleştiği bulunmuştur. Mevcut bulgu vakalarımızın tümünün dMMR olmasının sağ kolon sıklığında etkili olup olmadığını düşündürmüş olup vaka sayısının az olması nedeniyle ileri yorum yapılmamıştır.

Arnold ve ark.'larının 1196 vaka üzerinde yaptığı çalışmada MSI KRK'lerde immün yanıtın yüksek olması sebebiyle MSS KRK'lere göre daha fazla lenf nodu diseke edildiğini göstermişlerdir. Çalışmada MSI KRK'lerde 12 ve üzerinde diseke edilen lenf nodu sayısı %91'dir (82). Bizim çalışmamızda ise LN metastatik grubun %92,8'inde, non-metastatik grubun %89,3'ünde; toplam tüm vakaların %90,1'inde 12 ve üzerinde diseke edilmiş olup literatürle benzerdir.

Yan ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada adenokarsinom,NOS, müsinöz komponent içeren adenokarsinom ve müsinöz karsinom içeren 532 vakayı karşılaştırmışlardır. Adenokarsinom,NOS vakalarının %51'i, müsinöz komponent içeren adenokarsinom vakalarının %44,4'ü, müsinöz karsinom vakalarının %61'ini lenf nodu metastazı

gösterdiğini bulmuşlardır (83). MSI tümörlerin müsinöz ve taşlı yüzük hücre bulguları içerdiği ve bunlar %50'nin altında olsa bile dMMR durumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Bizim çalışmamızda da vakaların yaklaşık yarısında müsinöz diferansiasyon izlenmiştir. Bu kadar yüksek oranda müsinöz komponent varlığının izlenmesi literatürün de önerdiği gibi bu histolojik bulgunun varlığında dMMR durumundan şüphelenilmesi gerektiğine dair bilgiyi desteklemektedir. LN metastatik grupta müsinöz diferansiasyon non-metastatik gruba göre daha az oranda izlenmektedir. Yine çalışmamızda müsinöz karsinomlarda LN metastaz oranı müsinöz diferansiasyon içeren adenokarsinom vakalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu aradaki farklılık müsinöz karsinom vakalarının sayıca az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca müsinöz diferansiasyon gösterse bile müsinöz karsinomdan farklı olarak tümörün büyük çoğunluğunun adenokarsinom, NOS morfolojisinde olmasından kaynaklanabilir. Bu durum daha az lenf nodu metastazı görülmesini anlamlı ve literatürle uyumlu kılmaktadır.

Inamura ve Ark.'ları tümörde taşlı yüzük hücreli komponent izlenmesinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (84). Bizim çalışmamızda taşlı yüzük hücre diferansiasyonu içeren vakaların %20'sinde lenf nodu metastazı izlenmiştir. Tüm gruplardaki vakaların ise %22,9'unda lenf nodu metastazı mevcuttur. Fleming ve ark.'larının MSI taşlı yüzük hücreli karsinom vakalarının daha düşük dereceli tümörler gibi davrandığına dair olan bulgularının taşlı yüzük hücre komponenti için de geçerli olabileceğini düşündürmüştür (75). Tüm grupla kıyaslandığında oranın benzer olması dMMR izlenen taşlı yüzük hücre komponentinin lenf nodu metastazında etkili olmadığını düşündürür. Ancak daha fazla vaka sayısı ile ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Kim H. ve ark.'larının MSI izlenen kolorektal tümörlerde EMVİ izlenme oranını %1 bulurken, MSS tümörlerde %6 olarak bulmuşlardır (85). Bizim çalışmamızda tüm vakalar içinde %4,9'unda EMVİ izlenmiştir. Daha yüksek oranda izlenme nedeni bizim vaka sayımızın mevcut çalışmaya göre daha fazla olmasından kaynaklı olabilir. LN metastatik tümör grubunda ise non-metastatik gruba göre daha yüksek oranda izlenmiştir. LN metastatik gruptaki vakaların tümünün ektramural izlenirken, non-metastatik grubun sadece %17'sinin ektramural izlenmesi sebebiyle olduğu yönünde yorumlanmıştır.

Yayınlarda peritümöral lenfoid reaksiyon Crohn benzeri inflamasyon ile iç içe girebilen bir kavramdır. Ogino ve ark.'ları kolorektal tümörlerde konak immün yanıtını 4 kategoriye ayırmış ve her antiteyi farklı değerlendirmişlerdir (59). Biz de çalışmamızda Ogino ve ark.'larının konak immün yanıtı 4 kategoriye ayıran (intratümöral lenfosit infiltrasyonu, intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon, peritümöral lenfoid reaksiyon ve Crohn benzeri inflamasyon) yöntemini klavuz olarak kullandık. Ancak bu kavramlar ve derecelendirmeleri üzerinde araştırmacılar arasında uyum olmaması ve derecelendirmelerin subjektifliği en büyük sorun olmuştur.

Perez ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada KRK'lerde peritümöral lenfoid reaksiyon varlığı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (86). Ogino ve ark.'ları PTL'yi LN metastazını ayrıca belirtmeden genel sağ kalımla ilişkili, iyi prognostik olduğunu belirtmişlerdir (59). Literatürde bazı çalışmalarda tanım olarak CBI ile sık sık iç içe geçtiği gözlenmiştir. Farklı antite olarak değerlendiren çok çalışma olmamakla beraber bizim çalışmamızda da peritümöral lenfoid reaksiyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat beklenen şekilde LN metastatik grupta non-metastatik gruba göre daha az izlenmiştir. Non-metastatik grupta orta-yüksek derece PTL yaklaşık vakaların yarısında izlenmiştir.

dMMR KRK vakalarında tümör lenfosit infiltrasyonu spesifik olarak lenf nodu metastazına etkisi üzerine literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Rozek ve ark.'larının 2369 vakada yaptıkları çalışmada tümör lenfosit infiltrasyonunun iyi prognostik olduğunu ve mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir (69). Kitakaze ve ark.'ları artan TİL sayısının düşük lenf nodu metastazı gösterdiğini bulmuşlardır (87). Ancak bu çalışmada MSI durumuna bakmamış ve MSS tümörler ile arasındaki fark belirtilmemiştir. Ogino ve arkadaşları konak immün yanıtını 4 antiteye ayırmış (tümör infiltre eden lenfositler, intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon, peritümöral lenfoid reaksiyon ve Crohn benzeri inflamasyon) ve TİL'in diğerlerine göre genel sağ kalım üzerinde daha az etkili olduğunu belirtmişlerdir (59). Haruki ve ark.'ları ise Ogino ve ark.'larının tanımladığı methodu kullanarak 1465 KRK vakası içeren çalışmalarında her 4 antitenin de daha iyi sağkalım ve MSI-H durumu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (88). Bizim

çalışmamızda TİL varlığının lenf nodu metastazında rol oynadığına dair bulgu bulunamamıştır.

Ogino ve ark.'ları intratumoral periglandüler lenfoid reaksiyonu daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu çalışma İPL ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi içermemektedir (59). Lai ve ark.'larının 134 dMMR ve pMMR kolorektal karsinom vakaları içeren yaptıkları çalışmada İPL durumunu lenf nodu metastazına etkisini bulamamışlardır (89). Haruki ve ark.'larının da belirttiği gibi literatürde yalnızca birkaç çalışma TİL'i doğru değerlendirmiştir bir çok çalışma stromada izlenen İPL'yi gerçek TİL'den ayırmamıştır (88). İPL derecesinin bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazıyla ilişkisi bulunmamaktadır. Bizim vakalarımızın tümünün dMMR olması ve tüm vakaların haliyle yüksek immün yanıt göstermesi MSI değerlendirilmeyen çalışmalarla farklılık göstermesine sebep olabilir. İPL ile LN metastazı arasında anlamlı ilişki elde edemememiz diğer antitelerin aksine İPL'nin tümör invaziv sınırı yerine tümör merkezinde değerlendirmemizden kaynaklanabilir.

Ek olarak PTL, İPL, ve İTL'nin çalışmamızda lenf nodu metastazını öngörmede anlamlı bulduğumuz parametreler (perinöral invazyon, pT evresi, adenokarsinom, NOS ve medüller diferansiasyon) ile ilişkisi incelendiğinde, bu parametrelere etkisi ve ilişkisi olmadığı bulundu.

Ogino ve ark.'ları, Haruki ve Ark.'ları ve Rozek ve ark.'ları Crohn benzeri inflamasyon varlığının KRK'lerde sağkalıma pozitif etkili ve iyi prognostik olduğunu göstermişlerdir. Harrison ve ark.'larının 344 sağ kolon yerleşimli KRK vakasında yaptığı çalışmada CBİ ile lenf nodu metastazı arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir (59,69,88,90). Buckowitz ve ark.'ları 47 MSI-H ve 73 MSS KRK karşılaştırdıkları çalışmada MSI-H grupta MSS gruba göre daha yüksek oranda CBİ ve daha az oranda lenf nodu metastazı izlemişlerdir ancak CBİ ile uzak organ metastazı ile ilişki bulurken lenf nodu metastazı arasında ilişki gösterememişlerdir (50). Bizim çalışmamızda vakaların tümü dMMR içerdiği için vakaların %59'unun CBİ göstermesi beklenen bir sonuç olarak bulurken, LN metastatik ve non-metastatik grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda LN metastazına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler (pni, pT evresi, adenokarsinom, NOS ve medüller diferansiasyon) ile CBİ

varlığı arasındaki ilişki üzerine yaptığımız ek araştırmada; CBİ ile tümörün pT evresi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. pT2 evresindeki vakalarda CBİ varlığı sık iken, pT4b vakalarda az izlenmektedir. Ueno ve ark.'ları CBİ varlığı ile tümör evresi arasında ilişki bulamamışlardır (91). Graham ve ark.'ları CBİ varlığını intramural (pT1-pT2) tümörlerde düşük bulurken ektramural (pT3-pT4) tümörlerde yüksek olarak bulmuşlardır (92). Bizim çalışmamızın aksine bu çalışma tümörlerin MMR ekspresyon seviyesini değerlendirmemiştir. Bizim çalışmamızda düşük evrede CBİ varlığının istatistiksel olarak yüksek çıkması MSI kolorektal kanserlerin inflamatuvar yanıtı uyararak MSS tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduğunu destekler niteliktedir. Jakubowska ve ark.'ları TİL ile CBİ varlığının pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (70). Haruki ve ark.'ları da TİL ile erken tümör evresini ilişkili bulmuşlardır (88). Yine bu durum da bulduğumuz CBİ varlığı ile erken pT evresi arasındaki ilişkiyi açıklabilir.

Yuan ve ark.'larının MSI-H ve MSI-L tümörlerde İHK'sel yöntemle değerlendirerek 72 MMR ekspresyon kaybı izledikleri çalışmada MLH1 ve MSH2 izole kaybı izlememişlerdir. PMS2 izole (1 adet), MSH2 ve MSH6 birlikte (14 adet) ve 4'ünün hepsinin (1 adet) ekspresyon kayıplarının %100'ünde MSI-H, PMS2 ve MLH1 birlikte (50 adet) ekspresyon kaybı durumunda %96 oranında MSI-H, MSH6 izole (6 adet) kaybı durumunda ise %66,7 oranında MSI-H gösterdiklerini bulmuşlardır (35). Bu çalışma MSH6 dışındaki diğer immünohistokimyasal yöntemle dMMR saptanan bulguların yüksek oranda MSI-H gösterdiğini bildirmektedir. Bizim çalışmamızda 4 adet MSH6 izole kaybı içeren vaka mevcuttur. Ancak biz ileri yöntemler uygulamadığımız için MSI-H, MSI-L ve MSS durumları hakkında ileri veriye sahip değiliz. Ve yine 4 adet MLH-1 izole ekspresyon kaybı izlenmiştir. Ancak Yuan ve ark.'ları izole MLH1 kaybı durumu hakkında ileri yorum yapmamıştır.

Karahan ve ark.'ları kolorektal karsinom vakalarında immünohistokimyasal yöntemle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 ekspresyon kaybını saptadıkları çalışmada vakalarının %50'sinde MLH1 ve PMS2'nin birlikte ekspresyon kaybını en sık bulmuş ve %8,3'ünde MLH1'in izole kaybını, %12,2'sinde MSH6 izole kaybını, %12,2'sinde PMS2 (%12,2) izole kaybını, %4'ünde MSH2 ve MSH6'nın birlikte kaybını göstermişlerdir.

İzole MSH2 ekspresyon kaybı izlenmemişlerdir (77). Bizim çalışmamızda da LN metastatik grupta (%42,9), non-metastatik grupta (48,9) ve her iki grupta (%47,5) MLH1 ve PMS2'nin birlikte kaybı literatürle benzer şekilde en sık görüldü. Kalan ekspresyon kayıp oranlarımız da benzer oranda izlenmiş ve MSH2 izole kaybı görülmemiştir. Tüm gruplarda yer alan vakalarımızın ekspresyon kayıp oranları literatürler benzer izlenmiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kolorektal karsinomlarda lenf nodu metastazı varlığının belirlenmesi hastanın prognozu ve tedavi protokolünün belirlenmesinde önemlidir. Kolorektal karsinomların %15'ini temsil eden MSI kolorektal karsinomların daha az lenf nodu metastazı gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Kolorektal karsinomların lenf nodu metastazına etki eden klinikopatolojik faktörler detaylıca araştırılmıştır. Ancak daha az lenf nodu metastazı yaptığı bildirilen dMMR/MSI kolorektal kanserlerde lenf nodu metastazına etki eden faktörler üzerine yeterli çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda dMMR izlenen kolorektal karsinom vakalarında lenf nodu metastazına etki eden histopatolojik faktörleri araştırdık.

Vakalarımız içinde adenokarsinom, NOS tanısı alan vakalarda istatistiksel olarak lenf nodu metastazının daha az olduğunu gösterdik. dMMR gösteren kolorektal tümörlerde perinöral invazyon varlığının, tümörde medüller diferansiasyon saptanmasının ve tümör depoziti izlenmesinin lenf nodu metastazı olabileceğini öngördüğünü istatistiksel anlamlılık ile gösterdik. Yine çalışmamızda tümörün pT evresi arttıkça LN metastazı görülme sıklığı arttı. LN metastatik vakaların tümü ektramural (pT3 ve pT4b) izlendi. pT2 evresindeki vakaların tümünde LN metastazı izlenmedi. Yine pT4a evresindeki vakaların tümü LN metastazı gösterdi. LN metastazı varlığı açısından tümörün pT evresi ile ilişkili tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin lenf nodu metastazına etkisi görülmemiştir. Ancak çalışmamızdaki yaş ortalamasını literatürle benzer bulduk. MSI tümörlerde kadın cinsiyet baskın iken biz çalışmamızda non-metastatik grupta erkek cinsiyeti baskın, metastatik grupta ise kadın erkek cinsiyet oranının aynı olduğunu gözlemledik. MSI izlenen kolorektal karsinom vakalarının genellikle sağ kolon yerleşimli olduğunu bildiren çalışmalara benzer şekilde bizim de vakalarımızın %72,3'ü sağ kolon yerleşimli izlendi. Ancak tümör lokalizasyonun dMMR tümörlerde lenf nodu metastazına etkisiz olarak bulduk.

Müsinöz karsinom vakalarımızın lenf nodu metastazı oranını literatürle benzer izlenmiştir. Daha iyi prognostik olmasını beklediğimiz 2 adet medüller karsinom

vakamızın her ikisinde de lenf nodu metastazı göstermesini ileri evrede olabilmelerinden kaynaklı olabileceğini düşündürse de nadir görülen vakalar olması sebebi ile daha geniş hasta toplulukları ile incelenmesi gerekmektedir. Yüksek dereceli tümörlerin daha fazla lenf nodu metastazı gösterdiğini ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Tümör boyutu ve tümör tomurcuklanması LN metastatik ve non-metastatik grupta benzer orandaydı.

MSI tümörlerin yoğun konak immün yanıtı oluşturduğu ve bunun sonucunda çevre lenf nodlarının etkilendiğine dair olan literatür bilgisini destekleyerek bizim çalışmamızda da tüm vakaların %90,1'inde diseke edilen lenf nodu sayısı 12'nin üzerinde izlendi. Tümörde taşlı yüzük ve müsinöz diferansiasyonun LN metastazına istatistiksel olarak anlamlı etkisini göremedik.

MSI KRK'lerin tümörün kendisine has immünolojik özelliklerinden dolayı daha fazla konak immün yanıtı tetiklediği ve MSI KRK'lerin daha az lenf nodu metastazı yapmasının nedeni olabileceği düşündüren çalışmalardan ötürü biz de konak immün yanıtı 4 parametreye ayırdık (intratümöral lenfosit infiltrasyonu, intratümöral periglandüler lenfoid reaksiyon, peritümöral lenfoid reaksiyon ve Crohn benzeri inflamasyon). Değerlendirmemiz sonucunda konak immün yanıtın lenf nodu metastazına etkisini istatistiksel olarak anlamlı gösteremedik. Ancak konak immün yanıtın değerlendirilmesine dair genel kabul görmüş bir klavuz olmaması ve oldukça subjektif olan değerlendirme yöntemi nedeni ile bu sonuca varmış olabiliriz. Ve hali hazırda MSI gösteren KRK'ların zaten büyük çoğunluğunun konak immün yanıtı tetiklemesi çalışmamızda sadece dMMR izlenen vakaların olması sebebiyle olmuş olabilir. dMMR tümörlerde konak immün yanıtının belirlenmesi konusunda kesin kabul görmüş yöntemler belirlendikten sonra daha geliş vaka sayıları ile çalışmayı genişletmek uygun olabilir. Çalışmamızda mevcut bu dört konak immün yanıt değerlendirmelerinin bu tip çalışmalara önyak olmasını umuyoruz.

Çalışmamızdaki vakalarda mevcut kayıp ekspresyon proteinlerini analiz ettik ve kayıp proteinlerin görülme oranları literatürle eşdeğerdi. İHK'sel yöntemle MMR ekspresyon kaybının gösterilmesi ve dMMR bulunması, PCR ile MSI saptanması ile %95'in üzerinde spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Çalışmamızda dMMR saptadığımız yönteme ek ve ileri moleküler yöntemlerle incelemeler yapmayı doğru bulmakta ve

önermekteyiz. Moleküler yöntemlerle incelemeler yapmamış olmamız çalışmamızın en büyük açığını oluşturmaktadır.

Kolorektal karsinomların %15 kadarında MSI izlenmesi vaka sayımızın geniş olmamasının ana nedenini oluşturmuştur. Ancak literatürde MSI KRK'lerde yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde birkaç çalışma hariç vaka sayımızın oldukça yeterli ve homojen dağılımlı olduğunu göstermiştir. Bulgularımızın büyük çoğunluğu beklenilenle ve literatürle uyumludur. Kolorektal karsinomların lenf nodu metastazına etki eden faktörler binlerce vaka popülasyonu ile yıllar boyu araştırılmış olup bu çalışmaların büyük çoğunluğu MSS/pMMR ve MSI/dMMR durumunu ayrı ayrı içermemektedir. Buna karşılık MSI/dMMR tümörler özelinde yapılan çalışmalar iki haneli rakamlarla sınırlı kalmaktadır. Zamanla vaka sayıları çoğaldıkça geniş hasta topluluklarında çalışmaları detaylandırarak gerçekleştirmek doğru olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human : clinically oriented embryology. :524.
2. JE H. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 16. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 16th ed. 2010;262–76.
3. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine. StatPearls [Internet]. 2023 Aug 7 [cited 2023 Nov 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
4. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins basic pathology. :935.
6. Goldblum JR, Lamps LW (Laura W, McKenney JK, Myers JL, Ackerman L V., Preceded by: Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. :2142.
7. Mills S. Histology for Pathologists 5th Edition. Histology for Pathologists 5th Edition [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 30];189–215. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/histology-for-pathologists-3488>
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 May [cited 2023 Dec 1];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
9. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 1];72(2):338–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604116/>
10. Colorectal Cancer: Risk Factors and Prevention | Cancer.Net [Internet]. [cited 2023 Dec 3]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/risk-factors-and-prevention>
11. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Dec 3];15(3):411–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275039/>
12. Rombouts AJM, Hugen N, van Beek JJP, Poortmans PMP, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 3];68:136–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957373/>

13. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 3];48(4):526–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247898/>
14. Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, Monson RR, Willett WC, Trichopoulos D, et al. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2000 [cited 2023 Dec 3];11(6):477–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880030/>
15. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 3];383(9927):1490–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225001/>
16. Colorectal Cancer Screening Test Use* (%), Adults 50 Years and Older by State, 2018.
17. Bell J, Nagtegaal I, Washington M, Verlag S, Somekh B, Lewin C, et al. Digestive System Tumours [Internet]. Who Classification of Tumours Editorial Board, editor. Vol. 1, SpringerLink & Springer for R&D online training. World Health Organization; 2019 [cited 2023 Nov 30]. 635 p. Available from: https://www.researchgate.net/publication/44840319_Doing_Your_Research_Project_A_Guide_for_First-Time_Researchers_in_Education_and_Social_Science
18. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Dec 3];62(3):367–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339363/>
19. Ensari A, Bosman FT, Offerhaus GJA. The serrated polyp: getting it right! *J Clin Pathol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Nov 30];63(8):665–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20702466/>
20. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Dec 4];66(1):97–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475632/>
21. Lopez-Ceron M, Pellise M. Biology and diagnosis of aberrant crypt foci. *Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Nov 30];14(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182185/>
22. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* [Internet]. 1997 Apr 24 [cited 2023 Dec 2];386(6627):761–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126728/>
23. De’angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De’angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 30];89(9-S):97–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561401/>
24. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 [cited 2023 Nov 30];138(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20420947/>

25. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Colon and Rectum. 2021 [cited 2023 Nov 30]; Available from: www.cap.org/cancerprotocols
26. Bond CE, Whitehall VLJ. How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 3];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598662/>
27. Ushijima T, Suzuki H. The Origin of CIMP, At Last. *Cancer Cell*. 2019 Feb 11;35(2):165–7.
28. Mojarad EN, Kuppen PJK, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 3];6(3):120. Available from: [/pmc/articles/PMC4017514/](http://pmc/articles/PMC4017514/)
29. Curtin K, Slattery ML, Samowitz WS. CpG Island Methylation in Colorectal Cancer: Past, Present and Future. *Patholog Res Int* [Internet]. 2011 Apr 12 [cited 2023 Dec 3];2011:1–8. Available from: [/pmc/articles/PMC3090226/](http://pmc/articles/PMC3090226/)
30. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 3];3(3):153. Available from: [/pmc/articles/PMC3418538/](http://pmc/articles/PMC3418538/)
31. Ueno H, Jones AM, Wilkinson KH, Jass JR, Talbot IC. Histological categorisation of fibrotic cancer stroma in advanced rectal cancer. *Gut* [Internet]. 2004 Apr [cited 2023 Dec 3];53(4):581–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15016755/>
32. Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Ohkusa Y, Yokoyama S, et al. Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg* [Internet]. 1993 [cited 2023 Nov 30];166(3):257–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8396358/>
33. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum: a systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Nov 30];53:91–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001432/>
34. 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)* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Nov 30];11(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6678907/](http://pmc/articles/PMC6678907/)
35. Yuan L, Chi Y, Chen W, Chen X, Wei P, Sheng W, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2023 Nov 30];8(11):20988. Available from: [/pmc/articles/PMC4723875/](http://pmc/articles/PMC4723875/)
36. Colorectal Cancer: Types of Treatment | Cancer.Net [Internet]. [cited 2023 Dec 2]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/types-treatment>
37. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, Cavaliere D, Avenia N, Gullà N, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Dec 3];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22330061/>

38. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Dec 3];60(10):999–1017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891842/>
39. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Dec 3];7(3):153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142816/>
40. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2023 Dec 2];67(2):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
41. Frankel WL, Jin M. Serosal surfaces, mucin pools, and deposits, oh my: challenges in staging colorectal carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2015 Jan 10 [cited 2023 Dec 3];28 Suppl 1:S95–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560604/>
42. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Dec 4];17(11):2847–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559741/>
43. Burgart LJ, Chopp W V, Jain D. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. 2022 [cited 2023 Nov 30]; Available from: www.cap.org/cancerprotocols
44. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Dec 7];16(3):585–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19116751/>
45. Chou JF, Row D, Gonen M, Liu YH, Schrag D, Weiser MR. Clinical and Pathologic Factors That Predict Lymph Node Yield From Surgical Specimens in Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *Cancer* [Internet]. 2010 Jun 6 [cited 2023 Dec 7];116(11):2560. Available from: [/pmc/articles/PMC4067456/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559741/)
46. Wright FC, Law CHL, Last L, Khalifa M, Arnaout A, Naseer Z, et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2003 [cited 2023 Dec 7];10(8):903–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14527909/>
47. Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN. Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 Dec 3];4(12):1522–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979956/>
48. Yada H, Sawai K, Taniguchi H, Hoshima M, Katoh M, Takahashi T. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J*

- Surg [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 7];21(1):109–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8943187/>
49. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Dec 7];25(10):1995–2001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057166/>
 50. Buckowitz A, Knaebel HP, Benner A, Bläker H, Gebert J, Kienle P, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer* [Internet]. 2005 May 5 [cited 2023 Dec 2];92(9):1746. Available from: </pmc/articles/PMC2362037/>
 51. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Dec 2];19(11):1423–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24202395/>
 52. Li T, Yang Y, Wu W, Fu Z, Cheng F, Qiu J, et al. Prognostic implications of ENE and LODDS in relation to lymph node-positive colorectal cancer location. *Transl Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Nov 30];14(11):101190. Available from: </pmc/articles/PMC8367836/>
 53. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Dec 3];38(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270246/>
 54. Koelzer VH, Lugli A. The tumor border configuration of colorectal cancer as a histomorphological prognostic indicator. *Front Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 2];4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24600585/>
 55. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Dec 2];30(9):1299–311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548122/>
 56. Chand M, Siddiqui MRS, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 3];22(4):1721. Available from: </pmc/articles/PMC4722002/>
 57. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 Dec 3];118(3):628–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751188/>
 58. Gibson KM, Chan C, Chapuis PH, Dent OF, Bokey L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 3];57(8):916–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003286/>

59. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Meyerhardt JA, Baba Y, Shima K, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2023 Dec 2];15(20):6412–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825961/>
60. Maoz A, Dennis M, Greenson JK. The Crohn's-Like Lymphoid Reaction to Colorectal Cancer-Tertiary Lymphoid Structures With Immunologic and Potentially Therapeutic Relevance in Colorectal Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 2];10(AUG). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507584/>
61. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, et al. Pathologic Predictors of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Dec 2];33(1):126. Available from: </pmc/articles/PMC3500028/>
62. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 2];158(2):527–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11159189/>
63. Haydon AMM, Jass JR. Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 3];3(2):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11905459/>
64. Wheeler JMD, Loukola A, Aaltonen LA, McC Mortensen NJ, Bodmer WF. The role of hypermethylation of the hMLH1 promoter region in HNPCC versus MSI + sporadic colorectal cancers. *J Med Genet*. 2000;37(8):588–92.
65. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Dec 3];16(6):405–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851131/>
66. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, et al. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 2];159(6):2107–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11733361/>
67. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jan 13 [cited 2023 Dec 2];342(2):69–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631274/>
68. Sobin LH. The International Histological Classification of Tumours. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1981 [cited 2023 Dec 2];59(6):813. Available from: </pmc/articles/PMC2396133/?report=abstract>
69. 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. *JNCI*

- Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Dec 2];108(8). Available from: [/pmc/articles/PMC5017930/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151905/)
70. Jakubowska K, Kisielewski W, Kańczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma. *Oncol Lett* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Dec 2];14(6):6421–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151905/>
 71. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiura Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Dec 2];139(4):434–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525613/>
 72. Giuffrè G, Müller A, Brodegger T, Bocker-Edmonston T, Gebert J, Kloor M, et al. Microsatellite Analysis of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer-Associated Colorectal Adenomas by Laser-Assisted Microdissection: Correlation with Mismatch Repair Protein Expression Provides New Insights in Early Steps of Tumorigenesis. *J Mol Diagn* [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 2];7(2):160. Available from: [/pmc/articles/PMC1867529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688888/)
 73. Jung SB, Lee H Il, Oh HK, Shin IH, Jeon CH. Clinico-pathologic Parameters for Prediction of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 3];44(3):179–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091444/>
 74. Andrici J, Farzin M, Sioson L, Clarkson A, Watson N, Toon CW, et al. Mismatch repair deficiency as a prognostic factor in mucinous colorectal cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Dec 3];29(3):266–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769140/>
 75. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 3];3(3):153. Available from: [/pmc/articles/PMC3418538/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418538/)
 76. Rössler O, Betge J, Harbaum L, Mrak K, Tschmelitsch J, Langner C. Tumor size, tumor location, and antitumor inflammatory response are associated with lymph node size in colorectal cancer patients. *Modern Pathology* 2017 30:6 [Internet]. 2017 Feb 24 [cited 2023 Dec 3];30(6):897–904. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol2016227>
 77. Karahan B, Argon A, Yildirim M, Vardar E. Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2,MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 29];8(4):4044. Available from: [/pmc/articles/PMC4466979/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264466979/)
 78. Hu S, Li S, Teng D, Yan Y, Lin H, Liu B, et al. Analysis of risk factors and prognosis of 253 lymph node metastasis in colorectal cancer patients. *BMC Surg* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 3];21(1):280. Available from: [/pmc/articles/PMC8176614/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348176614/)
 79. Lin Q, Wei Y, Ren L, Zhong Y, Qin C, Zheng P, et al. Tumor deposit is a poor prognostic indicator in patients who underwent simultaneous resection for synchronous colorectal liver metastases. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2015 Jan 22 [cited 2023 Dec 6];8:233. Available from: [/pmc/articles/PMC4309783/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264309783/)

80. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Dec 3];15(7):788–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331927/>
81. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Dec 3];49(1):57–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001500/>
82. Arnold A, Kloor M, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, von Winterfeld M, et al. The association between microsatellite instability and lymph node count in colorectal cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Dec 3];471(1):57–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28536779/>
83. Yan C, Yang H, Chen L, Liu R, Shang W, Yuan W, et al. Clinical significance of mucinous component in colorectal adenocarcinoma: a propensity score-matched study. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 3];21(1):1286. Available from: [/pmc/articles/PMC8638428/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348638428/)
84. Inamura K, Yamauchi M, Nishihara R, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, et al. Prognostic Significance and Molecular Features of Signet-Ring Cell and Mucinous Components in Colorectal Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Dec 3];22(4):1226. Available from: [/pmc/articles/PMC4346446/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254346446/)
85. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* [Internet]. 1994 Jul [cited 2023 Dec 3];145(1):148. Available from: [/pmc/articles/PMC1887287/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11887287/)
86. Perez RO, Habr-Gama A, Dos Santos RMN, Proscurshim I, Campos FG, Rawet V, et al. Peritumoral inflammatory infiltrate is not a prognostic factor in distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Dec 3];11(11):1534–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786526/>
87. Kitakaze M, Fujino S, Miyoshi N, Sekido Y, Hata T, Ogino T, et al. Tumor-infiltrating T cells as a risk factor for lymph node metastasis in patients with submucosal colorectal cancer. *Scientific Reports* 2023 13:1 [Internet]. 2023 Feb 6 [cited 2023 Dec 3];13(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-29260-1>
88. Haruki K, Kosumi K, Li P, Arima K, Väyrynen JP, Lau MC, et al. An integrated analysis of lymphocytic reaction, tumour molecular characteristics and patient survival in colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2020 122:9 [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2023 Dec 3];122(9):1367–77. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-020-0780-3>

89. Lai S, Lou X, Fan X, Sun W, Deng Y, Wang J, et al. Density and distribution of lymphocytes in pretherapeutic rectal cancer and response to neoadjuvant therapy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 3];8(6):445. Available from: [/pmc/articles/PMC7793145/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/330145/)
90. Harrison JC, Dean PJ, El-zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Dec 3];26(1):31–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7821914/>
91. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwarra Y, Nakanishi K, et al. Objective Criteria for Crohn-like Lymphoid Reaction in Colorectal Cancer. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2023 Dec 6];139(4):434–41. Available from: <https://dx.doi.org/10.1309/AJCPWHUEFTGBWKE4>
92. Graham DM, Appelman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Mod Pathol* [Internet]. 1990 May [cited 2023 Dec 6];3(3):332–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2362940/>