



T. C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

# MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VARLIĞININ SAĞ TARAFLI KOLON KANSERLERİNDE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Atatürk NURULLAYEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Haziran 2024  
İSTANBUL



T. C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

# MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VARLIĞININ SAĞ TARAFLI KOLON KANSERLERİNDE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Atatürk NURULLAYEV**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU**

**TEZ EŞ DANIŞMANI:**  
**Op. Dr. Muhammet Ali AYDEMİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Haziran 2024**  
**İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Atatürk Nurullayevi'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "MİKROSATELLİT İNSTABİLİTENİN SAĞ TARAFLI KOLON KANSERLERİNDE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLI

(Genel Cerrahi Anabilim Dalı)

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Prof. Dr. Gürhan BAŞ

(Genel Cerrahi Anabilim Dalı)

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Doç. Dr. Özgür EKİNCİ

(Genel Cerrahi Anabilim Dalı)

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Tez Savunma Tarihi: 25 / 06 / 2024

## YAZAR BİLDİRİMİ

“Mikrosatellit instabilite varlığının sağ taraflı kolon kanserlerinde sağkalım üzerine etkisi" isimli uzmanlık tezinde Dr. Atatürk NURULLAYEV;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2024

Dr. Atatürk NURULLAYEV

İmza:

---

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Orhan ALİMOğLU
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar atışması yoktur

Dr. Atatürk NURULLAYEV

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca tüm bilgi ve deneyimini büyük bir özveriyle benimle paylaşan, kişisel, akademik ve mesleki gelişimimde büyük katkısı olan, her zaman sabırlı ve destekleyici olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Orhan Alimoğlu'na,

Tecrübelerini paylaşarak yetişmemize büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Gürhan Baş, Prof. Dr. İsmail Okan ve Prof. Dr. T. Tunç Eren'e,

Klinikte desteğini esirgemeyen ve tecrübeleriyle kendimi geliştirmemde büyük etkisi olan Doç. Dr. Özgür Ekinci, Doç. Dr. İ. Ali Özemir başta olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarım,

Bu tez çalışmasının yürütülmesi ve hazırlanması sürecinde yanımda olan, desteğini esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli eş tez danışmanım Op. Dr. Muhammet Ali Aydemir'e,

5 yıl boyunca birbirimize saygı ve sevgide kusur etmediğimiz tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma,

Doktor olmamda büyük emeği geçen, bu zorlu asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan, tüm adımlarını beni düşünerek attıkları için minnettar olduğum sevgili annem Nurbeyim Nurullayeva'ya, babam Niyaz Nurullayev'e,

Her koşulda yanımda olduğunu bildiğim, zorlu öğrencilik, asistanlık ve tez aşamalarımın her birinde en büyük desteği gördüğüm, düşünceli, sabırlı ve fedakar, sevgili eşim Günay Elekberova'ya

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Atatürk NURULLAYEV

# İÇİNDEKİLER

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| ONAY.....                                                | i    |
| YAZAR BİLDİRİMİ .....                                    | ii   |
| BİLGİLENDİRME .....                                      | iii  |
| TEŞEKKÜR .....                                           | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                                         | v    |
| KISALTMALAR .....                                        | vii  |
| TABLO LİSTESİ.....                                       | viii |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                       | ix   |
| ÖZET .....                                               | x    |
| ABSTRACT.....                                            | xi   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                   | 3    |
| 2.1. KOLONUN ANATOMİSİ.....                              | 3    |
| 2.1.1. Kolonun arter ve venleri .....                    | 3    |
| 2.1.2. Kolonun innervasyonu .....                        | 3    |
| 2.1.3. Kolonun lenfatik drenajı .....                    | 4    |
| 2.2. KOLON KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....                  | 4    |
| 2.3. KOLON KANSERİNDE PATOGENEZ.....                     | 4    |
| 2.3.1 Genetik defektler.....                             | 4    |
| 2.3.2. Genetik yollar.....                               | 5    |
| 2.4. KOLON KANSERİ HİSTOPATALOJİSİ .....                 | 5    |
| 2.4.1. Adenomlar.....                                    | 5    |
| 2.4.2. Displazi .....                                    | 6    |
| 2.4.3. Kanser .....                                      | 6    |
| 2.5. KOLON KANSERİNİN KLİNİK BULGULARI .....             | 6    |
| 2.6. KOLON KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ .....                 | 6    |
| 2.7. KOLON KANSERİNDE EVRELEME .....                     | 6    |
| 2.8. HEREDİTER KRK POLİPOZİS SENDROMLARI .....           | 7    |
| 2.9. LYNCH SENDROMU (HNPCC) .....                        | 7    |
| 2.9.1 MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite ..... | 8    |
| 2.10. TEDAVİ.....                                        | 9    |
| 2.11. TAKİP VE TARAMA .....                              | 9    |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| 2.12. PROGNOZ.....               | 9         |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>4. BULGULAR.....</b>          | <b>12</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>          | <b>25</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b> | <b>30</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>           | <b>31</b> |
| <b>EKLER .....</b>               | <b>38</b> |
| EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....      | 38        |
| EK 2: TURNİTİN RAPORU .....      | 40        |





## KISALTMALAR

|             |                                                |
|-------------|------------------------------------------------|
| KRK.....    | Kolorektal Kanser                              |
| AJCC.....   | Amerikan Kanser Komitesi                       |
| HNPCC ..... | Hereditær Non-Polipozis Kolorektal Kanser      |
| FAP .....   | Familiyel Adenomatöz polipozis Sendromu        |
| AFAP .....  | Atenue Familiyel Adenomatöz Polipozis Sendromu |
| TNM.....    | Tümör, Nod, Metastaz                           |
| SMA.....    | Superior Mezenterik Arter                      |
| İMA.....    | İnferior Mezenterik Arter                      |
| İGE.....    | İnsani Gelişme Endeksi                         |
| EGFR .....  | Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü             |
| GTP .....   | Guanozin Trifosfat                             |
| MSİ .....   | Mikrosatellit İnstabilite                      |
| MMR.....    | Mismatch Repair                                |
| DCC .....   | Dopa Dekarboksilaz                             |
| LOH .....   | Heterozigot Kromozom Kaybı                     |
| CIMP.....   | CpG Adalarında Aberran DNA Metilasyonu         |
| DM.....     | Diabetes mellitus                              |
| DNA.....    | <b>Deoksiriboz Nukleik Asit</b>                |
| KX.....     | Kolonoskopi                                    |
| CEA .....   | Karsinoembriyjenik Antigen                     |
| NCİ.....    | Ulusal Kanser Enstitüsü                        |
| BT .....    | Batın Tomografisi                              |
| GİS .....   | Gastrointestinal Sistem                        |
| GGK.....    | Gaitede Gizli Kan                              |
| İHİ.....    | İmmünohistokimyasal İnceleme                   |
| FS.....     | Fleksibl Sigmoidoskopi                         |

## TABLO LİSTESİ

|             |                                                                                                               |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1.  | Kolon kanseri evreleme skorlaması.....                                                                        | 6  |
| Tablo 4.1.  | Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri .....                                                                      | 12 |
| Tablo 4.2.  | Hastaların Pataloji Özellikleri .....                                                                         | 14 |
| Tablo 4.3.  | Tümörün Pataloji Tnm Evrelemesi .....                                                                         | 15 |
| Tablo 4.4.  | Hastaların Aile Hikayesinin Karşılaştırılması .....                                                           | 16 |
| Tablo 4.5.  | Hastaların Lokal Nüks, Uzak Metastaz, Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Açısından Karşılaştırılması ..... | 16 |
| Tablo 4.6.  | Genel Sağkalımı Etkileyen Hasta Demografik Özellikleri ve Tümör Pataloji Özellikleri.....                     | 18 |
| Tablo 4.7.  | Aile Hikayesinin ve Adjuvan Kemoterapinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....                                  | 20 |
| Tablo 4.8.  | Hastalısız sağkalıma etki eden hasta demografik özellikleri ve tümör pataloji özellikleri.....                | 21 |
| Tablo 4.9.  | Aile Hikayesinin ve Adjuvan Kemoterapinin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi .....                            | 23 |
| Tablo 4.10. | Hastaların 1,3 ve 5 Senelik Sağkalım Olasılıkları.....                                                        | 24 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|            |                                                         |    |
|------------|---------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. | Normal kolonik epitelden kolon kanserine ilerleyiş..... | 5  |
| Şekil 4.1. | Hastaliksız Sağkalım Olasılığı .....                    | 24 |



## ÖZET

### MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VARLIĞININ SAĞ TARAFLI KOLON KANSERLERİNDE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.

Çalışmamızın birinci amacı sağ kolon kanserlerinde Mikrosatellit instabilite varlığının (MSİ-H) genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkilerini ortaya koymaktır. İkincilamacımız ise; MSİ-H ve Mikrosatellit stabil MSS sağ kolon kanserlerinin demografik, laboratuvar ve patolojik özelliklerini karşılaştırmaktır.

1 ocak 2016 ile 1 ocak 2024 tarihleri arasında sağ kolon tümörü nedeniyle ameliyat edilen ve patoloji sonucu kolonik adenokarsinom olarak raporlanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar MSİ-H ve MSS olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların hastane sistemi üzerinden; ameliyat notları, patoloji ve laboratuvar bulguları, postoperatif 3. ay, 6. ay, 12. ay, 18.ay ve 24. ay takip bulguları kayıt altına alındı. Ayrıca tüm hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı.

Toplam 100 hastanın 66'sı (%66) MSS, 34'ü (%34) MSİ-H grubundaydı. Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, preoperatif CEA seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. MSİ-H grubundaki hastaların MSS grubuna göre daha büyük tümör çapına sahip olduğu, tümörlerin daha yüksek oranda müsinöz diferansiasyon gösterdiği ve daha fazla kötü diferensiye olduğu gözlemlendi. MSİ-H grubundaki tümörlerin daha ileri evrede olduğu görüldü. Lokal nüks ve yeni gelişen uzak metastaz açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Tüm grupta ortalama 96 aylık takipte, genel sağkalım süresi ortalama 37.5 (12; 60) ay, hastalıksız sağkalım süresi ise 36 (9; 60) ay olarak bulundu, ancak MSİ-H ve MSS grupları arasında anlamlı fark yoktu.

MSİ-H varlığının sağ kolon kanserlerinde prognoza etkisi görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrosatellit instabilite, Sağ hemikolektomi, Sağ taraflı kolon kanseri.

## **ABSTRACT**

### **IMPACT OF MICROSATELLITE INSTABILITY ON OVERALL SURVIVAL IN RIGHT COLON CANCERS**

The primary objective of our study is to elucidate the effects of microsatellite instability-high (MSI-H) on overall survival and disease-free survival in right-sided colon cancers. Our secondary objective is to compare the demographic, laboratory, and pathological characteristics of MSI-H and Microsatellite Stable (MSS) right colon tumors.

Patients who underwent surgery for right colon tumors and were pathologically diagnosed with colonic adenocarcinoma between January 1, 2016, and January 1, 2024, were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups: MSI-H and MSS. Data including surgical notes, pathology and laboratory findings, and follow-up records at postoperative 3, 6, 12, 18, and 24 months were collected through the hospital system. Factors influencing disease-free and overall survival were also investigated in the entire patient cohort.

Out of 100 patients, 66 (66%) were in the MSS group and 34 (34%) were in the MSI-H group. There were no significant differences observed in terms of age, gender, BMI, or preoperative CEA levels between the two groups. Patients in the MSI-H group had larger tumor sizes, a higher proportion of mucinous differentiation, and a greater degree of poor differentiation compared to the MSS group. Tumors in the MSI-H group were found to be at a more advanced stage. There was no significant difference observed between the two groups in terms of local recurrence and new distant metastases. The mean overall survival was 37.5 (12-60) months and the mean disease-free survival was 36 (9-60) months in the entire cohort over a mean follow-up period of 96 months, with no significant difference between the MSI-H and MSS groups.

The presence of MSI did not impact the prognosis of right colon cancers.

**Keywords:** Microsatellite instability, right hemicolectomy, right-sided colon cancer.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında en sık görülen üçüncü kanser olup kanserden ölümlerin dördüncü en sık nedenidir. 2003 yılında ortalama 145.000 yeni kolorektal kanser vakası teşhis edildi ve buna bağlı olarak 58.000 kolorektal ölüm meydana geldi. KRK gelişiminde farklı genetik değişiklikler mevcut olup, bunlardan birisi mikrosatellit instabilite yoludur.

Mikrosatellitler, genom boyunca dağılmış bir ile beş DNA bazının kısa tandem tekrarlarıdır ve çoğunlukla kodlanmayan bölgelerde meydana gelir. Aynı baz uzunluğu boyunca tekrarlanıyorsa mononükleotid tekrarları, iki baz uzunluğu boyunca tekrarlanıyorsa dinükleotid tekrarları (daha yaygın) olarak adlandırılır. İnsan genomu boyunca dağılmış yaklaşık 500, 000 mikrosatellit lokus vardır.

Mikrosatellit instabilite (MSİ), tekrar eden DNA bazlarının eklenmesi veya silinmesi nedeniyle bir mikrosatellitte herhangi bir uzunluktaki değişiklik olarak tanımlanır. MSİ KRK'ler dışında birçok kanser türünde görülmektedir ve DNA uyumsuzluk onarımı (MMR) sisteminin DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan hataları onaramamasından kaynaklanır. Mikrosatellit bölgeleri, replikasyon sırasında DNA polimeraz kayması nedeniyle özellikle mutasyon riski altındadır.

MMR proteinlerinden herhangi birinde kayıp sonucu gelişen kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanser (HNPCC), erken başlangıç yaşı, senkron ve metakron tümörlerin fazlalığı, proksimal kolonda yüksek tümör insidansı ve sporadik KRK'e göre daha iyi prognoz ile karakterizedir. HNPCC'deki KRK'ler klinik opatolojik ve genetik özellikleri bakımından sporadik KRK'den farklılık gösterir. HNPCC'de sıklıkla gözlenen DNA MMR genindeki germ hattı mutasyonu sporadik kolorektal kanserlerde nadir olarak görülmektedir. MSİ; HNPCC vakalarının %90'dan fazlasında, sporadik kolorektal kanser vakalarının ise %10-15'inde görülmektedir.

MSİ'nin sporadik KRK hastalarında prognostik önemi tartışma konusudur. Çeşitli araştırmalar MSİ-H KRK hastalarının MSS tümörlü hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu bildirirken, yapılan diğer çalışmalar sporadik kolorektal kanserde MSİ-H'nin bağımsız bir prognostik faktör olmadığını veya herhangi bir etkisi olmadığını bildirmiştir.

Yaptığımız bu çalışmadaki amaç hastanemizde opere ettiğimiz sağ taraflı kolon kanserlerinde MSI durumunun hastalıksız ve genel sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sporadik ve herediter kolorektal kanser ayırımı yapılmamıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KOLONUN ANATOMİSİ**

Kalın bağırsak 3 bölüme ayrılmaktadır. Kolon, rektum ve anal kanal. Kolon ve rektumun duvarı 4 farklı katmandan oluşur: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (2). İntraperitoneal kolon ve rektumun proksimal üçte biri seroza ile örtülmüştür; orta ve alt rektumda seroza yoktur. Kolonun Uzunluğu yaklaşık 150 cm dir (3).

Kolonun en geniş çaplı kısmı çekumdur (normalde 7, 5-8, 5 cm), aynı zamanda en ince kas duvarına sahiptir. Bu nedenlerden dolayı obstruksiyona bağlı perforasyonların en fazla görüldüğü bölüm çekumdur (4).

Çıkan ve inen kolon kolon retroperitoneal, diğer bölümler intraperitoneldir (5, 6). Sigmoid kolon genellikle sol alt kadranda yer almasına rağmen, fazla hareketlilik sigmoid kolonun bir kısmının sağ alt kadranda bulunmasına neden olabilir (7). Bu hareketlilik, sigmoid kolonu etkileyen bazı hastalıkların neden bazen sağ karın ağrısı olarak ortaya çıkabileceğini açıklamaktadır (8). Sigmoid kolonun dar çapı, kalın bağırsağın bu bölümünü tıkanmaya karşı en savunmasız hale getirir(9).

#### **2.1.1. Kolonun arter ve venleri**

Süperior ve inferior mezenterik arterler kolonun başlıca arterleridir. Superior mezenterik arter, ileokolik, sağ kolik ve kolikamedia arter dalları ile çekum, çıkan kolon ve transverskolonun 2/3 proksimalini besler (10). İnferior mezenterik arter ise, sol kolik, sigmoidal ve superior rektal arter dalları ile transvers kolon 1/3 distali, inen kolon ve sigmoid kolonu besler. Superior ve inferior mezenterik arter arasında kollateral sirkülasyonu sağlayan marjinal arterler mevcuttur (11, 12). Bunlar Drummond'un marjinal arteri ve Riolan arkusudur(11, 13). Kolonun venöz dönüşü arterlere paralel seyredip aynı isimlere sahiptir.

#### **2.1.2. Kolonun innervasyonu**

Kolonun, arterlerin seyrine paralel olarak sempatik ve parasempatik innervasyonu mevcuttur. Sempatik sinirler T6–T12 ve L1–L3'ten kaynaklanır. Sempatik lifler myenterik



(Auerbach) ve submukozal (Meissner) sinir uçlarında sonlanırlar. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun parasempatik innervasyonu vagus sinirinden gelir; sol kolonun parasempatik innervasyonu, S2-S4 sakral sinirlerden kaynaklanır (1).

### **2.1.3. Kolonun lenfatik drenajı**

Kalın bağırsak duvarı, arteriyel sisteme paralel seyreden duvar dışı kanallara drene olan zengin lenfatik kapiller ağına sahiptir. Lenf nodunun metastatik kanser ile invazyonu KRK'li hastalar için önemli prognostik faktördür (14).

## **2.2. KOLON KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ**

KRK Amerika Birleşik Devletleri'ndeki üçüncü en ölümcül kanserdir (15, 16).

Asya toplumlarında son yıllarda “batılı yaşam modellerini” benimseme nedeni ile KRK vakalarında hızlı bir artış görülmektedir (17). 2035 yılına kadar küresel KRK vakasının %60 oranında artması öngörülmektedir (18, 19). Kanserojen emisyonlarındaki ve iklim değişikliğine bağlı maruziyetlerdeki artış beklentisiyle birleştiğinde, KRK riski daha da artabilir (20).

## **2.3. KOLON KANSERİNDE PATOGENEZ**

### **2.3.1 Genetik defektler**

Sporadik KRK'in %80'inde APC gen mutasyonu mevcuttur. APC geni bir tümör baskılayıcı gendir. İlk olarak FAP'de görülmüştür. Polip oluşumunda her iki alleldeki mutasyonlar gereklidir. FAP'ta mutasyonun yeri hastalığın klinik ciddiyeti ile ilişkilidir. Örneğin, genin 3'veya 5'ucundaki mutasyonlar, zayıflatılmış FAP formlarına (atenue FAP-AFAP) neden olurken, genin merkezindeki mutasyonlar daha öldürücü hastalığa neden olur (53).

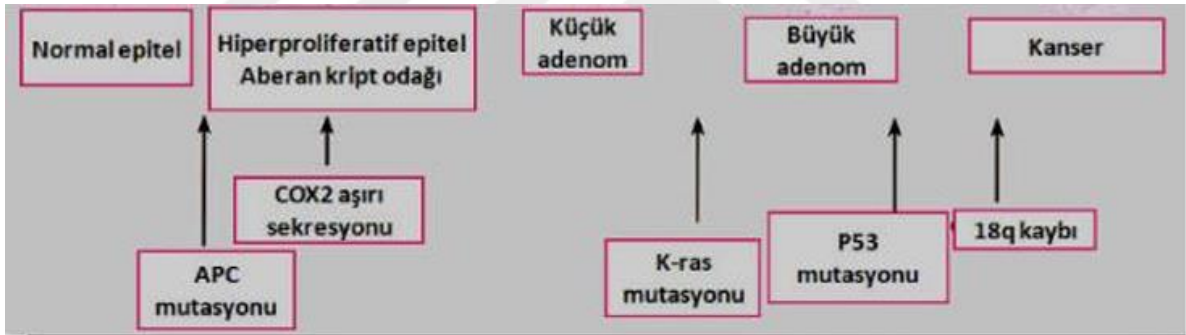
KRK'de en sık yer alan diğer genler K-ras ve BRAF genleridir. Diğer mutasyon 1P kromozomundaki MYH genindeki mutasyondur. MYH'de bialelik mutasyon, otozomal resesif kalıtım gösterir (54, 55). P53'teki mutasyonlar KRK'in %75'inde mevcuttur. PTEN mutasyonu hamartomatöz polipozis sendromunda rol oynamaktadır (56).

### 2.3.2.Genetik yollar

**Heterozigotluk yolunun kaybı:** Heterozigotluk yolunun kaybı, LOH yolu, kromozomal delesyonlar ve tümör aneuploidisi ile karakterizedir. KRK'in yüzde sekseni LOH yolundaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (57).

**Mikrosatellit instabilite yolu:** Mikrosatellit instabilite yolu DNA replikasyonu sırasında uyumsuzluk onarımındaki hatalarla karakterize edilen MSI yolundaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Uyumsuzluk onarımındaki bu hatalar ilk olarak lynch sendromunda tanımlanmıştır (56). Lynch sendromu dışında sporadik tümörlerde de görülmektedir. DNA replikasyon hatalarını tanımak ve onarmak için mevcut olan onarım genleri MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 ve MSH6'dır. Bu genlerden birindeki bir mutasyon, hücreyi mutasyonlara yatkın hale getirir. Bu hataların birikmesi daha sonra genomik istikrarsızlığa ve sonuçta karsinogeneze yol açar.

**CpG Adası metilasyon yolu:** CpG Adası Metilasyon Yolu CIMP yolunda, genler metilasyon yoluyla etkinleştirilir veya etkisiz hale getirilir. Bu yol aynı zamanda tırtıklı metillenmiş yol olarak da adlandırılmıştır (58).



Şekil 2.1. Normal kolonik epitelden kolon kanserine ilerleyiş

## 2.4. KOLON KANSERİ HİSTOPATALOJİSİ

### 2.4.1. Adenomlar

Adenomlar benign lezyonlar olup, kanser riski mevcuttur ve bu risk adenomun alt tipine ve boyutuna bağlıdır. Adenom boyutu 2 cm üzerinde olduğunda kanser riski belirgin olarak artmaktadır. Adenomlar histolojik tiplerine göre 3 yere ayrılmaktadır:

Tubular adenom (%60-80), tubulovilloz adenom (%10-20), villoz adenom(%5-10). En düşük kanser riski tubular adenomlarda (%5), en yüksek kanser riski villoz adenomlardadır (%45-50)(58).

## 2.4.2. Displazi

Displaziler kanser öncülü lezyonlardır. Düşük, orta ve yüksek dereceli displazi olarak 3'e ayrılır.

## 2.4.3. Kanser

KRK histolojik alt tiplerinden en sık görüleni adenokarsinom (%90-95) olup, genellikle adenomatoz polip zemininde gelişmektedirler (60).

## 2.5. KOLON KANSERİNİN KLİNİK BULGULARI

KRK'in en önemli klinik bulguları bağırsak alışkanlığının değişmesi, rektal kanama, anemi ve tenesmusdur (21).

## 2.6. KOLON KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

KRK risk faktörlerine erkek cinsiyet (22-25), ileri yaş (26, 27), herediter KRK sendromları (61, 62), ailesel sporadik KRK ve adenomatöz polip öyküsü (63), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (64, 65), kistik fibrozis (66), akromegali (67), obezite (68, 69), diabetes mellitus (70, 71), kırmızı ve işlenmiş et (72), sigara ve alkol kullanımı (73, 74) dahildir.

## 2.7. KOLON KANSERİNDE EVRELEME

Kolon kanseri evrelemesi TNM evreleme sistemine dayanmaktadır (28).

**Tablo 2.1. Kolon kanseri evreleme skorlaması**

| Evre    | T      | N      | M   |
|---------|--------|--------|-----|
| Evre 0  | Tis    | N0     | M0  |
| Evre 1  | T1-T2  | N0     | M0  |
| Evre 2a | T3     | N0     | M0  |
| Evre 2b | T4a    | N0     | M0  |
| Evre 2c | T4b    | N0     | M0  |
| Evre 3a | T1-T2  | N1/N1c | M0  |
|         | T1     | N2a    |     |
| Evre 3b | T3-T4a | N1/N1c |     |
|         | T2-T3  | N2a    | M0  |
|         | T1-T2  | N2b    |     |
| Evre 3c | T4a    | N2a    |     |
|         | T3-T4a | N2b    | M0  |
|         | T4b    | N1-N2  |     |
| Evre 4a | Her T  | Her N  | M1a |
| Evre 4b | Her T  | Her N  | M1b |
| Evre 4c | Her T  | Her N  | M1c |

## 2.8. HEREDİTER KRK POLİPOZİS SENDROMLARI

Familiyel kolon kanseri sendromlarından en yaygın görülenler FAP ve Lynch sendromu olup, KRK kanser vakalarının totalde %5'ini oluşturmaktadırlar (30). FAP ve varyantları (Turcot, Gardner ve atenüe FAP) KRK vakalarının %1 den azını oluşturur (29).

FAP'da KRK'le eşzamanlı olarak ekstrakolonik tümörlerde görülmektedir (31).

MUTYH ilişkili polipozis (MAP), Mutyh homolog baz eksizyon tamir geninde bialellik germline mutasyonuna bağlı otozomal resesif bir sendromdur. Fakat tipik olarak 500 adenomdan daha az bir polipozis fenotipi ile karşımıza çıkabilir (32, 33)

## 2.9. LYNCH SENDROMU (HNPCC)

Lynch sendromu genetik yatkınlıkla ilişkili KRK'in en yaygın şeklidir. Erken yaşta başlangıç ve mikrosatellit instabilitesi (MSİ) ile karakterize neoplastik lezyonlarla karakterize otozomal dominant bir hastalıktır (34). HNPCC, kusurlu uyumsuzluk onarımı (MMR) proteinlerinden kaynaklanmaktadır. Dört ana MMR geni (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) olmasına rağmen, HNPCC hastalarının çoğunda MLH1 ve MSH2 kusurludur (35, 36). PMS2 veya MSH 6 mutasyonları attenué Lynch sendromuna neden olmaktadır.

MMR protein kaybı olan bireyde yaşam boyu kümülatif KRK riski beş yıl için %4, on yıl için %8 iken, MMR protein kaybı olmayanlarda bu risk sırasıyla risk %0, 4 ve %2'dir (37). Kanser ortaya çıkma yaşı ortalama 44-61 olup ekstra-kolonik kanserlere yakalanma riski %5-15 civarındadır (38). Kümülatif kanser riski MLH1 ve MSH2 mutasyonları varlığında sırasıyla %59 ve %57 iken, bu oran MSH6 mutasyon varlığında %10-20 ve PMS2 mutasyon varlığında ise %15 olup daha düşüktür (39). Ayrıca MLH1 mutasyon taşıyıcılarında KRK'nın ortaya çıkma yaşı daha erken iken MSH2 taşıyıcılarında daha ileri yaşlardadır (40, 41). Sendrom zemininde gelişmiş KRK'lerde prognoz sporadik KRK'lere göre daha iyi olarak belirtilmektedir. Evre III KRK hastaları ile yapılan bir çalışmada; LS ilişkili KRK'lerde beş yıllık sağ kalım %70 iken, sporadik KRK'lerde bu oran %56 olarak bulunduğu bildirilmiştir (42). Lynch sendromu ilişkili KRK'ler %60 oranında splenik fleksuranın proksimaline yerleşirken sporadik KRK'lerde bu oran %30'dur (43). Hastaların %35'ten fazlasında senkron ve metakron sekonder tümörler görülebilmektedir (44). Etkilenen bireylerde %20-60 endometrium, %2-13 mide, %5-12 üreter transizyonel hücreli, %4-20 over, %5-18 meme, %9-30 prostat, %3-6 ince bağırsak, %4 pankreas %1-4 hepatobiliyer kanser görülebilir (45-47). Ayrıca hastalar beyin, santral sinir sistemi tümörleri ve sebasözneoplazm açısından da incelenmelidir (44, 45).

HNPCC risk taşıyan hastaları ortaya koymak için klinik kriterler mevcuttur. Bu kriterlere Amsterdam kriterleri ve daha kapsamlı Bethesda kriterleri dahildir. Amsterdam kriterleri, etkilenen akrabaların sayısı, akrabalık derecesi ve tanı anındaki yaş açısından ailede KRK öyküsünü sorgulamaktadır. Amsterdam kriterlerinin nispeten dar kapsamlı olması nedeniyle, daha kapsamlı Bethesda kriterleri geliştirilmiştir (48).

HNPCC hastalarında MMR gen mutasyonlarını tanımlamak için genetik test kullanılabilir, ancak yüksek maliyetli ve zaman alıcı olması sebebiyle sadece Bethesda ve Amsterdam kriterlerini karşılayan durumlarda kullanılmalıdır (48-50). HNPCC taşıyıcısı olan adayları belirlemek için en uygun yöntemlerden biri MSI histolojisinin incelenmesidir (51).

Riski yüksek hastaların tarama için 20-25 yaştan başlanarak kolonoskopi ile takibi yapılmalıdır. Kolon dışı tutulumlarından dolayı ve en yüksek riske sahip olan endometrial kanserlerde 25-35 yaşından itibaren transvajinal ultrasonografi ve biyopsi de önerilmektedir (52).

### **2.9.1 MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite**

KRK patogenezinde 3 moleküler yol mevcuttur; kromozomal instabilite, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve epigenetik instabilite (75). Bu yollardan en yaygın görüleni MSI veya uyumsuzluk onarımı eksikliği (MMR) yolu olup, KRK'in %15-20'sinin gelişiminden sorumludur(76). MMR sistemi MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2 proteinlerinden oluşur. Sistem aynı zamanda tek nükleotid baz eşleşmelerinin ve DNA replikasyonu sırasındaki kayma hatalarının onarılmasından da sorumludur. MMR genlerinde bir işlev bozukluğu olduğunda MSI gelişir. MSI durumu, genetik mutasyonların birikmesiyle sonuçlanır. Bu da neoplazi gelişme riskinin artmasına neden olur (77).

MSI temel olarak dört ana MMR geninden (MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2)(78) En az birinin mutasyonel inaktivasyonu sonucu gelişmektedir. DNA MMR defekti (MSI) ile ilişkili GİS'de en sık görülen sendrom HNPCC (LYNCH) sendromu olup, tüm KRK vakalarının %1-5'inden sorumludur. Lynch sendromunda en sık etkilenen proteinler MSH2 ve MLH1, sporadik MSIKRK'lerinde en sık etkilenen MLH 1'dir (79).

Ulusal kanser enstitüsü(NCI) KRK'leri MSI açısından üç gruba ayırmaktadır. MSI-yüksek (MSI-H), MSI-düşük (MSI-L), mikrosatellit stabil (MSS) (80).

Klinik ve patolojik olarak MSI ve MSS kolon kanserleri birbirinden farklı özelliklere sahiptir. MSI tümörleri daha fazla kötü diferansiye olma, sağ kolonda lokalize olma, tümör infiltrate eden lenfositlerin (TIL) varlığı, Crohn benzeri lenfositik infiltrasyonun olması,

müsinöz ve medüler diferansiasyon gibi bazı spesifik klinikopatolojik özelliklere sahiptir (81). MSİ mevcut olan KRK'lerkemoterapötik tedavi protokollerine daha farklı yanıt vermektedir (82).

## **2.10. TEDAVİ**

KRK tedavisi hastalığın evresine göre değişmektedir. Küratif cerrahide tümör dokusu ile birlikte en az 5 cm distal (rektumda 2 cm), 5 cm proksimal bağırsak segmenti çıkarılır. Bu bölgenin lenfatik drenajı ve arterleride piyese dahil edilir. Yeterli evreleme yapılabilmesi için toplamda en az 12 lenf nodunun çıkarılması lazımdır.

Günümüzde KRK'lerde radikal rezeksiyon total mezokolik/mezorektal eksizyon şeklinde yapılmaktadır. Bu metodla lokal rekkürens oranları azalmıştır.

Evre 2 ve 3 orta ve alt rektum tümörlerine neoadjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası kitlenin ortadan kaybolması klinik tam yanıt, tümörün tam olarak yok olması patolojik tam yanıt olarak değerlendirilir.

## **2.11. TAKİP VE TARAMA**

KRK taraması, kanser insidansını ve kansere bağlı ölüm oranlarını azaltmaktadır. KRK taramasında gaitada gizli kan (GGK)ve immunohistokimyasal inceleme (İHİ) (83-86), fleksibl sigmoidoskopi (FS) (87, 88), kolonoskopi (KX), çift kontrastlı baryum grafisi, Sanal kolonoskopi (BT kolonografi) (89) kullanılmaktadır.

## **2.12. PROGNOZ**

KRK de prognoz hastalığın evresine göre değişmektedir. Evre 1 kanserli hastalar için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90, evre 2 için %75, evre 3 için %50, evre 4 hastaların ise 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %5 civarındadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2016 – Ocak 2024 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde sağ taraflı kolon kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların retrospektif incelenmesiyle yapılmıştır.

Kliniğimizde ameliyat edilen 18 yaşından büyük hastaların ameliyat raporları elektronik veri tabanından sağ-sol hemikolektomi tanı kodu girilerek tarandı. Ameliyat notları incelenerek sağ hemikolektomi, çekektomi ve transvers kolektomi yapılan hastalar bulundu. Patoloji raporlarında MSI durumu değerlendirilen tüm hastalar ardışık olarak kaydedildi. Preoperatif uzak organ metastazı veya T4b olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Per-oepartif karaciğerde tek odak metastazı olan 2 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma kriterini sağlayantoplam 100 hasta çalışmaya dahil edilerek hastaların yaş, aile hikayeleri (amsterdam kriterleri), MSI durumu, tümörün patolojik özellikleri, TNM evresi, tümörün çapı, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, hastalıksız sağkalım süresi, genel sağkalım süresi kaydedildi. Ameliyat sonrası yapılan patolojik incelemeyle raporlanan tümör histolojik alt tipleri, MSI durumu, lokal nüks ve uzak metastaz gelişme ayları kaydedildi. Ameliyat tarihi, yapılan cerrahi türü, ameliyatların acil ve elektif şartlarda yapılıp yapılmadığı kayıt altına alındı.

Hastaların cerrahi sonrası kemo-radyoterapi bilgileri, genel ve hastalıksız sağkalım bilgileri dökümante edildi. Hastalar telefonla aranarak veya bir kısmı ile yüz yüze görüşülerek tamamına ulaşıldı. Hastanede yapılan kontrollerinde tümörün yeri, invazyon derecesi veya uzak metastaz yönünden değerlendirildi. Ortalama takip süresi, hastaların ameliyat tarihinden exitus tarihine kadar olan süre olarak belirlendi. Hastalıksız sağ kalım ameliyat tarihinden itibaren lokal nüks veya uzak metastaz tespit edildiği zamana kadarki süre olarak tanımlandı ve ay olarak belirtildi. MSI durumu, immunohistokimyasal (IHC) değerlendirmede MMR proteinlerinin herhangi birinin kaybı olarak kabul edildi. MMR proteinlerinden (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) herhangi birinin kaybı MSI-H, MMR proteinlerinde kayı olmayan hastalar MSS dolarak kabul eildi. Literatürde bahsedilen

MSİ-L hasta qrupundan patoloji değeriendirilmesinde bahsedilmediğinden, çalışmaya dahil edilen hastalar ya MSSya da MSİ-H olarak iki gruba ayrıldı.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değışkenler için sayı ve yüzde, sürekli değışkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ya da ortanca (interquartilerange: %25-%75) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına, histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testlerine göre karar verildi. Kategorik değışkenler; pearson ki-kare testi ya da varsayımların sağlanmadığı durumlarda, Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. 2x2'den büyük tablolarda, beklenen değeriin  $<5$  olduğu göz sayısı fazla ise Fisher-freeman-halton testi kullanıldı. Sürekli değışkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılım olup olmamasına göre bağımsız gruplarda t-testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörleri bulmak için tek değışkenli çok regresyon analizi yapıldı. Bir, üç ve beş yıllık sağkalım olasılıkları hesaplandı. İki yönlü P değeriin  $<0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistikler ve görselleştirmeler R versiyon 4.0.0 ile yapıldı. Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 456 karar numaralı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın tanımlayıcı özellikleri tablo 4.1 de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri**

| ÖZELLİK                                        | MSS (n=66)       | MSİ-H (n=34)     | P     | N   |
|------------------------------------------------|------------------|------------------|-------|-----|
| <b>Yaş, ort (min-maks)</b>                     | 72.5 (64.0-79.0) | 71.0 (63.0-79.2) | 0.519 | 100 |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                         |                  |                  | 0.729 | 100 |
| Erkek                                          | 33 (50)          | 19 (55.9)        |       |     |
| Kadın                                          | 33 (50)          | 15 (44.1)        |       |     |
| <b>VKİ(kg/m2), ort (min-maks)</b>              | 25.1 (24.1-26.9) | 24.6 (23.5-25.6) | 0.082 | 100 |
| <b>Preoperatif CEA (ng/ml), ort (min-maks)</b> | 2.60 (1.65-6)    | 2.78 (1.18-5.39) | 0.496 | 100 |
| <b>Tümör Lokalizasyonu, n (%)</b>              |                  |                  | 0.309 | 100 |
| Çekum                                          | 15 (22.7)        | 7 (20.6)         |       |     |
| Çıkan Kolon                                    | 24 (36.4)        | 9 (26.5)         |       |     |
| Hepatik Fleksura                               | 14 (21.2)        | 10 (29.4)        |       |     |
| Transvers Kolon                                | 13 (19.7)        | 6 (17.6)         |       |     |
| SplenikFleksura                                | 0 (0.00)         | 2 (5.88)         |       |     |
| <b>Ameliyat Durumu(Ac/El), n (%)</b>           |                  |                  | 0.292 | 100 |
| Acil (Ac)                                      | 15 (22.7)        | 4 (11.8)         |       |     |
| Elektif (El)                                   | 51 (77.3)        | 30 (88.2)        |       |     |
| <b>Adjuvan Kemoterapi, n (%)</b>               |                  |                  | 0.624 | 100 |
| Var                                            | 34 (51.5)        | 15 (44.1)        |       |     |
| Yok                                            | 32 (48.5)        | 19 (55.9)        |       |     |

**MSS:**Mikrosatellit Stabil; **MSİ-H:**Mikrosatellit İnstabil; **CEA:**Karsinoembriogenik Antigen; **Ac:** Acil; **El:** Elektif

Hastaların ortalama yaşı MSS grubunda 72.5 (64.0-79.0), MSİ-H grubunda ise 71.0 (63.0-79.2) olup gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Toplamda 52 erkek (%52), 48 kadın (%48) hasta olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı farklılık görülmedi. VKİ ve preoperatif bakılan CEA değerleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Tüm hastalara ameliyat öncesi tümör yerinin tespiti amacıyla cerrahi kliniğinde kolonoskopi yapıldı. Gruplar arasında tümörün yerleşim yeri açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0.309). MSİ-H grubunda iki hastada tümör splenik fleksurada yerleşmiş olup, bu hastalara genişletilmiş sağ hemikolektomi yapıldı.

81 (%81) hasta elektif şartlarda planlanarak opere edildi, 19 (%19) hasta akut mekanik intestinal obstruksiyon tanısı ile opere edildi. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.292$ ). Adjuvan kemoterapi kararı patoloji TNM evresine göre verildi. Ancak kemoterapi kararında hastaların genel durumu, yaş ve tümörün kötü prognostik faktörler taşıması da önemli rol oynamaktadır. 49 hastaya adjuvan kemoterapi uygulandı, 51 hastaya kemoterapi ihtiyacı duyulmadı. Kemoterapi ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.624$ ) (Tablo 4.1).

Hastaların ameliyat sonrası patolojik özellikleri ve TNM evresi Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tümörlerin histolojik alt tiplerine bakıldığında MSS grubunda en fazla adenokarsinom görülürken (%74.2)( $p=0.002$ ), MSİ-H grubunda ise en fazla müsinöz hücreli karsinom görülmektedir (%52.9) ( $p=0.008$ ). Tümör histolojik alt tipi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görüldü. Tümör diferansiyasyonuna bakıldığında, her iki grupta en fazla görülen orta diferansiye tümörler olmuştur (sırasıyla: %93.9; 70.6). MSİ-H grubunda kötü diferansiyasyon gösteren tümörler daha fazla görüldü. MSS grubunda kötü diferansiyasyon gösteren tümörler %3.03 oranında görülürken, MSİ- H grubunda %20.6 olarak görüldü ( $p=0.003$ ). Tümör çapına bakıldığında, MSİ-H grubunda ortalama tümör çapı 6.5 cm (5.0-8.0), MSS grubunda ise 4.5 cm (3.5-6.38) olup, MSİ-H grubunda tümör çapı anlamlı olarak daha büyük olarak görüldü ( $p<0.001$ ), (Tablo 4.2).

Diseke edilen total ortalama lenf nodu sayısı MSS grubunda 34 (24.2-49), MSİ-H grubunda ise 40.5 (23.8-52) olup, anlamlı farklılık görülmedi. MSS grubunda 24 hastada (%36.4), MSİ-H grubunda ise 8 hastada (%23.5) lenf nodu metastazı izlenmiş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.281$ ). Metastatik lenf nodu sayısı, vasküler ve perinöral invazyon açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

MMR proteinlerinden en fazla kayıp PMS-2 de izlendi (%79.2). Bundan sonra sırasıyla MLH-1 (%67.2) ve MSH-2 (%20.6) ve MSH-6(%20.6) kaybı görüldü (Tablo4.2).

**Tablo 4.2. Hastaların patolojik özellikleri**

| ÖZELLİK                                          | MSS (n=66)       | MSİ-H (n=34)     | P      | N   |
|--------------------------------------------------|------------------|------------------|--------|-----|
| <b>Tümör Tipi, n(%)</b>                          |                  |                  |        |     |
| Adeno CA                                         | 49 (74.2)        | 14 (41.2)        | 0.002  | 100 |
| Taşlı Yüzük Hücreli CA                           | 1 (1, 52)        | 2 (5.88)         | 0.266  | 100 |
| Musinoz CA                                       | 16 (24.2)        | 18 (52.9)        | 0.008  | 100 |
| Medüller CA                                      | 1 (1.52)         | 1 (2.94)         | 1.000  | 100 |
| <b>Tümör Çapı (cm), ort (min-maks)</b>           | 4.50 (3.50-6.38) | 6.50(5.0-8.0)    | <0.001 | 100 |
| <b>Tümör Diferensasyonu, n(%)</b>                |                  |                  | <0.003 | 100 |
| İyi Diferensiye                                  | 2 (3.03)         | 3 (8.82)         |        |     |
| Orta Diferensiye                                 | 62 (93.9)        | 24 (70.6)        |        |     |
| Kötü Diferensiye                                 | 2 (3.03)         | 7 (20.6)         |        |     |
| <b>Total Lenf Nodu sayısı, ort (min-maks)</b>    | 34.0 (24.2-49.0) | 40.5 (23.8-52.0) | 0.313  | 100 |
| <b>Metastatik Lenf Nodu, n (%)</b>               | 24 (36.4)        | 8 (23.5)         | 0.281  | 100 |
| <b>Metastatik Lenf Nodu sayı, ort (min-maks)</b> | 2 (1.00; 3.25)   | 4.5(2.75; 5.50)  | 0.106  | 32  |
| <b>Vasküler İnvazyon, n(%)</b>                   | 9 (28.8)         | 13 (38.2)        | 0.463  | 100 |
| <b>Perinöral İnvazyon, n(%)</b>                  | 24 (36.4)        | 7 (20.6)         | 0.165  | 100 |
| <b>MMR Kaybı, n (%)</b>                          |                  |                  | <0.001 | 100 |
| MLH 1                                            | 0 (0.00)         | 23 (67.6)        |        |     |
| MSH 2                                            | 0 (0.00)         | 7 (20.6)         |        |     |
| MSH 6                                            | 0 (0.00)         | 7 (20.6)         |        |     |
| PMS 2                                            | 0 (0.00)         | 27 (79.2)        |        |     |

**CA:** Kanser; **MSS:** Mikrosatellit stabil; **MSİ-H:** Mikrosatellit İnstabil; **MMR:** MismatchRepair protein.

İki grup arasında TNM evrelemesi açısından anlamlı farklılık görüldü. Her iki grupta da T1 tümör görülmezken, en fazla T3 tümör görüldü. (Sırasıyla: %60.6 ve %58.8) (p=0.019). MSİ-H grubunda T2 tümör görülmezken, MSS grubundaki tümörlerin %15.2'si T2 tümördü. T4 tümörler ise MSİ-H grubunda daha fazla görüldü (%24.2'ye karşı %41.2) (p=0.019). N evresine bakıldığında N1 tümörler MSS grubunda daha fazla görülürken (%28.8'e karşı %14.7), N2 tümörler MSİ-H grubunda daha fazla görüldü (%9.09 a karşı %14.7). İki grup arasında N evresi açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0.264). Preoperatif değerlendirmede MSS ve MSİ-H grubunda birer hasta olmak üzere, toplam iki hastada karaciğerde tek odak metastaz mevcut olup, bu hastalara aynı seansta karaciğer metastazektomi yapıldı. Tümör evrelerine bakıldığında, MSİ -H grubunda Evre 1 tümör görülmedi, MSS grubunda ise tümörlerin %15.2'si evre 1 olarak görüldü (p=0.019). Evre 2 tümörler MSİ-H grubunda (%47'ye karşı %67.6), evre 3 tümörler ise MSS grubunda daha fazla görüldü (%37.9'a karşı %32.4) (Tablo4.3).

**Tablo 4.3. Tümörün patoloji TNM evrelemesi**

| ÖZELLİK                | MSS (n=66) | MSİ-H (n=34) | P     | N   |
|------------------------|------------|--------------|-------|-----|
| <b>TNM SINIFLAMASI</b> |            |              |       |     |
| <b>T evresi, n(%)</b>  |            |              | 0.019 | 100 |
| T1                     | 0 (0.00)   | 0 (0.00)     |       |     |
| T2                     | 10 (15.2)  | 0 (0.00)     |       |     |
| T3                     | 40 (60.6)  | 20 (58.8)    |       |     |
| T4                     | 16 (24.2)  | 14 (41.2)    |       |     |
| <b>N evresi, n(%)</b>  |            |              | 0.264 | 100 |
| N0                     | 41 (62.1)  | 24 (70.6)    |       |     |
| N1                     | 19 (28.8)  | 5 (14.7)     |       |     |
| N2                     | 6 (9.09)   | 5 (14.7)     |       |     |
| N3                     | 0 (0.0)    | 0 (0.0)      |       |     |
| <b>M evresi, n(%)</b>  |            |              | 1.000 | 100 |
| M1                     | 1 (1.52)   | 1 (2.94)     |       |     |
| Mx                     | 65 (98.5)  | 33 (97.1)    |       |     |
| <b>TNM EVRE, n(%)</b>  |            |              | 0.019 | 100 |
| EVRE 1                 | 10 (15.2)  | 0(0.00)      |       |     |
| EVRE 2                 | 31 (47)    | 23 (67.6)    |       |     |
| EVRE 3                 | 25 (37.9)  | 11 (32.4)    |       |     |

Hastaların aile hikayesi Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Hastaların aile hikayesi Amsterdam kriterlerine göre sınıflandırıldı. Aile hikayesi pozitifliği, MSİ-H grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldü. Toplamda 28 hastada Amsterdam kriterlerinden herhangi birinde pozitiflik görüldü. Bunlardan 16'sı MSİ-H grubunda, 12'si MSS grubunda görüldü (p=0.004). Toplamda 12 hastaya genetik test uygulanmıştır.

Ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonlardan, en fazla pulmoner komplikasyonlar görüldü. Dokuz hastada pulmoner komplikasyon, yedi hastada anastomoz fistülü, beş hastada cerrahi alan enfeksiyonu (CAE), iki hastada eviserasyon, 1 hastada batin içi hematoma ve 1 hastada postoperatif SVO gelişti. İki grup arasında ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0.399) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4. Hastaların aile hikayesinin karşılaştırılması**

| ÖZELLİK                                | MSS (n=66) | MSİ-H (N=34) | P      | N   |
|----------------------------------------|------------|--------------|--------|-----|
| <b>Amsterdam Kriterleri (AK), n(%)</b> |            |              | 0.004  | 100 |
| Negatif                                | 54 (81.8)  | 18 (52.9)    |        |     |
| AK (1+)                                | 3 (4.55)   | 8 (23.5)     |        |     |
| AK (2+)                                | 7 (10.6)   | 4 (11.8)     |        |     |
| AK (3+)                                | 2 (3.03)   | 4 (11.8)     |        |     |
| <b>Genetik Test, n(%)</b>              | 0 (0.00)   | 12 (35.3)    | <0.001 | 100 |

AK: Amsterdam Kriterleri; CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu

İki grup arasında lokal nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım karşılaştırması Tablo 4.5'te özetlenmektedir.

**Tablo4.5. Hastaların lokal nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından karşılaştırılması**

| ÖZELLİK                                     | MSS (n=66)       | MSİ-H (n=34)     | P     | N   |
|---------------------------------------------|------------------|------------------|-------|-----|
| <b>Lokal Nüks, n(%)</b>                     | 4 (6.06)         | 4 (11.8)         | 0.439 | 100 |
| <b>Uzak Metastaz, n(%)</b>                  | 6 (9.09)         | 4 (11.8)         | 0.731 | 100 |
| <b>Lokal Nüks/uzak metastaz, n(%)</b>       | 7 (10.6)         | 6 (17.6)         | 0.356 | 100 |
| <b>Mortalite, n(%)</b>                      | 11 (16, 7)       | 8 (23.5)         | 0.576 | 100 |
| <b>Postoperatif Komplikasyon, n(%)</b>      |                  |                  | 0.399 | 100 |
| AnastamozFistulu                            | 3 (4, 55)        | 4 (11.8)         |       |     |
| Cerrahi Alan Enfeksiyonu(CAE)               | 2 (3.03)         | 3 (8.82)         |       |     |
| Pulmonar Komplikasyonlar                    | 6 (9.09)         | 3 (8.82)         |       |     |
| Eviserasyon                                 | 0 (0.00)         | 2 (5.88)         |       |     |
| Kanama                                      | 1 (1.52)         | 0 (0.00)         |       |     |
| Nöroloji Komplikasyonlar                    | 1 (1.52)         | 0 (0.00)         |       |     |
| <b>Hastalıksız sağkalım, ort (min-maks)</b> | 35.0 (9.0-60.0)  | 36 (9.0-52.5)    | 0.856 | 100 |
| <b>Genel sağkalım, ort (min-maks)</b>       | 37.5 (12.0-60.0) | 37.5 (18.0-52.5) | 0.956 | 100 |

MSS: Mikrosatellit Stabil; MSİ-H: Mikrosatellit İnstabil

Sekiz hastada lokal nüks görüldü. MSS grubunda dört hastada (%6.06) ve MSİ-H grubunda dört hastada (%11.8). İki grup arasında lokal nüks açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0.439). Lokal nüks lokalizasyonuna bakıldığında beş hastada anastamoz hattında, üç hastada ise ekstralüminal nüks görüldü. Ekstralüminal nüksler; batın ön duvarda rektus kası seviyesinde, karaciğer sağ loba invaze batın içi kitle ve sağ alt kadranda batın içi kitle şeklinde prezente oldu. On hastada uzak metastaz izlendi. MSS grubunda altı hastada (%9.09), MSİ-H grubunda ise dört hastada (%11.8) uzak metastaz görüldü. İki grup arasında uzak metastaz açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0.731). Uzak metastaz lokalizasyonlarına bakıldığında altı hastada karaciğer metastazı, bir hastada karaciğer

+akciğer metastazı, bir hastada akciğer metastazı ve iki hastada periton metastazı görüldü. Beş hastada hem lokal, nüks hemde uzak metastaz beraber gelişti.

Takip süresi içinde toplam ondokuz hastada mortalite gelişti. MSS grubunda 11 hastada (%16.7), MSİ-H grubunda ise 8 hastada (%23.5) mortalite gelişti ( $p=0.576$ ). Hastalıksız sağkalım ameliyat tarihinden lokal nüks veya metastaz gelişen tarihe kadar olan süre olarak kabul edildi. MSS grubunda hastalıksız sağkalım ortalama 35 ay (min-maks: 9-60), MSİ-H grubunda ise 36 ay (min-maks: 9-52.5) olup, iki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.856$ ). Genel sağkalım hem MSS grubunda ortalama 37.5 ay (min-maks: 12.0-60.0), hem de MSİ-H grubunda 37.5 ay (min-maks: 18.0-52.5) olup, iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.956$ ) (Tablo 4.5).

Genel sağkalımı etkileyen özellikleri değerlendirmek için tek değişkenli çok regresyon modelleri oluşturuldu ve rölatif risk hesaplaması yapıldı (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

**Tablo 4.6. Genel sağkalımı etkileyen hasta demografik özellikleri ve tümör patoloji özellikleri**

|                                   | GENEL<br>SAĞKALIM<br>(n=81) | MORTALİTE<br>(n=19) | P     | HR                |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------|-------|-------------------|
| <b>Yaş, n(%)</b>                  | 68.6 (13.9)                 | 74.0(12.7)          | 0.178 | 1.03 (0.99; 1.06) |
| <b>Cinsiyet, n(%)</b>             |                             |                     | 0.609 |                   |
| Kadın                             | 38 (79.2)                   | 10 (20.8)           |       | Ref               |
| Erkek                             | 43 (82.7)                   | 9 (17.3)            |       | 0.79 (0.32; 1.95) |
| VKİ (kg/m2)                       | 25.8 (3.40)                 | 23.8 (2.15)         | 0.003 | 0.74 (0.60; 0.90) |
| <b>Ameliyat Durumu, n(%)</b>      |                             |                     | 0.074 |                   |
| Acil                              | 13 (68.4)                   | 6 (31.6)            |       | Ref               |
| Elektif                           | 68 (84)                     | 13 (16)             |       | 0.41 (0.16; 1.09) |
| <b>Histoloji Alt Tip, n(%)</b>    |                             |                     |       |                   |
| Adeno CA                          | 52 (82.5)                   | 11 (17.5)           | 0.686 | 0.83 (0.33; 2.06) |
| Taşlı Yüzük Hücreli CA            | 1 (33.3)                    | 2 (66.7)            | 0.017 | 6.03 (1.37; 26.5) |
| Musinoz CA                        | 26 (76.5)                   | 8 (23.5)            | 0.485 | 1.38 (0.56; 3.45) |
| Medüller CA                       | 2 (100)                     | 0 (0.00)            | 0.997 | 0.00 (0.00; 0.00) |
| <b>TM Diferansiyasyonu, n(%)</b>  |                             |                     |       |                   |
| İyi Diferansiye                   | 3 (60)                      | 2 (40)              | Ref   | Ref               |
| Orta Diferansiye                  | 74 (86)                     | 12 (14)             | 0.225 | 0.39 (0.09; 1.77) |
| Kötü Diferansiye                  | 4 (44.4)                    | 5 (55)              | 0.374 | 2.11 (0.41; 11)   |
| <b>T Evresi, n(%)</b>             |                             |                     |       |                   |
| T1                                | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)             | --    | --                |
| T2                                | 10 (100)                    | 0 (0.0)             | Ref   | Ref               |
| T3                                | 51 (85.0)                   | 9 (15.0)            | 0.998 | 1.79 (0.65; 1.63) |
| T4                                | 20 (66.7)                   | 10 (33.3)           | 0.998 | 1.13 (0.42; 2.21) |
| <b>N Evresi, n(%)</b>             |                             |                     |       |                   |
| N0                                | 58 (89.2)                   | 7 (10.8)            | Ref   | Ref               |
| N1                                | 14 (58.3)                   | 10 (41.7)           | 0.002 | 4.72 (1.79; 12.5) |
| N2                                | 9 (81.8)                    | 2 (18.2)            | 0.334 | 2.18 (0.45; 10.5) |
| <b>M Evresi, n(%)</b>             |                             |                     |       |                   |
| Mx                                | 79 (80.6)                   | 19 (19.4)           | 0.9   | 1.20 (0.86; 1.89) |
| M1                                | 2 (100)                     | 0 (0.0)             | Ref   | Ref               |
| <b>MSİ varlığı, n(%)</b>          |                             |                     | 0.466 |                   |
| Var                               | 26 (76.5)                   | 8 (23.5)            |       | 1.40 (0.56; 3.50) |
| Yok                               | 55 (83.3)                   | 11 (16.7)           |       | Ref               |
| <b>Tümör Çapı (cm), n(%)</b>      | 5.69 (2.89)                 | 5.97 (2.65)         | 0.633 | 1.04 (0.89; 1.21) |
| <b>Lenf Nodu Sayı, n(%)</b>       | 40.9 (20.6)                 | 33 (16)             | 0.155 | 0.98 (0.95; 1.01) |
| <b>Metastatik Lenf Nodu, n(%)</b> |                             |                     | 0.033 |                   |
| Var                               | 22 (68.8)                   | 10 (31.2)           |       | 2.68 (1.08; 6.62) |
| Yok                               | 59 (86.8)                   | 9 (13.2)            |       | Ref               |
| <b>Vasküler İnvazyon, n(%)</b>    |                             |                     | 0.011 |                   |
| Var                               | 22 (68.8)                   | 10 (31.2)           |       | 3.24 (1.30; 8.06) |
| Yok                               | 59 (86.8)                   | 9 (13.2)            |       | Ref               |
| <b>Perinöral İnvazyon, n(%)</b>   |                             |                     | 0.329 |                   |
| Var                               | 24 (77.4)                   | 7 (22.6)            |       | 1.60 (0.62; 4.10) |
| Yok                               | 57 (82.6)                   | 12 (17.4)           |       | Ref               |

Genel ve hastalıksız sağkalım hesaplanmasında tümörün patolojik özellikleri, TNM evresi, hasta demografik özellikleri, adjuvan tedavi varlığı, CEA seviyeleri tablolara dahil edildi. Mortalite gelişen 19 hasta ile hala hayatta kalan 81 kişilik hasta grubu karşılaştırıldı. Hasta demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyetin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görüldü. VKİ yüksekliğinin mortalite oranını anlamlı şekilde azalttığı görüldü (p=0.003, HR: 0.74). % 19 hasta akut mekanik intestinal obstrüksiyon nedeni ile acil şartlarda, %81 hasta ise elektif şartlarda opere edildi. Bu durumun genel sağkalım

üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Tümör histoloji alt tiplerine bakıldığında taşlı yüzük hücreli karsinomun genel sağkalımı anlamlı şekilde azalttığı görüldü ( $p=0.017$ ; HR: 6.03).

Tümör diferansiyasyonuna bakıldığında %86 ile en fazla orta derece diferansiye tümörler izlenmekte olup, tümör diferansiyasyonunun genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. TNM evresi değerlendirmesinde hiç T1 tümör görülmeydi. T4 tümörlerin mortalite grubunda daha çok olduğunu gördük, ama T evresinin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi görülmeydi. Lenf nodu pozitifliğinin genel sağkalımı azalttığını gördük ( $p=0.002$ , HR: 4.72). Ameliyat öncesi değerlendirmelerde 2 hastada karaciğerde tek odak metastaz mevcut olup, bu hastalarda aynı seansta karaciğer metastazektomi uygulandı. Bu durumun genel sağkalım ile ilişkisi olmadığı görüldü.

MSI-H varlığının ve tümör çapının ve diseke edilen lenf nodu sayının genel sağkalım üzerinde bir etkisi bulunmadı. Mortalite grubunda metastatik lenf nodu %51 (10) hastada, mortalite gelişmeyen grupta ise %21 (22) hastada görüldü. Bu durum metastatik lenf nodu varlığının mortalite insidansını artırdığını gösterdi ( $p=0.033$ , HR: 2.68). Perinöral invazyon varlığının genel sağkalım üzerinde etkisi görülmeydi. Bunun aksine vasküler invazyon varlığının mortalite insidansını artırdığı görüldü ( $p=0.011$ , HR: 3.24) (Tablo 4.6.).

Amsterdam kriterlerini kullanarak sorguladığımız aile hikayesi pozitifliğinin ve adjuvan kemoterapinin genel sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Tümör belirteci olarak CEA seviyesine ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24. aylarda bakıldı. Preoperatif ve postoperatif 3. ayda ve 18. ayda bakılan CEA seviyesinin genel sağkalım ile ilişkisinin olmadığı görülürken; 6. ayda, 12. ayda ve 24. Ayda bakılan CEA seviyelerindeki yükselmenin mortaliteyi artırdığı görüldü (sırasıyla:  $p=0.001$ , HR: 1.02;  $p=0.017$ , HR: 1.02;  $p=0.004$ , HR: 1.00).

Ameliyat sonrası takiplerde 23 hastada (%23) erken dönem komplikasyon gelişti. Ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonların mortalite insidansını arttırdığı görüldü ( $p=0.001$ , HR:4.47).

Sekiz hastada lokal nüks gelişti. Mortalite grubunda üç hastada (%37.5), diğer grupta ise beş hastada (62.5) lokal nüks görüldü. Lokal nüks gelişmesinin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı. On hastada uzak metastaz gelişti. Mortalite grubunda altı hastada (%60), diğer grupta ise dört hastada (%40) uzak metastaz görüldü. Uzak metastaz varlığının mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı görüldü ( $p=0.001$ , HR: 5.22) (Tablo 4.7).

Hastalıklı yaşam, yaşam boyu nüks veya metastaz gelişmemesi olarak kabul edildi. Nüks veya metastaz gelişmesi tabloda progresyon grubu olarak kaydedildi.



Hastaliksız sağkalıma etki eden hasta demografik özellikleri ve tümör patolojik özellikleri Tablo 4.8’de özetlenmektedir.

Hasta demografik özelliklerinden yaş ( $p=0.812$ ) ve cinsiyetin ( $p=0.683$ ) hastaliksız sağkalım üzerinde etkisi görülmedi. VKİ yüksekliğinin hastaliksız sağkalımı azalttığını bulduk ( $p=0.043$ ; HR: 1.12).

**Tablo 4.7. Aile hikayesinin ve adjuvan kemoterapinin genel sağkalım üzerine etkisi**

|                                        | GENEL<br>SAĞKALIM<br>(n=81) | MORTALİTE<br>(n=19) | P       | HR                |
|----------------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------|-------------------|
| <b>Amsterdam Kr (AK), n(%)</b>         |                             |                     |         |                   |
| AK Negatif                             | 58 (80.6)                   | 14 (19.4)           | Ref     | Ref               |
| AK (1+)                                | 7 (63.6)                    | 4 (36.4)            | 0.301   | 1.80 (0.59; 5.48) |
| AK (2+)                                | 10 (90.9)                   | (9.09)              | 0.556   | 0.54 (0.07; 4.15) |
| AK (3+)                                | 6 (100)                     | 0 (0.00)            | 0.998   | 0 (0.00; 0.0)     |
| <b>Genetik Test, n (%)</b>             |                             |                     | 0.997   |                   |
| Yok                                    | 69 (78.4)                   | 19 (21.6)           |         | Ref               |
| Var                                    | 12 (100)                    | 0 (0.00)            |         | 0.00 (0.00)       |
| <b>Adjuvan Kemoterapi, n(%)</b>        |                             |                     | 0.693   |                   |
| Yok                                    | 42 (82.4)                   | 9 (17.6)            |         | 0.83 (0.34; 2.06) |
| Var                                    | 39 (79.6)                   | 10 (20.4)           |         | Ref               |
| <b>CEA (ng/ml)</b>                     |                             |                     |         |                   |
| Preoperatif CEA                        | 17.5 (66.7)                 | 4.21 (4.23)         | 0.375   | 0.97 (0.92; 1.03) |
| Po 3. ay CEA                           | 2.80 (2.95)                 | 3.21 (2.83)         | 0.151   | 1.11(0.96; 1.27)  |
| Po 6. ay CEA                           | 2.93 (2.07)                 | 17.2 (44.4)         | 0.001   | 1.02 (1.01; 1.04) |
| Po 12.ay CEA                           | 3.21(4.26)                  | 12.2 (28.5)         | 0.017   | 1.02(1.00; 1.05)  |
| Po 18.ay CEA                           | 2.89 (2.76)                 | 39.4 (105)          | 0.008   | 1.01(1.0; 1.05)   |
| Po 24.ay CEA                           | 6.73 (31)                   | 857 (2091)          | 0.004   | 1.00(1.0; 1.0)    |
| <b>Postoperatif Komplikasyon, n(%)</b> | 13 (56.5)                   | 10 (43.5)           | 0.001   | 4.47(1.81; 11)    |
| Anastamoz Fistülü                      | 4 (57.1)                    | 3 (42.9)            | 0.031   | 3.92(1.13; 13.6)  |
| PulmonarKomplikasyon                   | 2 (22.2)                    | 7 (77.8)            | < 0.001 | 7.31(2.87; 18.6)  |
| Evizirasyon                            | 0 (0.00)                    | 2 (100)             | < 0.001 | 20.2(4.23; 96.2)  |
| CAE                                    | 5 (100)                     | 0 (0.00)            | 0.997   | 0.00(0.0; 0.0)    |
| Kanama                                 | 1 (100)                     | 0(0.00)             | 0.998   | 0.00(0.00; 0.0)   |
| Nöroloji Komplikasyon                  | 1 (100)                     | 0 (0.00)            | 0.998   | 0.00 (0.00; 0.0)  |
| <b>Lokal Nüks, n(%)</b>                |                             |                     | 0.140   |                   |
| Yok                                    | 76 (82.6)                   | 16 (17.4)           |         | Ref               |
| Var                                    | 5 (62.5)                    | 3 (37.5)            |         | 2.57 (0.73; 9.04) |
| <b>Uzak Metastaz, n(%)</b>             |                             |                     | 0.001   |                   |
| Yok                                    | 77 (85.6)                   | 13 (14.4)           |         | Ref               |
| Var                                    | 4 (40)                      | 6 (60)              |         | 5.22 (1.93; 14.1) |
| <b>Lokal Nüks/Uzak Met, n(%)</b>       |                             |                     | 0.006   |                   |
| Yok                                    | 74 (85.1)                   | 13 (14.9)           |         | Ref               |
| Var                                    | 7 (53.8)                    | 6 (46.2)            |         | 4.0 (1.47; 10.9)  |

**Tablo 4.8. Hastaliksiz sagkalima etki eden hasta demografik ozellikleri ve tumör patolojiözellikleri**

|                                    | HASTALIKSIZ<br>SAĞKALIM<br>(n=87) | PROGRESYON<br>(n=13) | P     | HR                |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------|-------------------|
| <b>Yaş, ort</b>                    | 69.8 (14.3)                       | 68.2 (9.32)          | 0.812 | 1.00 (0.96, 1.03) |
| <b>Cinsiyet, n(%)</b>              |                                   |                      | 0.683 |                   |
| Kadın                              | 41 (85.4)                         | 7 (14.6)             |       | Ref               |
| Erkek                              | 46 (88.5)                         | 6 (11.5)             |       | 0.80 (0.24;2.37)  |
| <b>VKİ (kg/m2), ort</b>            | 25.2 (2.68)                       | 27.4 (5.75)          | 0.043 | 1.12 (1.00; 1.25) |
| <b>Ameliyat Durumu, n(%)</b>       |                                   |                      | 0.977 |                   |
| Acil                               | 17 (89.5)                         | 2 (10.5)             |       | Ref               |
| Elektif                            | 70 (86.4)                         | 11 (13.6)            |       | 0.98 (0.22; 4.42) |
| <b>TM Histoloji Alt Tipi, n(%)</b> |                                   |                      |       |                   |
| Adeno CA                           | 59 (93.7)                         | 4 (6.35)             | 0.032 | 0.28 (0.08; 0.89) |
| Taşlı Yüzük Hücreli CA             | 2 (66.7)                          | 1 (33.3)             | 0.189 | 3.93 (0.51, 30.3) |
| Musinoz CA                         | 25 (73.5)                         | 9 (26.5)             | 0.015 | 4.29 (1.32; 13.9) |
| Medüller CA                        | 2 (100)                           | 0 (0.00)             | 0.998 | 0.00 (0.00)       |
| <b>TM Diferensasyonu, n(%)</b>     |                                   |                      |       |                   |
| İyi Diferensiye                    | 3 (60)                            | 2 (40)               | Ref   | Ref               |
| Orta Diferensiye                   | 76 (88.4)                         | 10 (11.6)            | 0.156 | 0.33 (0.07; 1.52) |
| Kötü Diferensiye                   | 8 (88.9)                          | 1 (11.1)             | 0.492 | 0.43 (0.04; 4.76) |
| <b>MSİ- H Varlığı, n(%)</b>        |                                   |                      | 0.337 |                   |
| Yok                                | 59 (89.4)                         | 7 (10.6)             |       | Ref               |
| Var                                | 28 (82.4)                         | 6 (17.6)             |       | 1.71 (0.57, 5.08) |
| <b>Tümör Çapı(cm), n(%)</b>        | 5.63 (2.90)                       | 6.50 (2.31)          | 0.207 | 1.11 (0.94; 1.32) |
| <b>Lenf Nodu Sayı, n(%)</b>        | 38.4 (20)                         | 46.3 (18.7)          | 0.302 | 1.01 (0.99, 1.04) |
| <b>Metastatik Lenf Nodu, n(%)</b>  |                                   |                      | 0.059 |                   |
| Yok                                | 62 (91.2)                         | 6 (8.82)             |       | Ref               |
| Var                                | 25 (78.1)                         | 7 (21.9)             |       | 2.85 (0.96; 8.50) |
| <b>Vasküler İnvazyon, n(%)</b>     |                                   |                      | 0.036 |                   |
| Yok                                | 62 (91.2)                         | 6 (8.82)             |       | Ref               |
| Var                                | 25 (78.1)                         | 7 (21.9)             |       | 3.21 (1.08; 9.57) |
| <b>Perinöral İnvazyon, n(%)</b>    |                                   |                      | 0.477 |                   |
| Yok                                | 61 (88.4)                         | 8 (11.6)             |       | Ref               |
| Var                                | 26 (83.9)                         | 5 (16.1)             |       | 1.54 (0.50; 4.72) |

On yedi hasta AMİO ile acil şartlarda, 81 hasta ise elektif şartlarda ameliyat edildi. Bu durumun hastaliksiz sagkalim üzerinde anlamlı etkisi görülmedi. Tümör histolojik alt tiplerinden müsinoz karsinomun hastaliksiz sagkalımı anlamlı şekilde azaldığı görüldü (p=0.015; HR: 4.29). Tümör diferansiyasyonunun ve MSİ-H varlığının hastaliksiz sagkalım

üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı. Tümör çapı, diseke edilen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu varlığı ve perinöral invazyon varlığının hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi görülmedi. Lokal nüks veya metastaz gelişmeyen grupta 25 hastada, lokal nüks veya metastaz gelişen grupta ise 7 hastada vasküler invazyon mevcut olup, vasküler invazyonun hastalıksız sağkalımı anlamlı şekilde azalttığı görüldü ( $p=0.036$ ; HR: 3.21). Lokal nüks veya metastaz gelişen grupta T1 ve T2 tümör görülmemesi nedeni ile TNM evrelemesinde anlamlı hesaplama yapılamadığından tabloda yer verilmedi. Bakıldığında T4 tümörlerin ve N+ tümörlerin hastalıksız sağkalımı azalttığı görülmektedir.

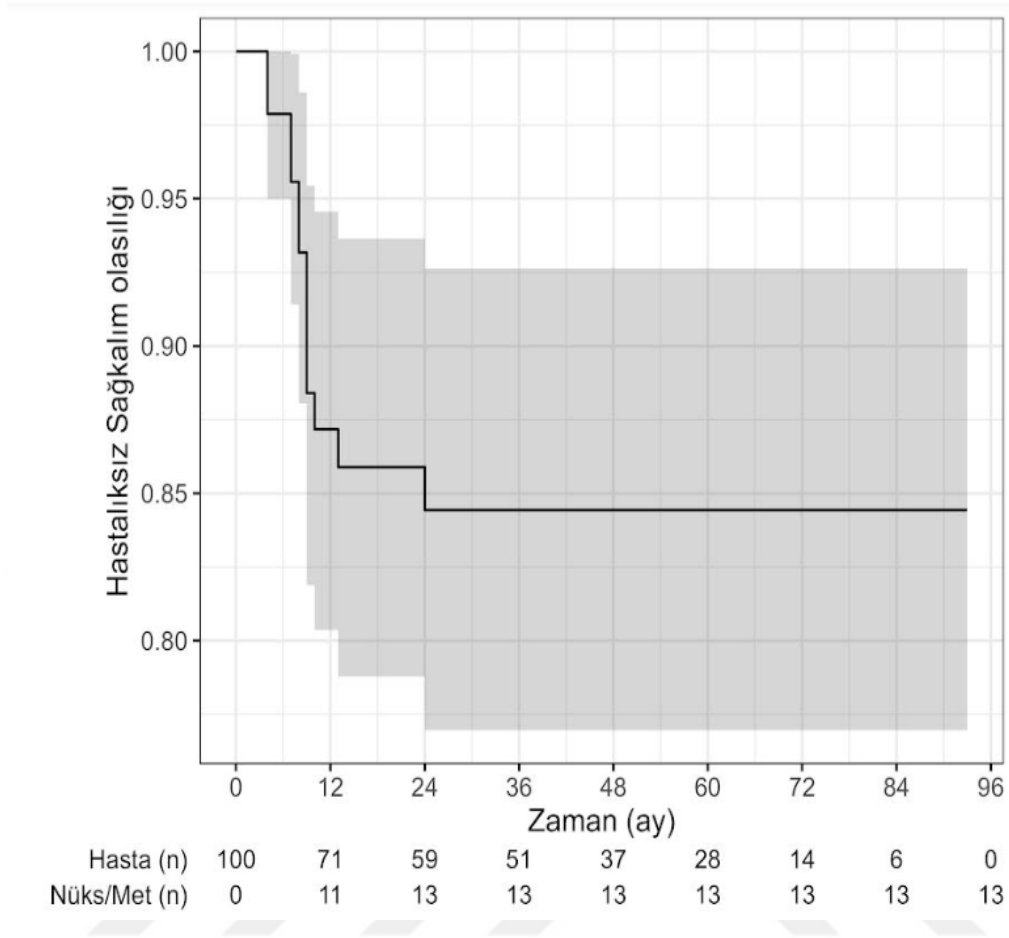
Aile hikayesinin ve adjuvan kemoterapinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi Tablo 4.9 da özetlenmiştir.

Amsterdam kriterlerine göre sorgulanan aile hikayesi pozitifliğinin hastalıksız sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Lokal nüks veya metastaz görülmeyen grupta 38 hasta, lokal nüks veya metastaz görülen grupta ise 11 hastaya adjuvan kemoterapi uygulandı. Lokal nüks veya metastaz gelişen gruptaki hastaların daha fazla kemoterapi alması, tümörün daha ileri evreli olması ile ilişkilendirildi ( $p=0.024$ , HR:0.18). Ameliyat öncesi ve postoperatif takiplerde bakılan CEA değerlerinde, ameliyat öncesi ve postoperatif 3. ayda bakılan değerlerde fark görülmedi. 6. Ayda, 12. ayda, 18 ve 24. ayda bakılan CEA değerlerinin ise lokal nüks veya metastaz grubunda anlamlı olarak daha yüksek seyrettiği görüldü (Sırasıyla;  $p=0.001$ ; 0.001; 0.002; 0.003; HR: 1.02; 1.05; 1.01; 1.00). Bu bulgu nüks ve metastazların daha çok altı ay ile iki yıl arasında geliştiğini göstermektedir. Ameliyat sonrası gelişen erken dönem komplikasyonların hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Toplamda 8 hastada lokal nüks, 10 hastada ise uzak metastaz görüldü. Bu hastaların beşinde hem lokal nüks, hemde uzak metastaz görüldü (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Aile hikayesinin ve adjuvan kemoterapinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi**

|                                        | HASTALIKSIZ<br>SAĞKALIM<br>(n=87) | PROGRESYON<br>(n=13) | P      | HR                |
|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|--------|-------------------|
| <b>Amsterdam Kr (AK), n(%)</b>         |                                   |                      |        |                   |
| AK Negatif                             | 63 (87.5)                         | 9 (12.5)             | Ref    | Ref               |
| AK (1+)                                | 9 (81.8)                          | 2 (18.2)             | 0.661  | 1.41 (0.30; 6.53) |
| AK (2+)                                | 9 (81.8)                          | 2 (18.2)             | 0.529  | 1.64 (0.35; 7.58) |
| AK (3+)                                | 6 (100)                           | 0 (0.00)             | 0.998  | 0.00 (0.00)       |
| <b>Genetik Test, n(%)</b>              |                                   |                      |        |                   |
| Yok                                    | 77 (87.5)                         | 11 (12.5)            |        | Ref               |
| Var                                    | 10 (83.3)                         | 2 (16.7)             |        | 1.24 (0.58;5.61)  |
| <b>Adjuvan Kemoterapi, n(%)</b>        |                                   |                      |        |                   |
| Yok                                    | 49 (96.1)                         | 2 (3.92)             | 0.024  | 0.18 (0.04;0.80)  |
| Var                                    | 38 (77.6)                         | 11 (22.4)            |        | Ref               |
| <b>CEA (ng/ml)</b>                     |                                   |                      |        |                   |
| Preoperatif CEA                        | 16.0 (64.4)                       | 8.17 (9.97)          | 0.708  | 1.00 (0.98; 1.02) |
| Po 3. ayCEA                            | 2.79 (2.87)                       | 3.37 (3.28)          | 0.079  | 1.14 (0.98; 1.32) |
| Po 6. Ay                               | 2.92 (1.98)                       | 18.3 (46.0)          | 0.001  | 1.02 (1.01; 1.04) |
| Po 12. ay CEA                          | 3.01 (3.96)                       | 15.4 (30.9)          | 0.001  | 1.05 (1.02; 1.08) |
| Po 18. ay CEA                          | 2.53 (1.40)                       | 37.9 (97.8)          | 0.002  | 1.01 (1.01; 1.02) |
| Po 24. ay CEA                          | 6.55 (31.5)                       | 645 (1810)           | 0.003  | 1.00 (1.00; 1.00) |
| <b>Lokal nüks, n(%)</b>                |                                   |                      |        |                   |
| Yok                                    | 87 (94.6)                         | 5 (5.43)             | <0.001 | Ref               |
| Var                                    | 0 (0.00)                          | 8 (100)              |        | 28.5 (9.05;89.6)  |
| <b>Postoperatif komplikasyon, n(%)</b> |                                   |                      |        |                   |
| Anastamoz Fistülü                      | 18 (78.3)                         | 5 (21.7)             | 0.058  | 2.95 (0.96; 9.02) |
| Pulmonar Komplikasyon                  | 6 (85.7)                          | 1 (14.3)             | 0.476  | 2.10 (0.27; 16.2) |
| Eviserasyon                            | 7 (77.8)                          | 2 (22.2)             | 0.186  | 2.77 (0.61, 12.5) |
| Eviserasyon                            | 1 (50)                            | 1 (50)               | 0.001  | 131 (7.87; 21.85) |
| CAE                                    | 4 (80)                            | 1 (20)               | 0.793  | 1.31 (0.17, 10.1) |
| Kanama                                 | 1 (100)                           | 0 (0.00)             | 0.998  | 0.00 (0.00)       |
| Nöroloji Komplikasyon                  | 1 (100)                           | 0 (0.00)             | 0.999  | 0.00 (0.00)       |
| <b>Uzak Metastaz, n(%)</b>             |                                   |                      |        |                   |
| Yok                                    | 87 (96.7)                         | 3 (3.33)             | <0.001 | Ref               |
| Var                                    | 0 (0.00)                          | 10 (100)             |        | 99.9(20.9; 478)   |

Hastaliksız sağkalım olasılığı grafik olarak aşağıda gösterilmektedir.



şekil 4.1. Hastaliksız sağkalım olasılığı.

şekil 4.1.'de gördüğümüz gibi hastalarda nücs ve metastaz ilk 24 ayda gelişmiştir.

Tablo 4.10 da hastaların 1, 3 ve 5 senelik genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım olasılıkları gösterilmektedir. 1 yıllık genel sağkalımın %88, 3 yıllık genel sağkalımın %83, 5 yıllık genel sağkalımın ise %77 olduğu görüldü. 1, 3 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım ye bakıldığında, 1 yıllık hastaliksız sağkalım nin %87, 3 yıllık hastaliksız sağkalımın %84 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalımın % 84 olduğu görüldü.

Tablo 4.10. Hastaların 1,3 ve 5 Senelik Sağkalım Olasılıkları

|          | Sağkalım olasılığı (%95 GA) | Hastaliksız sağ kalım (%95 GA) |
|----------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1 yıllık | %88 (%82-%95)               | %87 (%80-%95)                  |
| 3 yıllık | %83 (%76-%91)               | %84 (%77-%93)                  |
| 5 yıllık | %77 (%67-%88)               | %84 (%77-%93)                  |

## 5. TARTIŞMA

MSİ-H sporadik ve hereditör kolorektal kanser patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, MSİ-H varlığının KRK'de genel sağkalım üzerinde olumlu prognostik faktör olduğunu göstermektedir (90, 91). MSİ-H tümörler daha çok sağ taraflı olma eğilimindedir ve kötü diferansiyasyon göstermektedirler. Bu tümörler aynı zamanda daha fazla müsinöz histolojiye sahip olmakla beraber, tümör infiltrate eden lenfositlerin varlığı ve Crohn benzeri lenfositik infiltrasyonun varlığı ile karakterizedirler. MSİ-H tümörleri, MSS tümörlerle karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoz ve daha düşük metastaz oranına sahiptirler. Bizde kliniğimizde 2016 - 2024 yılları arasında sağ taraflı kolon kanseri olup, patolojik değerlendirmede MSİ durumu değerlendirilen hastaları çalışmamıza dahil ettik. Diğer çalışmalara benzer şekilde MSİ-H tümörler daha fazla müsinöz histolojiye sahip olarak bulundu (%24, 2'ye karşı %52, 9;  $p=0.008$ ). Tümör diferansiyasyonuna bakıldığında, yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde MSİ-H grubunda kötü diferansiyasyon gösteren tümörler daha fazla görüldü. MSS grubunda kötü diferansiyasyon gösteren tümörler %3.03 görülürken, MSİ-H grubunda %20.6 olarak görüldü ( $p=0.03$ ). Tümör çapına bakıldığında, MSİ-H grubunda ortalama tümör çapı 6.5 cm (en küçük tümör çapı 5 cm, en büyük tümör çapı 8 cm), MSS grubunda ise ortalama tümör çapı 4.5 cm (en küçük tümör çapı 3.5, en büyük tümör çapı 6.38) olup, MSİ-H tümörlerin tanı anında daha büyük tümör çapında ulaştığını bulduk (Tablo 4.2.).

Gryfe ve ark. yaptığı çalışmada, MSİ-H olan KRK 'in, tümör invazyon derinliğinden bağımsız olarak, bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapma olasılığının azaldığı görülmüştür (96). Çalışmamızda MSS grubunda 24 hastada (%36.4), MSİ-H grubunda ise 8 hastada (%23.5) lenf nodu metastazı izlenmiş olup, yapılan çalışmalarla uyumsuz olarak MSİ-H durumunun lenf nodu metastazı insidansını azaltmadığını bulduk ( $p=0.281$ ). Aynı zamanda, MSİ-H durumunun vasküler ve perinöral invazyon üzerine de etkisinin olmadığını gördük. Ward ve ark. tarafından yapılan çalışmada, benzer şekilde MSİ-H tümörlerinin daha ağırlıklı olarak kötü diferansiye müsinöz tümörler olduğu ve sağ kolonda daha çok geliştiği görüldü (97).

Yapılan çalışmalarda MSİ-H metastatik KRK'lerin, kadınlarda ve yaşlılarda daha sık meydana geldiği görülmektedir. Bu tip hastalarda karaciğerden ziyade, lenf nodu ve periton metastazları daha fazla görülmektedir (98). Bizim çalışmamızda metastatik hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden bu durumu değerlendiremedik.

MSİ-H KRK'de kemoradyoterapi seçimi konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalar oksaliptatin ve irinotekan bazlı rejimlerin daha faydalı olduğunu, fluorurasilin etkinliğinin olmadığını göstermektedir (92, 93). Yapılan diğer çalışmalar oksaliptatin ve irinotekan bazlı rejimlerin hayatta kalma açısından fayda sağlamadığını gösterdi (94, 95). Çalışmamızda 49 hastaya 5-FU/Kapasitabin ve oksaliptatin bazlı adjuvan kemoterapi uygulandı. MSS grubunda 34 hastaya ve MSİ-H grubunda 15 hastaya adjuvan tedavi uygulandı (Tablo 4.1). Adjuvan kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım üzerinde etkisi bulunmadı. Hastalıksız sağkalım analizinde, lokal nüks veya metastaz gelişen 13 hastanın 11'e adjuvan kemoterapi uygulandı. Bu durum adjuvan kemoterapinin hastalıksız sağkalımı artırdığını gösterdi

MSS grubunda hastalıksız sağkalım ortalama 35 ay (min 9 ay, max 60 ay), MSİ-H grubunda ise 36 ay (min 9 ay, max 52.5 ay) olup, MSİ-H durumunun hastalıksız sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Genel sağkalım hem MSS grubunda ortalama 37.5 ay (min 12 ay- max 60 ay), hem de MSİ-H grubunda 37.5 ay (min 18 ay, max 52.5 ay) olup, MSİ-H durumunun genel sağkalım üzerinde de etkisi bulunmadı (Tablo 4.5). Adjuvan Kolon Kanseri Son Noktaları veri tabanındaki 17 farklı çalışmadan elde edilen verilerin büyük bir analizi, MSİ-H durumunun, yalnızca ameliyata giren veya ameliyatı takiben 5-FU bazlı adjuvan tedavi uygulanan evre II veya III KRK'li hastalarda sonuçları nasıl etkilediğini araştırdı. Sonuçlar, MSİ-H tümörlü hastalarda tek başına cerrahi sonuçların, MSS tümörlü hastalara göre daha iyi olduğunu gösterdi (Evre II hastalıkta genel sağkalım için HR, 0, 27; P = 0, 01) (98). Çalışmamızda tek başına cerrahi uygulanan MSS ve MSİ-H hastalarının sonuçlarında anlamlı farklılık görülmedi.

Retrospektif Quasar çalışmasında MSİ-H olan KRK hastalarında nüks, MSS KRK hastaları ile karşılaştırıldığında %50 daha az görüldü (99). Bununla birlikte yüksek riskli 2. evre tümörlerde MSİ-H'nin prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. 3.evre KRK'de MSİ-H'in hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine hiçbir prognostik etkisi bulunmamaktadır. 4. evre KRK'de ise MSİ-H varlığında hastalıksız sağkalım daha uzunken, genel sağkalım üzerine etkisi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, tümör evreleri açısından anlamlı farklılıklar bulduk. MSİ-H grubunda evre 1 tümör görülmedi, MSS grubunda ise tümörlerin % 15.2'si evre 1 olarak bulundu (p=0.019). Evre 2 tümörler MSİ-H grubunda (%47'ye karşı %67.6), evre 3 tümörler ise MSS grubunda daha fazla görüldü (%37.9 a karşı %32.4)(p=0.019) (Tablo 4.3.).

Shing ve ark.'nın evre II/III kolorektal kanserli 245 hasta üzerinde yaptığı çalışma, MSİ-H tümörü mevcut olan evre II/III KRK'li hastanın MSS tümörü olanlara göre daha kötü genel ve hastalıksız sağkalıma sahip olduğunu gösterdi (101). Klingbiel ve arkadaşlarının 1254 hasta içeren çalışmasında, MSİ-H mevcut olan evre II KRK hastalarında evre III KRK hastalarına kıyasla hastalıksız sağ kalım ve genel sağkalımın daha daha iyi olduğu görüldü (102). MSİ-H, Evre II'de (%20), Evre III'e (%12) göre daha yaygındır ve Evre IV KRK'de (~%4) daha da az görülür (100). Bizim çalışmamızda benzer sonuç mevcuttur. Lui ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, KRK tanı yaşı arttıkça MSİ-H durumunun azaldığını gösterdi. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı MSS grubunda 72.5 (64.0-79.0), MSİ-H grubunda ise 71.0 (63.0-79.2), (p=0,519) olup gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Toplam 34 MSİ-H tümörünün 23'ünde MLH-1, 7 hastada MSH-2, 7 hastada MSH-6, ve 27 hastada PMS-2 kaybı görüldü. Yapılan çalışmalarda MLH-1 kaybının daha fazla olduğu görülmektedir (126). Bizim çalışmamızda daha fazla PMS-2 kaybı görüldü. Çeşitli klinik özelliklerin MSİ tümörleri ile ilişkisinin bilinmesi ve MMR protein ekspresyonu kaybı, genetik test için uygun hastaların seçiminde bize yardımcı olabilir. MSİ-H mevcut olan 34 hastadan 12'sine genetik test uygulanmıştır. Bu durum genç KRK hastalarının ve ailelerinin klinik yönetiminde faydalı olabilir. Genç hastaların (<30 yaş) ve 30-49 yaşları arasındaki proksimal kanserli hastaların yaklaşık yarısında MMR protein kaybı ve MSİ-H mevcuttur. Metakron KRK gelişimi ihtimalinin yüksek olması nedeniyle bu hastalarda total abdominal kolektomi seçilecek cerrahi tedavi olmalıdır. Ayrıca bu hastaların birinci derece akrabalarına da KRK taraması önerilmelidir. Güçlü bir aile öyküsü olan veya metakron ve senkron kanser öyküsü olan genç bir KRK hastası için de benzer klinik yönetim düşünülmelidir. MMR protein ekspresyonunda germ hattı kaybı olduğu kanıtlanmış hastalar için aile üyelerine genetik test önerilmelidir (103)

Sam ve ark. yaptığı çalışmada AMİO ile acil ameliyat edilen ve elektif ameliyat edilen hastaların karşılaştırılmasında MSİ-H mevcut olan ve MSS hastalar arasında fark görülmemiş (104). Çalışmamızda MSS grubunda 66 hastanın 15'i acil, 51'i elektif, MSİ-H grubunda ise 34 hastanın 4'ü acil, 30'u ise elektif şartlarda ameliyat oldu. Gruplar arasında fark izlenmedi (p=0.292).

MSİ-H tümörleri en fazla Batı Afrikadaki ganallılarda görülmektedir. Burada KRK vakalarının %41'i MSİ-H tümörlerdir (114). Dünya genelinde yapılan çalışmalar farklı coğrafi bölgelerde MSİ-H KRK in %12 ile %20, 3 oranında görüldüğünü göstermektedir. Yüzde 12 ABD'de, %18, 7 Hindistan'da, %18, 7 Malezya'da ve %20, 3 İtalya'da bildirilmektedir (114-117).



MSİ-H KRK'nin yaygınlığında görülen küresel eşitsizliklerin nedenlerinden biri, kısmen analitik tekniklerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda MSİ-H'yi tespit etmek için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılırken, diğerleri uyumsuzluk onarım proteinlerinin ekspresyonunu değerlendirmek için immünohistokimyayı kullanmaktadır (İHC) (118). Çalışmamızda MMR kaybını ortaya koymak için immünohistokimyasal yöntemi kullandık.

MSİ-H KRK'ler daha çok erken yaşlarda gelişme eğilimindedir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35 yaş altı KRK hastalarının %58'i MSİ-H olarak raporlandı (119). Lurkish ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı çalışmada 40 yaş altında KRK hastalarının %47'si MSİ-H olarak raporlandı (122). Çalışmamızda Hastaların ortalama yaşı MSS grubunda 72.5 (min-maks: 64.0-79.0), MSİ-H grubunda ise 71.0 (min-maks: 63.0-79.2) olup, yapılan çalışmalarda görülenin eksine MSİ-H in erken yaşlarda görülmediğini bulduk. Toplam 100 hastanın 12 'i <50 yaş olup, MSİ-H mevcut olan 34 hastanın 6 'sı (%17), MSS 66 hastanın 6'ı (%9) 50 yaşın altında görüldü. VKİ ve preoperatif bakılan CEA değerleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi

Ward ve ark.'larının Avustralyada yaptığı çalışmada, 302 MSİ-H KRK hastası değerlendirildi. Bu çalışmada MSİ-H KRK'lerin kadınlarda daha fazla görüldüğü raporlandı (117). Avustralya, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Birleşik Krallık gibi gelişmiş ülkelerde MSİ-H mevcut KRK'ler erkeklerde 2 kat daha fazla görülmektedir (111, 113, 117). Bizim çalışmamızda Toplamda 52 erkek (%52), 48 kadın (%48) hasta olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı farklılık görülmedi. Bu nedenle, MSİ-H mevcut KRK ile cinsiyet ilişkisini ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İtalya, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'de yapılan çalışmalar kötü diferansiye müsinöz adenokarsinomun MSİ-H KRK ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (112, 117, 121). Sonuçlarımız bu bulgularla uyumlu olarak görülmektedir. Her iki grupta en fazla görülen orta diferansiye tümörler olmuştur (Sırasıyla: %93.9; 70.6). MSİ-H grubunda kötü diferansiyasyon gösteren tümörler daha fazla görüldü. MSS grubunda kötü diferansiyasyon gösteren tümörler %3.03 oranında görülürken MSİ- H grubunda %20.6 olarak görüldü (p=0.003).

Yapılan çalışmalar KRK hastalarının ameliyat sonrası takibinde serum CEA seviyesinin izlenmesini önermektedir. İlk 3 yıl boyunca her 3 ayda bir ve daha sonra takip eden 2-3 yıl boyunca her 6 ayda bir test edilen CEA düzeylerinin, KRK tedavisinden sonra altın bir takip standardı olduğu kabul edilmektedir (123-125). Çalışmamızda tüm hastaların preoperatif dönemde ve ameliyat sonrası 3, 6, 12 ve 24. ayda rutin olarak serum CEA seviyesine bakıldı. MSİ-H ve MSS tümörleri arasında preoperatif ve takip sürelerinde CEA

seviyelerinde anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamızda MSI-H durumundan bağımsız olarak ameliyat sonrası takiplerinde lokal nüks ve metastaz gelişen hastalarda, özellikle 6., 12., 18 ve 24. aylarda CEA seviyesinin anlamlı olarak yüksek seyrettiğini gördük. Aynı zamanda CEA genel sağkalım üzerinde de etkili olarak görüldü.

Amerika Birleşik Devletleri Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar verilerinden elde edilen bir çalışmada, kolon kanserinin 5 yıllık evreye özgü sağkalımları, evre I için %93, evre II için %82, evre II için %59 idi. Evre III ve evre IV hastalar için 5 yıllık sağkalım %8 idi (127). Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi'nin 1992-2017 yılları arasında kanser kayıt verilerinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde ülkemizde KRK teşhisi alan hastalarda beş yıllık sağkalımın %53.1 olduğu görüldü (129). Çalışmamızda evreye özel olmayan 1, 3 ve 5 senelik hastalıksız ve genel sağkalıma bakıldığında 1 yıllık genel sağkalımın %88, 3 yıllık genel sağkalımın %83, 5 yıllık genel sağkalımın ise %77 olduğu görüldü. 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalıma bakıldığında, 1 yıllık hastalıksız sağkalımın %87, 3 yıllık hastalıksız sağkalımın %84 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalımın %84 olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda Patolojik faktörlerin değerlendirilmesinde hem kolon hem de rektum kanseri için tkötü diferensasyon derecesi, lenf nodu metastazının olması ve uzak metastazların kötü sonuçlarla ilişkili olduğu görüldü (128). Çalışmamızda mortalite görülen 19 hastanın 2'sinde (%66.7) taşlı yüzük hücreli ca görüldü ( $p=0.017$ ). Aynı zamanda Lenf nodu pozitifliğinin genel sağkalımı azalttığını gördük ( $p=0.002$ , HR: 4.72). Mortalite izlenen 19 hastanın 10'sunda uzak metastaz görüldü. Uzak metastaz varlığının mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı görüldü ( $p=0.001$ , HR: 5.22).

Çalışmamızda hastaların hastalıksız ve genel sağkalımını etkileyen faktörlerin, tümör histoloji alt tipi, tümör diferansiyasyonu, tümör çapı, lenf nodu metastazı, ameliyat sonrası komplikasyonlar olduğu ve mikrosatellit instabilite varlığının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Çalışmamızdan çıkan bu sonuç yapılan çalışmalarla uyumlu olarak görüldü. Tüm bunlara rağmen bu sonucu desteklemeyen çalışmalarda mevcut olup, bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları, retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda temel amaç sağ kolon yerleşimli kanserlerde MSI-H durumunun hastalıksız ve genel sağkalım üzerine etkisini ortaya koymaktır. Sonuç olarak bulgularımız MSI-H varlığının sağ taraflı kolon kanserlerinde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisinin olmadığını gösterdi. Bu sonuçlara göre sağ taraflı KRK 'de MSI-H durumu bağımsız bir prognostik faktör değildir diyebiliriz. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süresinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Mitchell GAG. The Innervation of the Distal Colon. *Edinb Med J.* 1935;42(1):11-20.
2. Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. *Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. BMJ.* 1992;304(6834):1106-1108.
3. BUĞRA D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery.* 2004;9(1):1-10.
4. Corman G, Marvin L, Allison Stephen I, Kuehne Jonathan P. Kolon ve rektal cerrahinin el kitabı. Adana: Nobel tıp Kitabevleri. 2004:687-90.
5. Skandalakis J.E., Colborn G.L., Weidman T.A. et al. Retroperitoneum. In: Skandalakis JE ed. *Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery.* Athens, Greece: Paschalidis Medical Publications, 2004, p. 553–77.
6. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M. *Gray's Anatomy for Students.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
7. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, Mvula C, Charles AG. The role of the anatomy of the sigmoid colon in developing sigmoid volvulus: a case-control study. *Clin Anat.* 2011;24(5):634-637.
8. Moore KL, Dalley AF. Abdomen. In: Moore KL, Dalley AF (eds) *Clinically oriented anatomy.* Lippincott, Philadelphia;1999. p. 174–330.
9. Raveenthiran V, Madiba TE, Atamanalp SS, De U. Volvulus of the sigmoid colon. *Colorectal Dis* 2010;12(7):e1–e17.
10. Sang Jae LSung Chan P, Min Jung K, Dae Kyung S, Oh JH. Vascular Anatomy in Laparoscopic Colectomy for Right Colon Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2016;59(8):718-24.
11. Meyers MA. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. *AJR Am J Roentgenol.* 1976;126(1):77-94.
12. Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(1):1-14.
13. Ohno F, Nakanishi H, Abe A, Seki Y, Kinoshita A, Hasegawa Y, et al. Regional difference in intratumoral lymphangiogenesis of oral squamous cell carcinoma evaluated by immunohistochemistry using D2-40 and podoplanin antibody: an analysis in comparison with angiogenesis. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2007;36(5):281-9.
14. Mikhael M, Khan YS. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Lymphatic Drainage.* In: StatPearls. Treasure Island (FL), USA, StatPearls Publishing; 2023.
15. Katsaounou K, Nicolaou E, Vogazianos P, Brown C, Stavrou M, Teloni S, Hatzis P, Agapiou A, Fragkou E, Tsiaoussis G, et al. Colon Cancer: From Epidemiology to Prevention. *Metabolites.* 2022; 12(6):499.
16. Wong MCS, Huang J, Huang JLW, et al. Global Prevalence of Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ClinGastroenterolHepatol.* 2020;18(3):553-561.e10.
17. Mohandas KM. Colorectal cancer in India: controversies, enigmas and primary prevention. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30(1):3-6.
18. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-691.

19. Bray F, Ferlay J, Soerjato mataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality World wide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424 [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313].
20. Nogueira LM, Yabroff KR, Bernstein A. Climate change and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):239-244.
21. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37(1):1-v.
22. Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer.* 1987;55(6):687-694.
23. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *NatRevGastroenterolHepatol.* 2019; 16(12): 713-732.
24. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(17): 5167-5175.
25. Schmuck R, Gerken M, Teegen EM, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185, 967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(1):71-80.
26. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *ClinColonRectalSurg.* 2005;18(3):133-140.
27. Stemmermann GN, Nomura AM, Heilbrun LK. Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res.* 1984;44(10):4633-4637.
28. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(6):295-308.
29. Jung I, Gurzu S, Turdean GS. Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes. *World J GastrointestOncol.* 2015;7(11):347-355.
30. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *AnnuRevMed.* 1995;46:371-379.
31. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1694-1702.
32. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003;348(9):791-799.
33. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology.* 2004;127(1):9-16 [published correction appears in *Gastroenterology.* 2004;127(5): 1651].
34. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(15):1114-1125.
35. Lothe RA, Peltomäki P, Meling GI, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res.* 1993;53(24):5849-5852.
36. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet.* 1997;6(1):105-110.
37. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and non carriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):958-964.
38. Guillem JG, Smith AJ, Calle JP, Ruo L. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg.* 1999;36(4):217-323.
39. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med.* 2016;18(1):13-19.
40. de Rosa N, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. DNA Mismatch Repair Deficiency in Rectal Cancer: Benchmarking Its Impact on Prognosis, Neoadjuvant Response Prediction, and Clinical Cancer Genetics. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3039-3046.
41. Kastrinos F, Stoffel EM. History, genetics, and strategies for cancer prevention in Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):715-e43.

42. Brixen LM, Bernstein IT, Bülow S, Ehrnrooth E. Survival of patients with Stage III colon cancer is improved in hereditary non-polyposis colorectal cancer compared with sporadic cases. A Danish registry based study. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):816-823.
43. Yang Y, You YN. Comprehensive clinical genetics care for patients with inherited colorectal cancer associated with Lynch syndrome: Western and Asian perspectives. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(1):9.
44. Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg.* 1987;206(3):289-295.
45. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline end or sement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015;33(2):209-217.
46. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2014;147(2):502-526.
47. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. *JAMA.* 2005;294(17):2195-2202.
48. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1453-1456.
49. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting high lights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(23): 1758-1762.
50. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991; 34(5): 424-425.
51. Bessa X, Alenda C, Paya A, et al. Validation microsatellite path score in a population-based cohort of patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(25): 3374-3380.
52. Foretová L. Hereditary cancer syndromes, their testing and prevention. *Cas Lek Cesk.* 2019 Spring;158(1):15-21
53. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer.* 2008; 7(1): 27-39.
54. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C-->T: A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002; 30(2): 227-232.
55. Lefevre JH, Rodrigue CM, Mourra N, et al. Implication of MYH in colorectal polyposis. *Ann Surg.* 2006; 244(6): 874-880.
56. Offit K. Genetic prognostic markers for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000; 342: 124-125.
57. Martín M, Simon-Assmann P, Keding M, et al. DCC regulates cell adhesion in human colon cancer derived HT-29 cells and associate with ezrin. *Eur J Cell Biol.* 2006; 85(8): 769-783.
58. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8(12): 686-700. Published 2011 Oct 18.
59. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and the implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007; (150): 1-180.
60. R. A. Smith, K. S. Andrews, D. Brooks, S. A. Fedewa, D. Manassaram-Baptiste, D. Saslow, et al., "Cancer screening in the united states 2018: a review of current american cancer society guidelines and current issues in cancer screening", *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 68, no. 4, pp. 297-316, 2018.
61. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med.* 1995; 46: 371-379.
62. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(10): 1086-1095.
63. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer.* 2014; 120(1): 35-42.

64. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990; 323(18): 1228-1233.
65. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10218): 123-131.
66. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018; 19(6): 758-767.
67. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J ClinEndocrinolMetab*. 2009; 94(5): 1509-1517.
68. Bailly L, Fabre R, Pradier C, Iannelli A. Colorectal Cancer Risk Following Bariatric Surgery in a Nation wide Study of French Individuals With Obesity. *JAMA Surg*. 2020; 155(5): 395-402.
69. Almazeedi S, El-Abd R, Al-Khamis A, Albatineh AN, Al-Sabah S. Role of bariatric surgery in reducing the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Surg*. 2020; 107(4): 348-354.
70. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *CancerCauses Control*. 1995; 6(2): 164-179.
71. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J CancerRes*. 1989; 80(1): 51-58.
72. Mac Lennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J NatlCancerInst*. 1995; 87(23): 1760-1766.
73. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008; 134(2): 388-395.
74. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(4): 1331-1339.
75. Zhang C, Cui M, Xing J, et al. Clinicopathologic features and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(2): 335-343.
76. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2004; 126(2): 394-401.
77. Corti C, Sajjadi E, Fusco N. Determination of Mismatch Repair Status in Human Cancer and Its Clinical Significance: Does One Size Fit All?. *Adv Anat Pathol*. 2019; 26(4): 270-279.
78. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2015; 16(7): 30.
79. Poulougiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Histopathology*. 2010; 56(2): 167-179.
80. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *FamCancer*. 2004; 3(2): 93-100.
81. El Agy F, Otmani IE, Mazti A, et al. Implication of Microsatellite Instability Pathway in Outcome of Colon Cancer in Moroccan Population. *DisMarkers*. 2019; 2019: 3210710.
82. Hewish M, Lord CJ, Martin SA, Cunningham D, Ashworth A. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7(4): 197-208.
83. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002; 137(2): 132-141.
84. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016; 315(23): 2564-2575 [published correction appears in *JAMA*. 2016 Aug 2; 316(5): 545] [published correction appears in *JAMA*. 2017; 317(21): 2239].
85. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000; 343(22): 1603-1607.
86. Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, Amar SS, James PD, Balfour TW. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. *Cancer*. 1986; 58(2): 397-403.

87. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(16): 1311-1318.
88. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53(1): 44-55.
89. Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, Mc uaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology.* 2001; 219(3): 685-692.
90. Poynter JN, Siegmund KD, Weisenberger DJ, et al. Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLHI promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutation screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(11): 3208-3215.
91. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(3): 247-257.
92. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3219-3226 [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20; 28(30): 4664].
93. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol.* 2009; 27(11): 1814-1821.
94. Kim ST, Lee J, Park SH, et al. Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66(4): 659-667.
95. Müller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, et al. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal study Group. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23(11): 1033-1039.
96. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000; 342(2): 69-77.
97. Rantanen P, Keränen A, Barot S, et al. The prognostic significance of microsatellite instability in colorectal cancer: a Swedish multi-center study. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38(1): 197.
98. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018; 16(11): 735-745.
99. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20; 29(21): 2949]. *J Clin Oncol.* 2011; 29(10): 1261-1270.
100. Wang B, Li F, Zhou X, Ma Y, Fu W. Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019; 17(1): 169.
101. Shin US, Cho SS, Moon SM, et al. Is microsatellite instability really a good prognostic factor of colorectal cancer?. *Ann Coloproctol.* 2014; 30(1): 28-34.
102. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol.* 2015; 26(1): 126-132.
103. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005; 352(18): 1851-1860.
104. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindfors U; Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol.* 2013; 11: 133.
105. Smith CG, Fisher D, Claes B, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(15): 4104-4113.
106. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 11-19.



107. Zhang X, Wu T, Cai X, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol.* 2022; 13: 795972.
108. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 665-677.
109. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 773-779.
110. Lenz, H.-J. Van Cutsem, E. Limon, M.L. Wong, K.Y.M.; Hendlisz, A.; Aglietta, M.; García-Alfonso, P.; Neyns, B.; Luppi, G.; Cardin, D.B.; et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol.* 2022, 40, 161–170.
111. Nilbert M, Planck M, Fernebro E, Borg A, Johnson A. Microsatellite instability is rare in rectal carcinomas and signifies hereditary cancer. *Eur J Cancer.* 1999;35(6):942-945.
112. Adesanya AA, da Rocha-Afodu JT. Colorectal cancer in Lagos: a critical review of 100 cases. *Niger Postgrad Med J.* 2000; 7(3): 129-136.
113. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J SurgOncol.* 2015; 41(3): 300-308.
114. Raskin L, Dakubo JC, Palaski N, Greenson JK, Gruber SB. Distinct molecular features of colorectal cancer in Ghana. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37(5): 556-561.
115. Junu D, Debasis D, Chaubey RN, Mamata N, Shah AS, Biman D. Pathological spectrum of colorectal cancer in Barak valley with reference to MLH1, MSH2 and MSH6 assay. *Intern J Med Health Res* 2016; 2: 39-44.
116. Kaur G, Masoud A, Raihan N, Radzi M, Khamizar W, Kam LS. Mismatch repair gene expression defects & association with clinicopathological characteristics in colorectal carcinoma. *Indian J Med Res.* 2011; 134(2): 186-192.
117. Ward R, Meagher A, Tomlinson I, et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut.* 2001; 48(6): 821-829.
118. Hatch SB, Light foot HM Jr, Garwacki CP, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(6): 2180-2187.
119. Liu B, Farrington SM, Petersen GM, et al. Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nat Med.* 1995; 1(4): 348-352.
120. Kaya M, Basak F, Sisik A, et al. Validation of microsatellite instability histology scores with Bethesda guidelines in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Cancer Res Ther.* 2017; 13(2): 356-361.
121. Benatti P, Gafà R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis [published correction appears in *ClinCancerRes.* 2006 Jun 15; 12(12): 3868-9]. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(23): 8332-8340.
122. Lukish JR, Muro K, DeNobile J, et al. Prognostic significance of DNA replication errors in young patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 1998; 227(1): 51-56.
123. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v70-v77..
124. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(33): 5313-5327.
125. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23(10): 2479-2516.
126. Lynch HT, Shaw TG. Practical genetics of colorectal cancer. *Chin Clin Oncol.* 2013; 2(2): 12.
127. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1420-1425.

128. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg. 1985;72(9):698-702.
129. Haydaroglu A, Sert F, Caner A. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikler. Ege Tıp Dergisi. 2019;58:1-9.



## EKLER

### EK 1: ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

|                   |                                                     |                                                                                            |                                     |                                            |                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                               | Mikrosatellit İnstabilite Varlığının Sağ Tarafı Kolon Kanserlerinde Prognoz Üzerine Etkisi |                                     |                                            |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Orhan Alimoğlu                                                                             |                                     |                                            |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Genel Cerrahi                                                                              |                                     |                                            |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul                                                                                   |                                     |                                            |                                       |
|                   | DESTEKLEYİCİ                                        | -                                                                                          |                                     |                                            |                                       |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                       | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                             | ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                   |                                                                                                   |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Değerlendirilen Belgeler | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tarihi            | Versiyon Numarası | Dili                                                                                              |
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| Karar Bilgileri          | Karar No: 456                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tarih: 09.05.2024 |                   |                                                                                                   |
|                          | Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir. |                   |                   |                                                                                                   |

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

| İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI                                                    | Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ |

| Unvanı/Adı/Soyadı                          | Uzmanlık Alanı                | Kurumu                        | Cinsiyet                                 |                                          | Araştırma ile İlişki          |                                          | Katılım *                                |                               | İmza        |
|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ                | Tıp Tarihi ve Etik            | İstanbul Medipol Üniversitesi | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/> | E imzalıdır |
| Prof. Dr. Mete ÜNGÖR                       | Endodonti                     | İstanbul Medipol Üniversitesi | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/> | E imzalıdır |
| Prof. Dr. İlknur KESKİN                    | Histoloji ve Embriyoloji      | İstanbul Medipol Üniversitesi | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/> | E imzalıdır |
| Doç. Dr. Devrim TARAKCI                    | Fizyoterapi ve Rehabilitasyon | İstanbul Medipol Üniversitesi | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/> | E imzalıdır |
| Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK | Biyokimya                     | İstanbul Medipol Üniversitesi | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/> | E imzalıdır |
| Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ               | Sağlık Yönetimi               | İstanbul Medipol Üniversitesi | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/> | E imzalıdır |

\* :Toplantıda Bulunma

**MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE  
VARLIĞININ SAĞ TARAFLI  
KOLON KANSERLERİNDE  
SAĞKALIM ÜZERİNE  
ETKİSİ.docx**

*Yazar Ataturk Nurullayev*

---

**Gönderim Tarihi:** 13-Haz-2024 04:43PM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 2401768102

**Dosya adı:**

MİKROSATELLİT\_İNSTABİLİTE\_VARLIĞININ\_SAĞ\_TARAFLI\_KOLON\_KANSERLERİNDE\_SAĞKALIM\_ÜZERİNE\_ETKİSİ.docx  
(303.85K)

**Kelime sayısı:** 8332

**Karakter sayısı:** 51805

## MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE VARLIĞININ SAĞ TARAFLI KOLON KANSERLERİNDE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ.docx

### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>11</b>       | % <b>9</b>          | % <b>6</b> | % <b>3</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                                      |             |
|----------|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b> | <b>dergipark.org.tr</b><br>İnternet Kaynağı                          | % <b>2</b>  |
| <b>2</b> | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı                      | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | <b>Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi</b><br>Öğrenci Ödevi   | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <b>gcris.pau.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı                          | % <b>1</b>  |
| <b>5</b> | <b>pdfcoffee.com</b><br>İnternet Kaynağı                             | % <b>1</b>  |
| <b>6</b> | <b>tipdergisi.bozok.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı                   | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | <b>www.selcukmedj.org</b><br>İnternet Kaynağı                        | <% <b>1</b> |
| <b>8</b> | <b>www.utsakcongress.com</b><br>İnternet Kaynağı                     | <% <b>1</b> |
| <b>9</b> | <b>Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi</b><br>Öğrenci Ödevi | <% <b>1</b> |