Araştırma Makalesi

Mersin Univ Saglık Bilim Derg 2019;12(3):469-477

doi: 10.26559/mersinsbd.562680

Kolorektal kanserli hastalarda tümör dokusunda mikrosatellit instabilite taranması ve klinik üzerine etkinliği

[1]Serkan Yaraş, [2]Hikmet Akkız

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, Mersin

[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, Adana

Öz

Amaç: Mikrosatellit instabilite, sporadik kolon kanserlerinin yaklaşık %15'inden sorumlu bir genetik yolaktır. DNA mismatch (hatalı eşleşme) onarım sistemindeki defektlerden dolayı oluşmaktadır. DNA mismatch onarım sistemi hatalı olan kişilerde mikrosatellit instabilite oluşmakta ve mutasyon riski artmaktadır. Tümör süpresör genlerde oluşan bu mutasyonlar başta kolorektal kanser olmak üzere, endometrium kanseri, gastrik kanser vb malignansilerin gelişimine yol açmaktadır. Mikrosatellit instabilite en sık proksimal kolon kanserlerinde saptanmaktadır. Kanser dokularında mikrosatellit instabilite, PCR yöntemi ile saptanabilmektedir. Kliniğimizde tanı koyulan kolorektal kanserli hasta grubumuzda, Mikrosatellit İnstabilitenin klinikopatolojik özellikleri ve prognoz üzerine etkisini araştırmak üzere bir çalışma planladık. **Yöntem:** Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı almış kolorektal kanserli 50 hastadan elde edilen kanserli parafin doku örneklerinde mikrosatellit instabilite aranmıştır. **Bulgular:** Parafine gömülü örneklerin PCR yöntemiyle incelenmesi sonucunda hastaların 20'si (%40) mikrosatellit instabil, 30'u (%60) mikrosatellit stabil olarak saptandı. Mikrosatellit instabil olan olgularda, mikrosatellit stabil olgulara göre daha sık oranda tümörlerin proksimal kolonda yerleştiği saptandı (sırasıyla %40'a karşılık %13.3, $p<0.05$). Mikrosatellit instabil grupla mikrosatelit stabil grup, tanı sırasındaki yaş açısından karşılaştırıldığında, instabil olanlarda tanı sırasındaki yaşın daha küçük olduğu saptandı (sırasıyla 52.2'ye karşılık 61.97 yaş). **Sonuç:** Mikrosatellit instabil kolorektal tümörlerin klinikopatolojik ve prognostik açıdan mikrosatellit stabil olanlardan farklı olması, ileride bu özelliğin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Konuyla ilgili daha fazla olgu sayılarıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser, mikrosatellit instabilite, prognoz

Microsatellite instability screening and clinical efficacy in tumor tissue in patients with colorectal cancer

Abstract

Aim: Microsatellite instability is a genetic pathway responsible for approximately 15% of sporadic colon cancers. It is caused by defects in the DNA mismatch repair system. Microsatellite instability occurs in people with a damaged DNA mismatch repair system and the risk of mutation increases.

Yazının geliş tarihi: 10.05.2019 **Yazının kabul tarihi:** 15.08.2019

Sorumlu Yazar: Dr. Serkan Yaraş, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2. Kat Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi, Çiftlikköy/ Yenişehir/Mersin. E-posta: drserkan1975@hotmail.com

These mutations in tumor suppressor genes cause colorectal cancer development. Microsatellite instability is most commonly detected in proximal colon cancers. Microsatellite instability in cancer tissues can be determined by PCR method. In our group of patients with colorectal cancer, we planned a study to investigate the effect of microsatellite instability on the clinicopathological features and prognosis. **Methods:** In this study, microsatellite instability was investigated in 50 patients who were diagnosed to have colorectal cancer in Çukurova University Medical Faculty Hospital. **Results:** Paraffin-embedded specimens were examined by PCR method and 20 (40%) of them were ''microsatellite instable'' and 30 (60%) were ''microsatellite stable''. In cases with microsatellite instability, tumors were found to be more proximal in the proximal colon than in microsatellite stable cases (40% to 13.3%, respectively, $p < 0.05$). The age at the time of diagnosis was found younger in the microsatellite instable group compared to the microsatellite stable group (52.2 versus 61.97 years, respectively). **Conclusion:** The fact that microsatellite instable colorectal tumors are different from those of microsatellite stable in terms of clinicopathological and prognostic aspects suggests that this feature can be used as a prognostic marker in the future. Further studies with more cases are needed.

Keywords: Colorectal cancer, microsatellite instability, prognosis

Giriş

Kolorektal kanserler dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser olması ve kanser kaynaklı ölümler sıralamasında üçüncü sırada yer alması nedeniyle önemli bir sağlık problemidir.[1] Gelişmiş ülkelerde insidans en yüksektir. Kolon kanserleri daha sık oranda kolonda splenik fleksuranın distalinde (%60) yerleşim gösterirler. Kolorektal kanserli hastalarda prognozun en güçlü belirleyicisi tümörün evresidir.[2]

Normal kolon epitelinden invaziv kansere dönüşümü kalıtsal veya edinilmiş spesifik genetik değişikliklerin sağladığı düşünülmektedir. Kolorektal kanser gelişiminin kromozomal instabilite veya mikrosatellit instabilite şeklinde adlandırılan 2 farklı mutasyonel yolak üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir.[3] Kromozomal insabilite yolağı temel olarak beşinci kromozomdaki (5q21) APC genindeki mutasyonlara bağlıdır, kolorektal kanser başlangıcı ve progresyonu sırasındaki en erken olaylar olduğu düşünülmektedir. APC, normal kolon epiteli tarafından eksprese edilir.[4-6] APC geni mutasyona uğradığında kromozomların ayrılmasında defekt oluşur; bu durum anormal hücre bölünmesi ve anöploidi ile sonuçlanır.[4] Kromozamal instabilite, kolorektal kanserlerin %85'de ortak özelliktir, en küçük adenomda da gözlenebilmesi, kromozomal instabilitenin kolorektal kanser gelişiminde çok erken evrelerde oluştuğunu düşündürmektedir. APC genindeki mutasyonlar sporadik kolorektal kanserler ve adenomların %60-80'inde saptanmaktadır. APC mutasyonlarına sahip olan Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) hastaları yüzlerce, binlerce kolorektal adenomları ve erken başlangıçlı karsinomlar geliştirmeye eğilimlidirler.[4] Kromozomal insabilite yolağında APC geninin yanı sıra, normal hücre büyüme ve bölünmesinin negatif düzenleyicisi olan p53 genindeki mutasyonlar ile Kolorektal Kanserde Kaybolmuş Gen (DCC), K-Ras onkogeni mutasyonları kolorektal karsinogenezde etkilidir.[7,8]

Mikrosatellit instabilite (MSİ) yolağı, kolorektal kanserlerin %15-20'sinin gelişiminde etkilidir.[9] MSİ, tüm insan genomunda yaklaşık yarım milyon civarında bulunan mikrosatellit tekrarlarla ilişkilidir. Mikrosatellitler, hem kodlayan hem de kodlanmayan bölgelerde, insan genomu boyunca dağılmış bir ila dört baz çiftinin tekrarlı DNA dizileridir.[10] Tekrarlayan yapıları nedeniyle, mikrosatellitler, DNA replikasyonu sırasında DNA polimeraz enziminin mikrosatellit bölgelerde DNA dizisi üzerinde kayması nedeniyle replikasyon hatalarına meyillidir. Bu replikasyon hatalarının düzeltilmemesi durumunda çerçeve kayması mutasyonları veya protein trunkasyonlarına yol açabilir. Bu mutasyonlar TGFβ-R2, ILGF, E2F4 ve BAX gibi mikrosatellit bölgeler içeren genleri

etkilemektedir. Bu hatalar normal şartlarda Mismatch Repair (MMR) sistemi tarafından tamir edilebilecek hatalardır.[10]. Mikrosatellit instabilite (MSİ), MMR genlerindeki altta yatan bozukluğa bağlı olarak gelişir. İnsan MMR sistemi, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMSI ve PMS2 proteinlerinden oluşur. MMR sistemi DNA replikasyonu sırasında kimyasal veya fiziksel hasar nedeniyle oluşan anormalliklerin tanınması ve eksize edilmesinden sorumludur.[11] MSİ, esas olarak dört ana MMR genlerinden birinin (MSH2, MLH1, MSH6 veya PMS2) mutasyonla inaktivasyonundan kaynaklanır.[10,12] Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromunda (HNPCC) birisi germline olarak doğuştan diğer allelin de somatik inaktivasyonu; sporadik kolorektal kanserlerde ise her iki allelin de somatik inaktivasyonu, söz konusudur.[10] Bu mutasyonlar, TGBF-RII, ILGF,E2F4 ve BAX gibi mikrosatellit bölgeler içeren tümör gelişiminde önemli olan genlere ait mutasyonlardır.[13] Bu genler MSİ özelliği göstermeyen tümörlerde nadiren mutasyona uğramaktadırlar. [11,14]

İnsan genomu boyunca aşırı sayıda mikrosatellit bölge bulunduğundan MSİnin insidansı araştırılan lokusa göre değişir. Bir tümörde MSİ instabilite pozitif olarak sınıflamasından önce, araştırılacak ideal lokus sayısında karışıklık oluşmaktadır. 2 mononükleotid tekrarı (Bat25,Bat26) ve 3 dinükleotid tekrarı (D2S123, D5S346, D17S250) olmak üzere toplam 5 mikrosatellit lokusundan oluşan bir panel MSİ araştırılan tüm kolorektal kanserlerde araştırılmak üzere NCI (National Cancer Institute) konsensus konferansınca seçilmiştir.[15]. Böylece kolorektal kanserler, MSİ açısından üç gruba ayrılırlar. Araştırılan lokusların >%30-40'ında MSİ gösteren tümörler yüksek seviyede mikrosatellit instabil (MSI-H) olarak adlandırılır. Araştırılan lokusların <%30-40'ında mikrosatellit instabilite gösteren tümörler düşük seviyede mikrosatellit instabil (MSI-L) olarak adlandırılır. Hiçbir lokusta mikrosatellit instabilite saptanmayan tümörler ise mikrosatellit stabil (MSS) olarak adladırılır.[16]

MSİ özellikleri taşıyan kolon kanserleri, mikrosatellit stabil olanlardan farklı klinik ve patolojik özelliklere sahiptirler.[17] MSİ, kolorektal kanserlerde olumlu prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.[18]

Yüksek düzeyde mikrosatellit instabiliteye sahip (MSİ-H) tümörlerin metastaz ihtimalinin de daha az olması nedeniyle daha iyi bir progroza sahip oldukları öne sürülmüştür.[19,20] MSİ pozitif kolorektal kanserlerin bazılarında kötü histolojik karakteristiklere rağmen düzelmiş prognozu açıklamak için birçok teori ortaya atılmıştır.[21] MSİ-H tümörler daha sıklıkla sağ kolonda lokalizedir ve histopatolojik olarak müsinöz özelliklere sahiptirler, Crohn benzeri lenfositik bir reaksiyon içerirler.[22]

Günümüzde mikrosatellit instabilite kolorektal kanserli hastalarda, dokuda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) veya immunohistokimyasal boyama yöntemiyle taranabilir.

Biz, kolorektal kanserli kendi hasta grubumuzda, Mikrosatellit İnstabilitenin klinikopatolojik özellikleri ve prognoz üzerine etkisini araştırmak üzere bir çalışma planladık. Bu amaçla, mikrosatellit instabil ve mikrosatellit stabil hasta gruplarına ait demografik ve klinikopatolojik verileri karşılaştırmayı planladık.

Yöntem

Bu çalışmada, çalışma grubunu olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kolorektal Kanser tanısı almış 50 hastanın kanserli doku örnekleri kullanıldı. Hastaların tümü, gastroenteroloji kliniğimizde uygulanan kolonoskopiler sırasında tanıları konulmuş ve kliniğimizce takip edilen hastalardı. Çalışma planlanırken etik kurulu kararı ve izinleri alındı. Bu hastalardan cerrahi tedavi sırasında laparotomik yolla elde edilen kanserli doku örnekleri DNA izolasyonu amacı için parafinli dokulara (2-3 cc) alındı ve moleküler çalışmalarda kullanılmak üzere Gastroenteroloji bilim Dalı Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarına getirildi. Kolon kanserli hastalarda Bat-25, BAT-26, D5S346, D17S250 ve D2S123 bölgelerindeki

instabiliteyi saptamak amacı ile sırasıyla DNA izolasyonu, PCR ve agaroz jel elektroforezi yapıldı. Çalışmamızda, moleküler incelemelerde marker olarak DNA 100 base pair ladder (katalog no: 1721933, Roche® Türkiye) kullanılmıştır. Hastalardan alınan doku örnekleri DNA izolasyonu amacı ile fenol-kloroform yöntemine göre işleme tabi tutulmuştur. PCR reaksiyonu için gereken bileşenler; primerler, termostabil DNA polimeraz, dNTP karışımı, MgCl2, reaksiyon tamponu ve kalıp DNA'dır. Forward ve Reverse primerler kullanılarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile ilgili bölgeler amplifiye edilmiştir. PCR ile çoğaltılan bölgeler agaroz jelde yürütülerek elde edilen bantlara göre sonuçlar yorumlanmıştır. PCR reaksiyonu, 0.5 l'lik ependorflar da ve buz üzerinde çizelgede verildiği gibi hazırlandıktan sonra çalışılan bölgeye göre programlanmış olan termalcyle'ın örnek bölmesine yerleştirilerek program başlatılmıştır. PCR işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen ürünlerin elektroforezi yapıldı. Her bölge için belli bir bant uzunluğu beklendiği için oluşan bantların beklediğimiz bantlar olup olmadığı analiz edildi. Verilerin istatiksel analizi 'SPSS for Windows (10.0 versiyonu)' paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırmasında Student'in t testi, Mann Whitney U testi, ki kare testleri kullanıldı. P<0,05 ve altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Araştırılan 5 gen lokusuna göre mikrosatellit instabil grup içinde 11 olgunun (%55) yüksek seviyede mikrosatellit instabil (MSİ-H) tümöre, 9 olgunun (%45) ise düşük seviyede mikrosatellit instabil (MSİ-L) tümöre sahip olduğu saptandı. Mikrosatellit instabil ve stabil grupta cinsiyet açısından farklılık saptanmadı. Her iki grupta da erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından daha fazla idi. (Tablo1) (p< 0.01)

Mikrosatellit instabil ve Mikrosatellit stabil gruplar tanı sırasında yaş bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (p<0.05) Mikrosatellit instabil grubun tanı sırasında yaş ortalaması 52.2 yaş, mikrosatellit stabil grubun tanı sırasında yaş ortalaması 61.69 yaş olarak saptandı (Tablo 1). Proksimal kolonda tümör yerleşimi açısından mikrosatellit instabil grup ile mikrosatellit stabil grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.05). Mikrosatellit instabil grupta 8 olguda (%40) proksimal kolon tutulumu saptanırken mikrosatellit grupta 4 olguda (%13.3) proksimal kolon tutulumu saptandı (Tablo 1). Mikrosatellit instabil grup ile mikrosatellit stabil grup arasında tümör grade'i açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Mikrosatellit instabil grupta kötü diferansiye tümör oranı daha yüksekti (Tablo 1).

Dukes evrelenmesine göre mikrosatellit instabil grup ve mikrosatellit stabil grup arasındaki fark saptanmadı. mikrosatellit instabil grupta en sık rastlanan evre Dukes D şeklinde saptandı (%35), mikrosatellit stabil grupta en sık rastlanan evre C şeklinde saptandı (Tablo 1).

Tartışma

Mikrosatellit instabilite özelliğine sahip kolon kanserleri farklı klinik ve patolojik özellikler gösterirler. MSİ, Herediter Non Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)'li hastaların %90'ından fazlasında ve sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'de saptanmaktadır[21,23]. Sporadik kolorektal kanserlerin herediter formlardan (HNPCC) çok daha sık görülmelerinden dolayı, mikrosatellit instabilite gösteren tümörlerin çoğu sporadik tümörlerdir.[11]

Kolorektal kanserler çoğunlukla adenomlardan köken alırlar; adenomların bazıları progresif olarak displastik hale gelerek sonuçta bir karsinom odağı oluştururlar.[7] Kolorektal kanserler histolojik olarak farklı evrelerden geçerek adenomdan karsinoma ilerlerler.[4] Normal kolon mukozasında, yüzey epitelinin tümünün yenilenmesi, kript hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiasyonu ile 4-7 günde gerçekleşir. Kolon kriptlerinin alt 1/3 kısmı mitozun olduğu proliferasyon bölgesidir. Prolifere olan hücreler, kript lümeni boyunca yüzeye doğru ilerledikçe matürasyona uğrarlar ve bölünme

yeteneklerini kaybederler. Bu süreçte bozukluk olursa, sürekli hücre proliferasyonu ve yüzey hücrelerinin sayısında artışa yol açar, epitelyal hücreler aşağıya, kript lümenine doğru ilerler. Normal kript elemanlarının arasında dallanmalara yol açar. Böylece tübüler adenomlarda tipik olarak görülen dallanmış glandüler patern oluşur.[16] Kolorektal kanser gelişiminin APC genindeki mutasyonlarla başladığı düşünülmektedir. Kolorektal kanserde (ve diğer solid tümörlerin çoğunda) genetik instabilitenin predominant formu kromozomal instabilitedir.[24] Mikrosatellit instabil kolorektal kanserlerde mikrosatellit bölgelerde mutasyonların birikimi söz konusudur fakat kromozomal insabilitenin aksine allel kaybı beklenmez.[25]

Tablo 1. Mikrosatellit instabil ve stabil gruplarda hastaların klinikopatolojik özellikleri

Parametre	Mikrosatellit İnstabil	Mikrosatellit Stabil	Tüm Hasta Grubu
Sayı (n)	20	30	50
Tanı yaşı (ortalama±SS)	52.20±11.14	61.69±8.,29	58.06±10.58
Erkek/Kadın (n/n)	12/8	17/13	29/21
Proksimal Kolon Tutulumu n (%)	8 (%40)	4 (%13.3)	12(% 24)
Distal Kolon Tutulumu n (%)	12 (%60)	26 (%86.7)	38 (%76)
İyi Diferansiye Histoloji n (%)	2 (%10)	3 (%10)	5 (% 10)
Orta Diferansiye Histoloji n (%)	14 (%70)	26 (%87.7)	40 (%80)
Kötü Diferansiye Histoloji n (%)	4 (%20)	1 (%3.3)	5 (% 10)
Dukes Evre A	6 (%30)	7 (%23.3)	13 (%26)
Dukes Evre B	1 (%5)	6(%20)	7 (%14)
Dukes Evre C	6 (%25)	13 (%43.3)	19 (%38)
Dukes Evre D	7 (%35)	4 (%13.4)	11 (%22)

Yüksek seviyede mikrosatellit instabil (MSI-H) kanserler daha çok proksimal kolonda yerleşirler. HNPCC hastalarının 2/3'nde, MSI-H sporadik kolorektal kanserli hastaların %90'ından fazlasında lezyon splenik fleksuranın proksimalinde saptanmaktadır.[26]

Çalışmamızda mikrosatellit instabil grupla mikrosatellit stabil olgu grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bir çalışmada, proksimal kolon kanser insidansında özellikle kadınlar arasında artış ileri sürülmektedir. Bu çalışmada mikrosatellit instabilite kolorektal kanserin yaşlı kadınlarda ve genç erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır.[6] Mikrosatellit instabil sporadik tümörler tipik olarak yaşlı kadın hastalarda görülürken HNPCC genellikle genç hastalarda (50 yaş ve altında) ortaya çıkar. Bu durum, olasılıkla HNPCCde

allellerden birinin zaten germline olarak doğuştan bulunması, diğer allelin de zamanla somatik inaktivasyonu; sporadik kolorektal kanserlerde ise her iki allelin de somatik inaktivasyonundan kaynaklanıyor olabilir.[10] Bizim çalışmamıza dahil olan 50 olgudan hiç birisi HNPCC hastası değildi; hepsi sporadik kolon kanserli bireylerdi.

Çalışmamızda, proksimal kolonda primer tümör yerleşimi açısından mikrosatellit instabil grupla mikrosatellit stabil grup arasında anlamlı fark saptandı. Mikrosatellit instabil grupta diğer gruba göre daha sık oranda proksimal kolon yerleşimli tümör bulundu.Bu bulgumuz da literatür bilgileri ile uyumludur. Kolon kanseri patogenezi açısından proksimal ve distal kolon arasında farklı genetik mekanizmalar rol oynamaktadır.[24] Proksimal kanserler sıklıkla hipermetilasyon, DNA mismatch onarım defektleri ve mikrosatellit instabilite ile ilişkili iken, distal kanserlerde kromozomal instabilite ve allel kaybı gözlenmektedir.

Çalışmamızda mikrosatellit instabil grubun yaş ortalaması, mikrosatellit stabil grubun yaş ortalamasından küçük saptandı. Mikrosatellit instabil sporadik kolorektal kanser patogenezinde bilinen mekanizma, MLH1 gibi bazı DNA mismatch onarım genlerinin promoter bölgelerinin metilasyonudur. DNA metilasyonu yaşla ilişkili bir fenomendir ve mikrosatellit instabil sporadik kolorektal kanserler yaşlılarda daha sık gözlenmektedir. Çalışmalar, MLH1 geninde ekspresyon kaybının genç olgular arasında son derece nadir rastlandığını göstermektedir. Bu açıdan herediter non poliposis kolorektal kanser (HNPCC) ile sporadik mikrosatellit instabil kolorektal kanserin ayırımında tanı yaşı önemli bir özelliktir.[16]

Çalışmamızda grade açısından mikrosatellit instabil grupla mikrosatellit stabil grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Mikrosatellit instabil grupta az diferansiye tümörler diğer gruba göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır ($p<0.05$). Mikrostellite instabil kolorektal kanserlerin, müsinöz adenokarsinom tipinde ve az diferansiye olmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir.[27] Bu tümörlerde ayrıca müsinöz kompanent ve signet-ring hücre konfigürasyonuna daha sık rastlanır.[28] Mikrosatellit instabil kolorektal kanserler baskın olarak sitotoksik T hücrelerinin katıldığı yaygın lenfosit infiltrasyonu gösterirler. Tümör çevresinde B ve T hücre birikimi Crohn hastalığındakine benzer. Müsinöz ve skirröz karsinomlar biyolojik olarak daha agresif özelliklere sahiptir. Bu özelliklere sahip olan olgularda sağkalım diğer olgulardan daha kısadır.[11,21]

Mikrosatellit instabilitenin prognoz üzerine olumlu katkısının günümüzde iyi bilinmesine karşın adjuvan kemoterapiye yanıt üzerine etkisi kesinleşmemiştir.[10] Kolorektal kanserli hastalarda irinotekan temelli kemoterapiye olumlu yanıt açısından mikrosatellit instabiliteyi olumlu öngördürücü belirteç olarak destekleyen bazı çalışmalar bildirilmiştir.[29-32] Müsinöz adenokarsinom tipinde ve az diferansiye olmaya eğilimli olmalarına karşın, mikrosatellit instabil tümörlerin evreye spesifik olarak sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[27] Bir çalışmada rektal kanseri olan 91 hastada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analiziyle mikrosatellit instabilite durumları araştırılmış ve hastalıksız yaşam süresi ve toplam yaşam oranlarının mikrosatellit instabil hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, 181 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada sporadik kolorektal kanserli hastanın mikrosatellit instabilite durumunun prognoz için istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı belirtilmiştir.[26,33,34] Toplam 738 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında mikrosatellit instabilitenin metastazsız sağ kalıma olumlu katkısının olduğunu ileri sürülmektedir.[35] Netice olarak son yıllarda giderek artan sayıda çalışmada MSİ'nin kemoterapiye yanıt ceavbı üzerine olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir.[36-39] Özellikle immunoterapi temelli tedavi rejimlerinde bu katkı daha belirgin saptanmıştır.[37]

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda hasta gruplarının yeterli sayıda olmamasından dolayı prognoza etkisi konusunda net bir sonuç beklenmemelidir. Yeni çalışmalarda, özellikle medikal tedaviye yanıta olumlu katkısı göz önüne alınırsa, MSİ

fenomeninin öneminin giderek artacağı düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Gill S, Thomas RR, Goldberg RM., Review article: colorectal cancer chemotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(7):683-692.

2. Compton CC, Greene FL., The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54(6):295-308.

3. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S., Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69-77.

4. Narayan S, Roy D, Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer* 2003;2:41.

5. Bisgaard ML, Ripa R, Knudsen AL, Bülow S., Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. *Gut* 2004;53(2): 266-270.

6. Lindblom, A., Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol* 2001;13(1):63-69.

7. Tejpar S, Van Cutsem E., Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16(2):171-185.

8. Sevignani C, Wlodarski P, Kirillova J, Mercer WE, Danielson KG, Iozzo RV, Calabretta B., Tumorigenic conversion of p53-deficient colon epithelial cells by an activated Ki-ras gene. *J Clin Invest* 1998;101(8):1572-1580.

9. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, Cabrera BL, Goel A, Arnold CA, Miyai K, Boland CR., Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126(2):394-401.

10. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, Gaiani F, Negri F., Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*, 2018. 89(9-s): p. 97-101.

11. Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB., The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(3):201-212.

12. Yamamoto H, Imai K., Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015;89(6):899-921.

13. Wheeler, J.M., W.F. Bodmer, and N.J. Mortensen, DNA mismatch repair genes and colorectal cancer. *Gut* 2000. 47(1):148-153.

14. Wynter CV, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR., Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. *Gut* 2004;53(4):573-580.

15. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S., Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-268.

16. Jass, J.R., HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer* 2004;3(2):93-100.

17. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S., 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.

18. Parc Y1, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Fléjou JF, Tiret E, Parc R., Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004. 53(3):371-375.

19. Meyers M, Hwang A, Wagner MW, Boothman DA., Role of DNA mismatch repair

in apoptotic responses to therapeutic agents. *Environ Mol Mutagen*, 2004;44(4): 249-264.

20. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, Bodmer WF., Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer* 1999;35(14):1986-2002.

21. Haydon AM, Jass JR., Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncol* 2002;3(2):83-88.

22. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, Waring PM, Ruszkiewicz AR, Pollett AF, Redston M, Barker MA, Baron JA, Casey GR, Dowty JG, Giles GG, Limburg P, Newcomb P, Young JP, Walsh MD, Thibodeau SN, Lindor NM, Lemarchand L, Gallinger S, Haile RW, Potter JD, Hopper JL, Jass JR; Colon Cancer Family Registry., et al., Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133(1):48-56.

23. Hampel H, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, LaJeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW, Clendenning M, de la Chapelle A, Frankel W, Penzone P, Cohn DE, Copeland L, Eaton L, Fowler J, Lombardi J, Dunn P, Bell J, Reid G, Lewandowski G, Vaccarello L., Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851-1860.

24. Nowak MA, Komarova NL, Sengupta A, Jallepalli PV, Shih IeM, Vogelstein B, Lengauer C., The role of chromosomal instability in tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(25):16226-16231.

25. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, Benson AB 3rd, Hamilton SR., Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344(16):1196-1206.

26. Kurzawski G, Suchy J, Debniak T, Kładny J, Lubiński J., Importance of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer: MSI as a diagnostic tool. *Ann Oncol*, 2004;5(4)283-284.

27. Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH Jr, Goldberg RM, Thibodeau SN., Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 999;91(15):1295-303.

28. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR., Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994;145(1):148-156.

29. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC, McDonnell SK, Schaid DJ, Vockley CW, Michels VV, Farr GH Jr, O'Connell MJ., Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998;58(8):1713-1718.

30. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, Thibodeau SN., Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998; 58(15):3455-3460.

31. Fearon, E.R., Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6:479-507.

32. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B., Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1890-1896.

33. Kahlenberg, M.S., et al., Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surg Oncol*, 2003. 12(3): p. 173-186.

34. Salahshor S, Kressner U, Fischer H, Lindmark G, Glimelius B, Påhlman L, Lindblom A., Microsatellite instability in sporadic colorectal cancer is not an independent prognostic factor. *Br J Cancer* 1999; 81(2):190-193.

35. Yu Y, Carey M, Pollett W, Green J, Dicks E, Parfrey P, Yilmaz YE, Savas S, The long-term survival characteristics of a cohort of colorectal cancer patients and baseline variables associated with survival outcomes

with or without time-varying effects. *BMC Med* 2019;17(1): 150.

36. Hu W, Yang Y, Qi L, Chen J, Ge W, Zheng S., Subtyping of microsatellite instability-high colorectal cancer. *Cell Commun Signal* 2019;17(1):79.

37. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang F., Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26(2):15-21.

38. Chen MH, Chang SC, Lin PC, Yang SH, Lin CC, Lan YT, Lin HH, Lin CH, Lai JI, Liang WY, Lu ML, Yang MH, Chao Y. Combined microsatellite instability and elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats (EMAST) Might Be a More Promising Immune Biomarker in Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019. [Epub ahead of print]

39. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N, Van Cutsem E, de Gramont A, Kerr R, Grothey A, Lonardi S, Yoshino T, Yothers G, Sinicrope FA, Zaanan A, André T. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an accent pooled analysis of 7 studies. *Ann Oncol* 2019;1;30(9):1466-1471.