



УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ” - СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

УК ЗА ДИГЕСТИВНА ХИРУРГИЈА

МИКРОСАТЕЛИТСКИ НЕСТАБИЛНИ КАРЦИНОМИ СПОРЕДЕНИ СО МИКРОСАТЕЛИТСКИ
СТАБИЛНИ КАРЦИНОМИ КАЈ ПАЦИЕНТИ ОПЕРИРАНИ ОД КАРЦИНОМ НА
ДЕБЕЛО ЦРЕВО ВО ОДНОС НА КЛИНИЧКИТЕ И ПАТОЛОШКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ

- докторска дисертација —

Кандидат :

Асс. Д-р. Кемал Рушити

Ментор :

Проф. Д-р. Никола Јанкуловски

Скопје, 2026

Оваа докторска дисертација со неизмерна благодарност им ја посветувам на моето семејство, чија безусловна љубов, поддршка и верба во мене беа мојата најголема сила во текот на ова патување. Нивното трпение, разбирање и охрабрување беа темелот врз кој се изгради овој успех.

Благодарност

Изразувам искрена и длабока благодарност до мојот ментор, проф. д-р Никола Јанкуловски, за неговата несебична поддршка, стручни совети, трпеливост и континуирано водство во текот на изработката на оваа докторска дисертација. Неговото богато знаење, професионалност и посветеност беа неизмерна инспирација и значајна поткрепа во текот на ова научно патување.

Особена благодарност упатувам до членовите на Комисијата – проф. д-р Реџеп Селмани, проф. д-р Светозар Антовиќ, декан на Медицинскиот факултет, проф. д-р Гордана Петрушевска и проф. д-р Бети Зафирова-Ивановска. Ми претставуваше особена чест што со својата стручност, искуство и конструктивни забелешки беа дел од Комисијата и што со своите насоки и поддршка придонесоа за успешната реализација на оваа докторска дисертација.

Искрена благодарност упатувам и до д-р Фатјона Мислими Оломани, како и до сите мои колеги и соработници, за нивната професионална соработка, несебична помош, корисни совети и поддршка во текот на истражувањето. Нивниот придонес и охрабрување беа од големо значење за успешното завршување на ова научно дело.

На сите кои на кој било начин придонесоа за реализацијата на оваа докторска дисертација им изразувам благодарност и длабока почит.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ.....	6
ABSTRACT.....	9
1. ВОВЕД.....	12
1.1 Анатомија на дебело црево.....	12
1.1.1 Васкуларизација, лимфна дренажа и инервација на дебелото црево.....	14
1.2 Физиологија на дебелото црево.....	17
1.3 Хируршки процедури на дебелото црево и ректумот.....	19
1.4 Аденокарцином на дебелото црево.....	21
1.4.1 Етиологија и ризик-фактори.....	23
1.4.2. Патогенезата на колоректален карцином.....	24
1.4.3 Глобална инциденција и инциденција во Северна Македонија за аденокарцином на дебелото црево	25
1.5 Генетска основа за карцином на дебело црево.....	27
1.5.1 Хромозомска нестабилност.....	27
1.5.2 Микросателитска нестабилност (MSI) кај аденокарцином на колон.....	28
1.5.2.1. Историја и откритие.....	28
1.5.2.2 Методи за тестирање на MSI.....	29
1.5.2.2.1 Имунохистохемиско (ИHC) тестирање.....	29
1.5.2.2.2 PCR анализа на микросателити	30
1.5.2.3 Категоризација на MSI.....	30
1.5.2.3.1 Селекција на пациенти за MSI тестирање.....	31
1.5.2.4 Клучни клинички и терапевтски импликации.....	32
1.6 Стадиум на карцином на дебелото црево според 8-то издание на AJCC.....	33
2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	35
3. ЦЕЛИ.....	35
4. ХИПОТЕЗА.....	36
5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....	36
5.1 Дизајн на студијата.....	36
5.2 Примерок на истражувањето.....	36
5.2.1. Критериуми за вклучување во студијата.....	37
5.2.2. Критериуми за невклучување во студијата.....	37
5.3. Методи на истражувањето.....	37
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	38
7. РЕЗУЛТАТИ.....	39
7.1 Вкупна дистрибуција на пациентите според годината на операција.....	39
7.1.1 Дистрибуција според MSI статусот.....	39
7.1.2 Вкупна дистрибуција на пациентите според пол, возраст и локализација на туморот.....	40
7.1.3 Вкупна дистрибуција на пациентите според pTNM класификацијата.....	42
7.1.3.1 Дистрибуција на пациентите според Т карактеристики	42
7.1.3.2 Дистрибуција на пациентите според N карактеристики	43
7.1.3.3 Дистрибуција на пациентите според M статусот.....	44

7.1.3.4 Дистрибуција на пациентите според G статусот.....	45
7.1.3.5 Дистрибуција на пациентите според ресекционата маргина (R).....	45
7.1.3.6 Дистрибуција на пациентите според лимфната инвазија (L).....	46
7.1.3.7 Дистрибуција на пациентите според васкуларната инвазија (V).....	47
7.1.3.8 Дистрибуција на пациенти според стадиумот на туморот.....	48
7.2 Компаративна анализа – MSS/MSI карциноми.....	49
7.2.1 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според пол, возраст и локализација на туморот.....	49
7.2.2. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според големината на туморот.....	55
7.2.3 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според лимфен статус на туморот.....	57
7.2.4 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според присуството на метастази на туморот.....	58
7.2.5 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според степенот на диференцијација на туморот.....	59
7.2.6 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според ресекционата маргина, лимфатична, васкуларна инвазија и нуклеарен градус.....	60
7.2.7 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според стадиумот на болеста.....	63
7.3. MSI група.....	66
7.3.1 Карактеристики на MSI карциноми според пол.....	66
7.3.2 Карактеристики на MSI карциноми според возраст.....	76
7.3.3 Карактеристики на MSI карциноми според локализација.....	93
8. ДИСКУСИЈА.....	101
9. ЗАКЛУЧОЦИ.....	117
10.РЕФЕРЕНЦИ.....	119

АПСТРАКТ

“Микросателитски нестабилни карциноми споредени со микросателитски стабилни карциноми кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево во однос на клиничките и патолошките карактеристики”

Асс. Д-р. Кемал Рушити

ЈЗУ УК за Дигестивна Хирургија

Медицински факултет УКИМ

Вовед Карциномот на дебелото црево претставува едно од најчестите малигни заболувања во светот и е значаен јавноздравствен проблем поради високата инциденција и значајната стапка на морталитет. Аденокарциномот е најчестиот хистолошки тип на карцином на дебелото црево и се развива преку комплексен и повеќестепен процес кој вклучува акумулација на генетски и епигенетски промени. Овие промени доведуваат до нарушување на механизмите што ја регулираат клеточната пролиферација, диференцијацијата и апоптозата. Во молекуларната патогенеза на карциномот на дебелото црево се опишани неколку главни патишта на канцерогенеза, меѓу кои најзначајни се хромозомската нестабилност (CIN) и микросателитската нестабилност (microsatellite instability - MSI). Микросателитската нестабилност претставува молекуларен феномен кој настанува како резултат на дефекти во системот за поправка на несогласувања во ДНК (DNA mismatch repair – MMR). Овој систем има клучна улога во одржување на геномската стабилност преку корекција на грешките што се јавуваат при репликацијата на ДНК. Кога MMR системот е нарушен, се акумулираат мутации во кратките повторливи ДНК секвенци познати како микросателити, што доведува до геномска нестабилност и развој на тумор. Туморите со MSI покажуваат специфични клиничко-патолошки карактеристики, различна биолошка агресивност и посебен одговор на одредени видови терапија. Во современата онкологија, MSI статусот се смета за важен биомаркер со значајни прогностички и терапевтски импликации, особено во контекст на планирање индивидуализиран пристап во третманот на пациентите со карцином на дебелото црево.

Цел Целта на студија беше детекција на MSI кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево со PCR анализа. Исто така, целта беше одредување на преваленцијата на MSI, како и споредба на MSI и (microsatellite stability MSS) туморите според клиничките и патолошките карактеристиките, односно стадиумот на болеста.

Материјали и методи Во оваа ретроспективна-проспективна студија беа вклучени 599 пациенти кои биле подложени на хируршки третман поради аденокарцином на дебелото црево. Клиничките и патолошките податоци беа анализирани врз основа на медицинската документација и хистопатолошките извештаи. Анализата ги опфати демографските карактеристики на пациентите, локализацијата на туморот, степенот на диференцијација, присуството на лимфна и васкуларна инвазија, како и статусот на ресекционите маргини. Стадиумот на туморот беше определен според TNM класификацијата, која ги вклучува параметрите T (длабочина на инфилтрација на туморот во сидот на дебелото црево), N (присуство на метастази во регионалните лимфни јазли) и M (присуство на далечни метастази). Врз основа на овие параметри беше одреден и стадиумот на болеста според AJCC стадиумската класификација. Радикалноста на хируршката ресекција беше проценета според R класификацијата, каде R0 означува целосна ресекција со негативни маргини, R1 микроскопски резидуален тумор, а R2 макроскопски резидуален тумор. Дополнително беа анализирани и лимфната инвазија (L) и васкуларната инвазија (V) како важни прогностички фактори. За определување на микросателитската нестабилност (MSI) беше спроведена молекуларна анализа со полимеразна верижна реакција (polymerase chain reaction - PCR). ДНК беше изолирана од туморско ткиво и анализирана со користење на панел од мононуклеотидни маркери BAT25, BAT26, NR21, NR24 и NR27. Во зависност од бројот на нестабилни маркери, туморите беа класифицирани како микросателитски нестабилни (MSI) или микросателитски стабилни (MSS). Добиените податоци беа статистички обработени со цел да се утврди распределбата на анализираните параметри и нивната поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики.

Резултати Молекуларната анализа покажа дека микросателитска нестабилност беше детектирана кај 11,02% од пациентите, додека кај останатите случаи беше утврден микросателитски стабилен статус. Овој наод укажува дека MSI претставува значаен молекуларен поттип на аденокарцином на дебелото црево во анализираната популација. Пациентите со MSI и MSS беа хомогени во однос на полот, и немаше разлика во дистрибуцијата помеѓу машки и женски пол. Просечната возраст кај MSI пациентите изнесуваше $61,7 \pm 11,9$, додека кај MSS пациентите $64,3 \pm 9,8$. Локализацијата на туморот сигнификантно се разликуваше помеѓу групите: кај MSI пациентите, 71,21% од туморите беа локализирани на десна страна, додека кај MSS, 33,96% на десната, а 66,04% на левата страна од колонот. Во нашата студија, пациентите со T1 и T2 беа слично застапени во

обете групи, додека значајна разликата беше кај T3 и T4 туморите. T3 беше позастапен кај MSI, со 65,63% наспроти 49,4% кај MSS. Кај T4, доминираше MSS со 45,44%, додека кај MSI имаше 32,81%. Бројот на позитивни лимфни јазли исто така се разликуваше помеѓу групите, кај N0, 71,43% беа MSI тумори, а 42,43% беа MSS. Кај N1 и N2, повеќето пациенти беа од MSS групата. Што се однесува до диференцираноста на туморите, немаше статистичка разлика во дистрибуцијата помеѓу групите; доминираа G2 туморите - кај MSI со 87,5%, а кај MSS со 89,01%.

Постоеше разлика во стадиумот на болеста помеѓу MSI и MSS карциномите. Кај првиот стадиум, 1,61% беа MSI, а 2,25 % беа MSS. Во вториот стадиум, 69,35% беа MSI, додека 38,35% беа MSS. Во третиот стадиум, доминираа пациентите од MSS групата со 46,42% наспроти 22,58% од MSI групата. Позастапени беа MSS од четвртиот стадиум со 12,27%, за разлика од MSI со 6,45%.

Заклучок Во нашата студија, MSI аденокарциномите на колонот покажаа пониска преваленција од глобалниот просек, но се карактеризираа со порана возраст на појава, деснострана локализација и поповолен патохистолошки профил, што укажува на потенцијално подобра прогноза во споредба со MSS туморите. Истовремено, високата застапеност на напредни стадиуми при дијагноза и изразената лимфна инвазија, особено кај MSS групата, ја нагласуваат потребата од унапредување на раната детекција и оптимизација на терапевтските стратегии.

Клучни зборови: аденокарцином на дебело црево, микросателитска нестабилност, микросателитска стабилност, TNM класификација, PCR анализа

ABSTRACT

"Microsatellite-Unstable versus Microsatellite-Stable Colorectal Carcinomas in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Comparative Analysis of Clinical and Pathological Characteristics"

Ass. Dr. Qemal Rushiti

University Clinic for Digestive Surgery

Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje (UKIM)

Introduction Colon cancer is one of the most common malignancies worldwide and represents a significant public health problem due to its high incidence and mortality rates. Adenocarcinoma is the most common histological type of colon cancer and develops through a complex, multistep process involving the accumulation of genetic and epigenetic alterations. These changes disrupt mechanisms regulating cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Several major carcinogenic pathways have been described in the molecular pathogenesis of colon cancer, among which chromosomal instability (CIN) and microsatellite instability (MSI) are the most significant. Microsatellite instability is a molecular phenomenon resulting from defects in the DNA mismatch repair (MMR) system, which plays a crucial role in maintaining genomic stability by correcting errors that occur during DNA replication. When the MMR system is impaired, mutations accumulate in short repetitive DNA sequences known as microsatellites, leading to genomic instability and tumor development. MSI tumors exhibit specific clinicopathological characteristics, distinct biological behavior, and a particular response to certain therapies. In modern oncology, MSI status is considered an important biomarker with significant prognostic and therapeutic implications, especially in the context of personalized treatment approaches for patients with colon cancer.

Aim The aim of this study was to detect MSI in patients surgically treated for colon cancer using PCR analysis, to determine its prevalence, and to compare MSI and MSS tumors according to their clinical and pathological characteristics, including disease stage.

Materials and Methods This retrospective-prospective study included 599 patients who underwent surgical treatment for colon adenocarcinoma. Clinical and pathological data were analyzed based on medical records and histopathological reports. The analysis included patients' demographic characteristics, tumor localization, degree of differentiation, presence of lymphatic and vascular invasion, and status of resection margins. Tumor staging was determined according to the TNM classification, including parameters T (depth of tumor invasion into the bowel wall), N (presence of regional lymph node metastases), and M

(presence of distant metastases). Based on these parameters, disease stage was also defined according to the AJCC staging system. The radicality of surgical resection was assessed using the R classification (R0 – complete resection with negative margins, R1 – microscopic residual tumor, R2 – macroscopic residual tumor). Additionally, lymphatic (L) and vascular (V) invasions were analyzed as important prognostic factors. MSI status was determined using molecular analysis by polymerase chain reaction (PCR). DNA was isolated from tumor tissue and analyzed using a panel of mononucleotide markers (BAT25, BAT26, NR21, NR24, and NR27). Based on the number of unstable markers, tumors were classified as MSI or microsatellite stable (MSS). The obtained data were statistically processed to assess the distribution of analyzed parameters and their association with clinicopathological characteristics.

Results Molecular analysis showed that MSI was detected in 11.02% of patients, while the remaining cases were microsatellite stable. This finding indicates that MSI represents a significant molecular subtype of colon adenocarcinoma in the analyzed population. MSI and MSS patients were comparable in terms of sex distribution, with no significant difference between males and females. The mean age was 61.7 ± 11.9 years in MSI patients and 64.3 ± 9.8 years in MSS patients. Tumor localization differed significantly between groups: in MSI patients, 71.21% of tumors were located in the right colon, whereas in MSS patients, 33.96% were right-sided and 66.04% were left-sided.

In our study, T1 and T2 tumors were similarly represented in both groups, while significant differences were observed in T3 and T4 tumors. T3 tumors were more frequent in the MSI group (65.63%) compared to MSS (49.4%), whereas T4 tumors were more common in the MSS group (45.44%) compared to MSI (32.81%). The number of positive lymph nodes also differed between groups: at N0 stage, 71.43% were MSI tumors and 42.43% were MSS tumors, while N1 and N2 stages were predominantly observed in MSS patients.

Regarding tumor differentiation, no statistically significant difference was found between groups, with G2 tumors predominating (87.5% in MSI vs. 89.01% in MSS). Disease stage also differed between MSI and MSS carcinomas. In stage I, 1.61% were MSI and 2.25% MSS. In stage II, 69.35% were MSI compared to 38.35% MSS. In stage III, MSS patients predominated (46.42% vs. 22.58% MSI). In stage IV, MSS tumors were more frequent (12.27%) compared to MSI (6.45%).

Conclusion In our study, MSI colon adenocarcinomas showed a lower prevalence than the global average but were characterized by earlier onset, right-sided localization, and a more favorable pathological profile, suggesting a potentially better prognosis compared to MSS tumors. At the same time, the high proportion of advanced-stage diagnoses and pronounced lymphatic invasion, particularly in the MSS group, highlights the need for improved early detection and optimization of therapeutic strategies.

Keywords: colon adenocarcinoma, microsatellite instability, microsatellite stability, TNM classification, PCR analysis

1. ВОВЕД

1.1. Анатомија на дебелото црево

Дебелото црево претставува терминален сегмент на гастроинтестиналниот тракт и има комплексна анатомска организација која овозможува ресорпција на вода и електролити, складирање на фекалната маса и елиминација од телото [1]. Анатомски, дебелото црево е поделено на неколку јасно диференцирани сегменти кои се надоврзуваат еден на друг во континуитет.

Caecum и *appendix vermiformis*

Почетниот сегмент е *caecum*, кој се наоѓа во десната илијачна јама и претставува слепо завршување на колон под илеоцекалната валвула [2]. На постеромедијалната површина на *caecum* се наоѓа *appendix vermiformis*, лимфоидно богат орган со значајна клиничка релевантност поради честата појава на акутен апендицитис. Топографската варијабилност на апендиксот има значење при клиничката презентација, особено при дијагностицирање на деснострани абдоминална болка, и при хируршката интервенција [3]. Историски, првите записи за апендиксот датираат уште од средновековната анатомија, но неговата функција во имуниот систем станала појасна со развојот на лимфната микроскопија [4].

Colon ascendens и *colon transversum*

Caecum продолжува во *colon ascendens*, кој се протега кранијално до десната колична, односно хепатична флексура. Овој сегмент е секундарно ретроперитонеален, што значи дека во текот на ембриолошкиот развој се фиксирал за задниот абдоминален сид [5]. На ниво на хепатичната флексура, колон преминува во *colon transversum*, којшто се протега хоризонтално преку абдоминалната празнина до левата колична или спленична флексура. *Colon transversum* е интраперитонеален и суспендиран со *mesocolon transversum*, што му овозможува ограничена подвижност, значајна при лапароскопски и отворени хируршки пристапи [6,7].

Colon descendens и *colon sigmoideum*

Од левата флексура започнува *colon descendens*, којшто се спушта по левата латерална страна на абдоменот до сигмоидниот сегмент. И овој дел е секундарно ретроперитонеален и релативно фиксиран. *Colon sigmoideum* има карактеристична S-

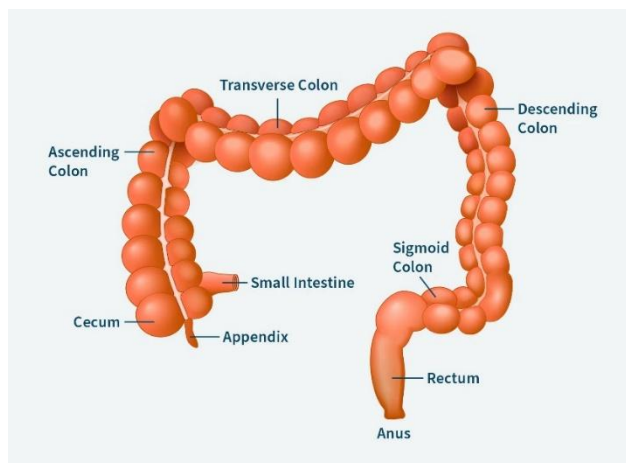
форма и е локализиран во левата илијачна регија. Тој е интраперитонеален и поседува сопствен мезентериум, *mesocolon sigmoideum*, што овозможува значителна подвижност, но истовремено претставува предиспонирачки фактор за појава на волвулус [8]. Дебелото црево завршува со *rectum*, што претставува терминален сегмент и продолжува во аналниот канал. Ректумот има специфични анатомски и функционални карактеристики поврзани со механизмите на континенција, вклучувајќи ја неговата мускулна организација, васкуларна мрежа и автономна инервација [9].

Макроскопска структура

Макроскопски, дебелото црево се разликува од тенкото црево по неколку карактеристични морфолошки обележја. Една од најзначајните структури се *taeniae coli*, кои претставуваат три надолжни мускулни ленти што се протегаат по должината на колонот и се формирани како кондензација на надворешниот лонгитудинален слој на *tunica muscularis* [10]. Поради тоа што овие мускулни ленти се пократки од должината на сидот на дебелото црево, се создаваат сегментални испакнатини познати како *haustra coli*, кои му даваат на колонот карактеристичен сакуларен изглед. Дополнително, по надворешната површина на дебелото црево се наоѓаат *appendices epiploicae*, односно масни перитонеални израстоци. Овие структури имаат клиничко значење, особено при воспалителни процеси, и можат да бидат важни при интерпретација на радиолошки испитувања [11].

Микроскопски, сидот на дебелото црево е изграден од четири основни слоја. *Tunica mucosa* е обложена со еднослоен цилиндричен епител кој е богат со *goblet* клетки, коишто продуцираат мукус неопходен за олеснување на пасажата на фекалната маса. Во овој слој отсутствуют *plicae circulares* и ресички, а *mucosa* содржи бројни длабоки Lieberkühn-ови крипти [12,13]. Следен е *tela submucosa*, сврзоткивен слој богат со крвни и лимфни садови и нервни структури, каде се наоѓа *plexus submucosus* (Meissner), којшто учествува во регулацијата на секреторната активност [14]. *Tunica muscularis* се состои од внатрешен циркуларен и надворешен лонгитудинален мускулен слој; надворешниот слој формира *taeniae coli*, а помеѓу двата слоја се наоѓа *plexus myentericus* (Auerbach), кој ги координира перисталтичките движења [15]. Надворешниот слој е *tunica serosa* или *adventitia*; кај интраперитонеалните сегменти тоа е *serosa*, додека кај

ретроперитонеалните делови претставува адвентиција, што има практична важност при хируршки пристапи [16].



Слика 1. Анатомија на дебелото црево (Според Shutterstock)

Функционално значење

Целокупната анатомска и хистолошка организација ја рефлектира функционалната улога на дебелото црево во ресорпцијата на вода и електролити, складирањето и елиминацијата на фекалната маса. Овие морфолошки карактеристики исто така ја објаснуваат патофизиологијата на бројни заболувања, вклучувајќи воспалителни процеси, дивертикуларна болест, акутен апендицитис и колоректален карцином [17,18].

1.1.1 Васкуларизација, лимфна дренажа и инервација на дебелото црево

Васкуларизацијата, лимфната дренажа и инервацијата на дебелото црево претставуваат интегрален анатомски и функционален систем со фундаментално значење во клиничката практика, особено во абдоминалната и онколошката хирургија. Овие структури не само што овозможуваат нормална физиолошка функција на колонот, туку ја определуваат и патеката на ширење на воспалителните и малигните процеси, како и безбедноста и радикалноста на хируршките интервенции [1,5,17].

Артериско снабдување

Артериското снабдување е организирано според ембриолошкото потекло на цревните сегменти. Проксималниот дел на дебелото црево, кој потекнува од средното

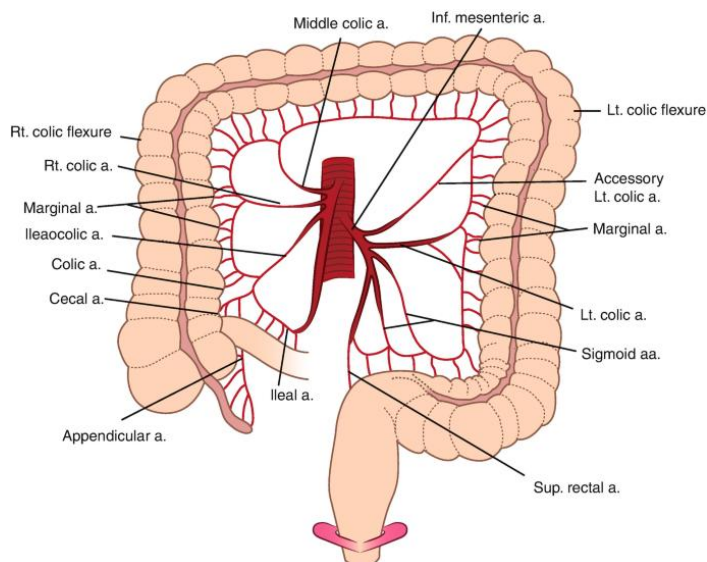
црево, се васкуларизира преку *arteria mesenterica superior*. Главните гранки – *arteria ileocolica*, *arteria colica dextra* и *arteria colica media* – го снабдуваат *caecum*, *colon ascendens* и проксималните две третини од *colon transversum* [5,6].

Дисталниот дел на дебелото црево ембриолошки припаѓа на задното црево, добива крв преку *arteria mesenterica inferior*, која се дели на *arteria colica sinistra*, сигмоидни гранки и *arteria rectalis superior*, кои го снабдуваат дисталниот *colon transversum*, *colon descendens*, *colon sigmoideum* и горниот сегмент на ректумот [5,6,8].

Посебно значење има постоењето на артериски анастомози по должината на мезентеричниот раб на колонот, формирани преку артериската маргинална аркада, позната како *a. marginalis coli* (Drummond). Оваа континуирана васкуларна мрежа овозможува колатерална циркулација и претставува заштитен механизам при постепена оклузија на главните мезентерични садови. Во одредени анатомски варијации, постои и централна анастомоза помеѓу гранките на средната и левата колична артерија, позната како *arcus Rioli* [5,6,7]. Клиничката релевантност на овие анастомози е особено изразена при висока васкуларна лигација во онколошката хирургија и при исхемични колити [17].

Венска дренажа

Венската дренажа ја следи артериската распределба и се одвива кон порталниот систем. *Vena mesenterica superior* се спојува со *vena splenica* за да ја формира *vena portae*, додека *vena mesenterica inferior* најчесто се влева во *vena splenica*. Горниот дел од ректумот се дренира во порталниот систем преку *vena rectalis superior*, додека средниот и долниот дел се дренираат кон системската циркулација преку *venae rectales mediae et inferiores*, со создавање на портокавални анастомози кои се значајни кај порталната хипертензија [1,6,17].



Слика 2. Васкуларизација на дебелото црево (Преземено од: *Laparoscopic Colon Surgery*, 2021)

Лимфна дренажа

Лимфната дренажа е хиерархиски организирана и ја следи артериската распределба, што ја објаснува насоката на лимфогено метастатско ширење кај колоректалниот карцином. Лимфните капилари од мукозата и субмукозата се собираат во параколични јазли непосредно покрај сидот на колонот, од каде лимфата се пренесува кон интермедијарните јазли и потоа кон централните или апикалните јазли, лоцирани околу стеблата на *arteria mesenterica superior* и *arteria mesenterica inferior* [8,17].

Сегменталната организација е клучна за хируршкото планирање. Лимфата од *caecum* и *colon ascendens* се насочува кон супериорните мезентерични јазли, додека од *colon descendens* и *colon sigmoideum* кон инфериорните мезентерични јазли. Горниот дел од ректумот се дренира кон инфериорните мезентерични јазли, а долните сегменти имаат дополнителна дренажа кон внатрешните илијачни и сакрални јазли. Ова ја објаснува варијабилноста на лимфогеното ширење и ја оправдува потребата од онколошки соодветна лимфаденектомија, при што неопходна е анализа на најмалку 12 лимфни јазли за прецизно патолошко одредување на стадиумот на карциномот [8,17,18]. Инервацијата е автономна, со симпатички, парасимпатички и ентерични компоненти. Парасимпатичката инервација до левата колична флексура доаѓа преку *nervus vagus*, додека дисталниот колон и ректумот се инервирани преку *nn. splanchnici pelvici* од сакралните сегменти S2–S4. Симпатичката инервација потекнува од тораколумбалните

сегменти T10–L2, и се пренесува преку супериорниот и инфериорниот мезентеричен плексус, со инхибиторен ефект врз моториката и вазоконстрикција на мезентеричните садови [12,14,15].

Ентеричниот нервен систем, преку *plexus myentericus* (Auerbach) и *plexus submucosus* (Meissner), функционира како автономна интрамурална мрежа која ја регулира координацијата на перисталтичките движења и локалната секреција. Зачувувањето на овие нервни структури при хируршки интервенции, особено ректални ресекции, е поврзано со подобра постоперативна уринарна и сексуална функција [12,15,16].

Клиничка релевантност

Целокупната васкуларизација, лимфна дренажа и инервација претставуваат интегриран систем со директни импликации за:

- безбедно изведување на радикални хируршки процедури
- онколошко одредување на стадиумот и планирање на лимфаденектомија
- минимизирање на постоперативни компликации
- превенција на исхемија, постоперативна дисфункција на ректумот и уринарни/сексуални нарушувања [1,5,6,8,17,18].
-

1.2 Физиологија на дебелото црево

Дебелото црево претставува терминален сегмент на гастроинтестиналниот тракт, чија примарна улога е ресорпција на вода и електролити, складирање на фекална маса, ферментација на неперцептивни состојки од исхраната и формирање на столицата [1,5,12,15,17]. Неговата функционална активност се базира на тесна интеракција помеѓу моториката, секреторните способности и интестиналната микробиота, кои заедно обезбедуваат хомеостаза на течностите, електролитите и енергетскиот баланс [12,15,17].

Ресорпција на вода и електролити

Примарната функција на дебелото црево е апсорпција на вода и електролити [12,15]. На почетокот на колонот, луменот содржи хипотонична течност од тенкото

црево, богата со нутриенти и електролити [12]. Со пролонгиран пасаж, вода се апсорбира пасивно преку осмотски градиенти, додека натриум и хлориди се транспортираат активно преку специфични јонски канали [12,15]. Со ова се концентрира фекалната маса и се овозможува зачувување на телесните течности.

Моторика на дебелото црево

Моторната активност на колонот е комплексна и вклучува различни типови контракции [12,15]. Хаустралните (haustral) контракции се локални сегментални движења кои овозможуваат мешање на содржината и постепена апсорпција [12]. Масивните придвижувања (mass movements) се големи перисталтички бранови кои се јавуваат неколку пати дневно и го поттикнуваат преместувањето на фекалната маса кон ректумот, обично по оброк [12,15]. Контролата на перисталтиката е обезбедена од ентеричниот нервен систем, со модулација од парасимпатичкиот и симпатичкиот нервен систем (T10–L2, S2–S4) [12,15,16], кој исто така ги регулира васкуларниот тонус и локалната крвна циркулација [5,6,17].

Секреторна функција

Дебелото црево произведува мукус, кој го олеснува на столицата и ја штити мукозата од механички и хемиски иританти [12,16]. Goblet клетките се главните секреторни единици, а колонските епителни клетки можат да секретираат јони, поттикнувајќи пасивен транспорт на вода кон луменот [12,16]. Мукозата е интегрално поврзана со васкуларната мрежа и ентеричните нервни плексуси [5,6,17].

Интестинална микробиота

Микробиотата на дебелото црево игра витална улога во дигестијата на неперцептивните јаглехидрати, синтезата на витамин К и фолат, производството на масни киселини со краток синцир и модулација на имунолошкиот систем [12,15,17]. Ферментацијата на влакната создава метаболити кои ја поддржуваат епителната бариера, ја стимулираат мукозната секреторна активност и системската хомеостаза [12,15]. Нарушувањата на микробиотата се поврзуваат со воспалителни заболувања, синдром на раздразливо дебело црево и карцином [12,15,17].

Континенција и дефекација

Континенцијата и дефекацијата се резултат на координирана интеракција помеѓу моториката на ректумот, сфинктерната функција и сензорните механизми [12,15,16]. Ректумот служи како резервоар за фекалната маса, а аналниот канал, со внатрешен и надворешен сфинктер, овозможува свесна контрола на дефекацијата. Сензорните рецептори детектираат растегнување и активираат рефлекс на дефекација, кој може да биде свесно модулиран [12,15,16].

Клиничка релевантност

Нарушувањата во физиологијата на дебелото црево се манифестираат како дијареја, констипација, дивертикулоза, синдром на раздразливо дебело црево или колоректален карцином [12,15,17]. Интегритетот на моторната, секреторната и микробиолошката функција е клучен за одржување на хомеостаза и за целокупното здравје [12,15,17].

1.3 Хируршки процедури кај дебелото црево и ректумот

Современа колоректална хирургија: онколошки принципи и технички аспекти

Современата колоректална хирургија се базира на прецизно познавање на анатомските, васкуларните и лимфните релации на дебелото црево и ректумот [1,5,17]. Онколошките принципи подразбираат ресекција во рамки на ембриолошките фасцијални рамнини, со адекватна васкуларна лигација и комплетна лимфаденектомија [8,17]. Во овој контекст, десната хемиколектомија, десната колектомија, левата хемиколектомија и комплетната мезоректална ексцизија претставуваат стандарди во хируршкиот третман на малигните заболувања на колонот и ректумот [5,6,17].

Десна хемиколектомија

Десната хемиколектомија подразбира ресекција на *caecum*, *colon ascendens* и проксималниот дел од *colon transversum*, заедно со соодветниот мезоколон и регионалните лимфни јазли [5,6,8]. Оваа интервенција се индицира кај тумори локализирани во *caecum*, асцендентниот колон или хепатичната флексура. Онколошкиот принцип бара централна васкуларна лигација на *arteria ileocolica*, *arteria colica dextra*, и

доколку е потребно, десната гранка на *arteria colica media*, со цел отстранување на апикалните лимфни јазли по должината на *arteria mesenterica superior* [5,6,17].

Реконструкцијата најчесто се изведува со илеотрансверзална анастомоза, рачно или со механички степлер. Радикалноста на процедурата се оценува според должината на ресекцијата, бројот на екстирпирани лимфни јазли и интегритетот на мезоколичната фасција [8,17].

Десна колектомија

Терминот понекогаш се користи како синоним за десна хемиколектомија, но може да опфаќа поширока ресекција, вклучувајќи поголем дел од *colon transversum*, зависно од локализацијата на туморот и васкуларните варијации [5,6,17]. Кај тумори во пределот на хепатичната флексура или проксималниот трансверзум, ресекцијата вклучува лигирање на *arteria colica media* во нејзиниот корен, обезбедувајќи целосна лимфаденектомија и онколошка сигурност. Во последните години, концептот на комплетна мезоколична ексцизија (CME) со централна васкуларна лигација се применува и кај десните колектомии, со цел подобрување на локалната контрола и преживувањето [5,6,17].

Лева хемиколектомија

Левата хемиколектомија подразбира ресекција на дисталниот дел од *colon transversum*, *colon descendens* и дел или целосен *colon sigmoideum*, заедно со соодветниот мезоколон и регионалните лимфни структури [5,6,8]. Оваа процедура е индицирана кај тумори локализирани во спленичната флексура и десцендентниот колон. Васкуларната лигација се изведува на *arteria colica sinistra*, во нејзиниот почеток од *arteria mesenterica inferior*, а во одредени случаи и на самата инфериорна мезентерична артерија, зависно од онколошките индикации [5,6,8].

Реконструкцијата се изведува преку трансверзосигмоидна или колоректална анастомоза, со посебно внимание на зачувување на автономните нервни плексуси (*plexus myentericus* и *submucosus*) за минимизирање на постоперативната дисфункција [12,15,16].

Комплетна мезоректална ексцизија на ректум

Комплетната мезоректална ексцизија е златен стандард во хируршкиот третман на карциномот на ректумот [5,17]. Процедурата се базира на дисекција во авскуларната ембриолошка рамнина помеѓу висцералната и париеталната фасција, со цел целосно отстранување на мезоректумот, кој содржи масно ткиво, лимфни јазли, крвни садови и потенцијални микрометастази [8,17].

Техниката бара внимателна идентификација и зачувување на хипогастричните нерви и пелвичните автономни плексуси, со цел зачувување на уринарната и сексуалната функција [12,15,16]. Онколошката успешност се проценува преку макроскопска и микроскопска евалуација на циркумферентниот ресекциски раб и интегритетот на мезоректалната фасција. Интактниот мезоректум со мазна површина и без дефекти е поврзан со подобра локална контрола и подобро долгорочно преживување [5,6,17].

Клиничка релевантност

Овие хируршки процедури претставуваат основа на современата колоректална онколошка хирургија. Тие директно влијаат врз:

- онколошкото одредување на стадиумот и бројот на екстирпирани лимфни јазли [8,17],
- локалната контрола на болеста и ризикот од рецидив,
- преживувањето и квалитетот на живот на пациентите,
- минимизирање на постоперативните компликации, исхемии и моторички нарушувања [5,6,12,15].

1.4 Аденокарцином на дебелото црево

Аденокарциномот на дебелото црево претставува најчест малиген тумор на гастроинтестиналниот тракт и најчеста форма на колоректален карцином [1,2,3]. Тој произлегува од епителните клетки на мукозата на дебелото црево, најчесто преку повеќестепен процес на трансформација од аденом во инвазивен карцином [4,5]. Овој процес, познат како аденом-карциномска трансформација, се одвива со акумулација на генетски мутации кои го нарушуваат нормалниот клеточен циклус, апоптозата и

сигнализацијата за пролиферација, вклучувајќи мутации во *APC*, *KRAS*, *TP53* и дефекти во системот за поправка на ДНК (MSI) [6,7,8].

Аденокарциномот може да се развие во кој било дел од дебелото црево, но статистички најчесто се јавува во сигмоидниот колон и ректумот [3,9]. Локацијата на туморот има клиничко значење бидејќи влијае на симптоматологијата, дијагностичките методи и хируршкиот пристап. Проксималните тумори (*cecum* и *colon ascendens*) почесто предизвикуваат анемија и слабост поради хронично крвање, додека дисталните тумори (*colon descendens* и *sigmoid*) се манифестираат со промени во столицата, тенесми и долготрајна констипација [3,10].

Макроскопски, аденокарциномот може да биде егзофитен (пролапсиран во луменот), инфилтрирачки или улцериран, со различен степен на стеноза на цревниот канал [9,11]. Хистолошки, најчести се добро до умерено диференцирани тумори кои формираат жлезди, додека слабо диференцираните форми се поагресивни и имаат поголема склоност кон лимфогено и хематогено метастазирање [5,12,13].

Васкуларната и лимфната анатомија на дебелото црево е од клучно значење за ширењето на аденокарциномот [2,14]. Лимфната дренажа ја следи артериската распределба и го одредува ризикот од регионални лимфни метастази. Поради тоа, онколошките хируршки интервенции се фокусираат на ресекција на туморот со целосна лимфаденектомија по должината на основните артериски стебла, како што е случај кај десната и левата хемиколектомија и комплетната мезоректална ексцизија [6,15,16].

Симптоматологијата на аденокарциномот се развива бавно. Раните фази можат да бидат асимптоматски, додека подоцнежните фази се манифестираат со крвање во столицата, промена на обликот и честотата на столицата, тенесми, анемија, болки во абдоменот и губење тежина [10,11,17]. Дијагностиката се базира врз колоноскопија со биопсија, радиолошки методи (СТ, MRI) и лабораториски анализи, вклучувајќи СЕА [18,19].

Прогнозата зависи од стадиумот на туморот при дијагностицирање. Раните локализирани тумори имаат висока стапка на преживување со хируршки третман, додека туморите со лимфни и хематогени метастази имаат значително помала стапка на преживување и понекогаш бараат комбиниран третман на хемотерапија со радиотерапија [12,17,20,21].



Слика 3. Карцином на дебелото црево (Преземено од: *CNRI/SCIENCE PHOTO LIBRARY*)

1.4.1. Етиологија и ризик-фактори

Аденокарциномот на дебелото црево е мултифакторско заболување, коешто се развива како резултат на сложена интеракција помеѓу генетски предиспозиции, еколошки фактори, начин на живот и диететски навики [1,2,3,4]. Етиологијата не е еднозначна, но во голема мерка се поврзува со прогресивна мутација на епителните клетки на дебелото црево, што доведува до нарушување на клеточната пролиферација, апоптоза и ДНК репарација [5,6,7].

Генетските фактори вклучуваат наследни синдроми како фамилијарна аденоматозна полипоза (familial adenomatous polyposis FAP), која се карактеризира со појава на стотици до илјадници аденоми во дебелото црево и речиси сигурно прогресира во карцином ако не се изврши превентивна ресекција [8,9]. Друг наследен синдром е Lynch синдром (hereditary nonpolyposis colorectal cancer - HNPCC), кој е резултат на мутации во гените за поправка на DNA mismatch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) и значително го зголемува ризикот за колоректален карцином, често пати во проксималниот дел на колонот и кај помлади пациенти [6,10,11].

Диететските фактори играат значајна улога. Исхраната богата со црвено и преработено месо, заситени масти и ниска количина на диететски влакна е поврзана со зголемен ризик од аденокарцином [12,13]. Наспроти тоа, диета богата со овошје, зеленчук и целулоза ја намалува инциденцијата на колоректален карцином преку

поттикнување на здравата микробиота и ферментацијата на влакната во масни киселини со краток синцир, со антикарциногено дејство [14,15].

Начинот на живот исто така влијае на ризикот. Седентарниот начин на живот, дебелината, пушењето и прекумерната консумација на алкохол се поврзани со поголема зачестеност на аденокарцином на дебелото црево [16,17]. Физичката активност помага во регулирање на гастроинтестиналниот транзит, метаболизмот на глукоза и имунолошката функција, што делумно ја објаснува заштитната улога [12,14].

Воспалителните заболувања на дебелото црево, како улцеративен колитис и Кророва болест, го зголемуваат ризикот од карцином, особено ако болеста е долготрајна и опфаќа големи сегменти на цреводо [18,19]. Хроничната воспалителна стимулација и репарацијата на епителот создаваат микросреда погодна за акумулација на мутации, индукција на оксидативен стрес и промена на сигнаните патишта на клеточната пролиферација [6,18].

Комбинацијата на овие фактори создава *повеќестепен пат за развој на аденокарцином*, каде што нормалниот епител прво се трансформира во аденом, а потоа преку акумулација на генетски промени и под влијание на факторите од средината напредува во инвазивен карцином [4,5,6,8]. Разбирањето на етиологијата и ризик-факторите е клучно за превенција, рано откривање и третман на болеста [2,3,11,14].

1.4.2. Патогенеза на колоректален карцином

Аденокарциномот на дебелото црево претставува најчест малиген тумор на гастроинтестиналниот тракт, и најчесто се јавува преку трансформација на аденоматозен полип во инвазивен карцином. Процесот на аденом–карцином трансформација се одвива преку акумулација на генетски мутации кои го нарушуваат клеточниот циклус, апоптозата и сигнализацијата за пролиферација на епителните клетки на дебелото црево (8,9,10).

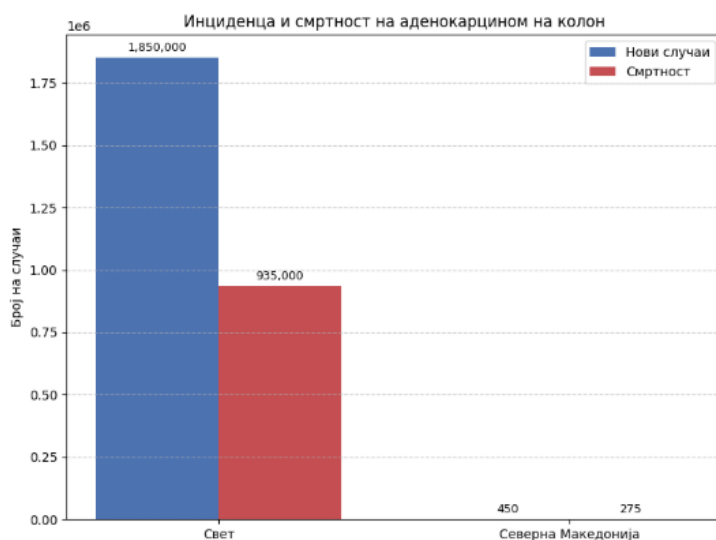
Туморот може да се развие во кој било сегмент на дебелото црево, но најчесто се јавува во сигмоидниот колон и ректумот (16,17). Локацијата влијае на клиничката слика: проксималните тумори честопати предизвикуваат анемија и хронично крвавење, додека дисталните се манифестираат со промена на столицата, тенесми и констипација (16,18).

Клучот за успешен третман е рана дијагноза, правилна хируршка ресекција со целосна лимфаденектомија и мултидисциплинарен пристап кон адјувантната терапија (18,19,22–25).

1.4.3 Глобална инциденција и инциденција во Република Северна Македонија кај аденокарцином на дебелото црево

Според податоците на GLOBOCAN, кој функционира во рамките на International Agency for Research on Cancer при Светската здравствена организација, карциномот на колон е меѓу водечките малигнитети во светот. Глобално, годишно се дијагностицираат приближно 1,1–1,2 милиони нови случаи на карцином на дебело црево. Стапката на инциденција варира во зависност од регионот, со највисоки вредности во развиените земји, што се поврзува со начинот на исхрана, седентарен животен стил, дебелина и стареење на популацијата.

Дијаграм 1. Инциденција и смртност од аденокарцином на дебелото црево глобално во споредба со Северна Македонија

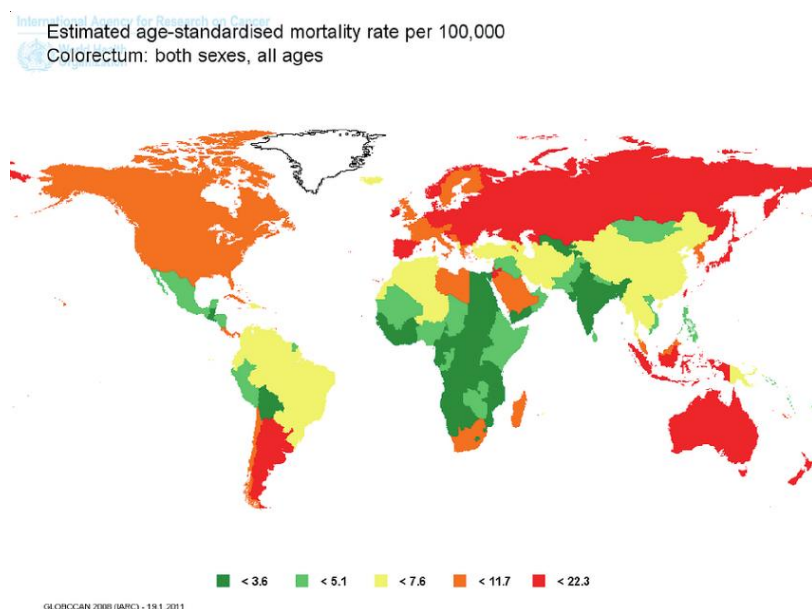


Во однос на смртноста, годишно умираат околу 550.000–600.000 пациенти од аденокарцином на колон на глобално ниво. И покрај напредокот во хируршкиот третман, хемотерапијата и таргетираната терапија, смртноста останува висока, особено поради доцната дијагноза. Петгодишното преживување значително зависи од стадиумот во моментот на откривање – кај раните стадиуми преживувањето е над 85–90%, додека кај пациентите со метастази, стапката е значително пониска.

Трендот на инциденција глобално покажува умерен пораст во земјите во развој, додека во некои високоразвиени држави се забележува стабилизација или благ пад кај постарата популација, благодарение на скрининг-програмите. Сепак, загрижувачки е континуираниот пораст од околу 1–2% годишно кај популацијата под 50 години во повеќе региони во светот. Овој пораст се поврзува со промени во исхраната, микробиомот, метаболичкиот синдром и стилот на живот.

Во Р. Северна Македонија, според проценките базирани на GLOBOCAN и националните онколошки регистри, годишно се дијагностицираат приближно 400–450 нови случаи на аденокарцином на дебело црево. Инциденцијата е во постепен пораст, што делумно се должи на стареењето на населението, но и на подобрената дијагностика. Смртноста изнесува околу 250–300 случаи годишно, што ја прави оваа болест една од водечките причини за смрт од малигни заболувања во земјата.

Стапката на раст на инциденцијата во Р. Северна Македонија следи сличен тренд како и во останатиот дел од Европа, со просечно зголемување од околу 1% годишно во последните години, иако точните проценти варираат зависно од годината и методологијата на регистрирање. Недоволната покриеност со организиран скрининг придонесува за релативно висок процент на дијагноза во подоцнежни стадиуми, што директно влијае на смртноста.



Слика 4. Проценета возрасно-стандардизирана стапка на смртност од колоректален карцином на 100.000 луѓе ширум светот за двата пола и сите возрасти, врз основа на податоците од GLOBOCAN 2008

1.5 Генетска основа за карцином на дебелото црево

1.5.1. Хромозомска нестабилност

Хромозомската нестабилност (CIN) претставува еден од главните молекуларни механизми во патогенезата на карциномот на дебелото црево. Овој процес се однесува на склонноста на клетките да акумулираат структурни и бројчани аномалии на хромозомите, што резултира со анормален број на хромозоми (аневоплоидија), делеции, транслокации и други генетски промени (13–15). CIN ја нарушува нормалната регулација на клеточниот циклус, апоптозата и сигналните патишта кои ја контролираат клеточната пролиферација (14,15).

На молекуларно ниво, CIN се поврзува со мутации или дисфункции во гени кои ја контролираат хромозомската сегрегација, како што се TP53, APC и други регулатори на митотичкиот спиндел, како и со абнормалности во центромерите и кинетохорните протеини (14,15). Овие промени овозможуваат неконтролирана пролиферација на клетките и формирање на аденоматозни лезии кои со текот на времето прогресираат во инвазивен карцином (13–15).

Хромозомската нестабилност е најчестиот патолошки механизам кај спорадичниот карцином на дебело црево, и е тесно поврзана со појава на масивни аденоматозни полипи. Клинички, туморите со CIN се поагресивни и имаат поголема склоност кон лимфогено и хематогено метастазирање (13–15).

CIN се смета за алтернативен молекуларен пат на колоректална карциногенеза во однос на MSI, која претставува друг главен механизам за развој на аденокарцином на дебелото црево. (11,12,28–30). Додека MSI се карактеризира со мутации во гените за поправка на DNA mismatch и често се јавува кај пациенти со наследни синдроми (Lynch синдром), CIN е доминантен механизам кај спорадичните карциноми кои се јавуваат кај постари пациенти (11,12,28–30).

Разбирањето на CIN е важно за прогноза, ризик од рецидив и потенцијални таргетирани терапии, бидејќи туморите со хромозомска нестабилност можат да покажат специфичен одговор на хемотерапија и имаат значајни импликации за персонализираниот пристап во третманот на аденокарцином на дебелото црево (13–15,28–30).

1.5.2 Микросателитска нестабилност (MSI) кај аденокарцином на колон

1.5.2.1. Историја и откритие

Микросателитската нестабилност (microsatellite instability - MSI) е откриена во 1993 година како нов механизам за генетска нестабилност кај аденокарцином на колон [11,12,27]. Истражувањата на Boland и сор. го дефинирале MSI како феномен на промени во должината на кратки повторливи ДНК секвенци, наречени микросателити, поради дефекти во системот за поправка на DNA mismatch (MMR) [11,12,27]. MSI првично беше поврзана со наследените форми на аденокарцином на колон, особено Lynch синдром (HNPCC), а подоцна идентификувана и кај спорадичните тумори како резултат на метилација на MLH1 промоторот [11,12,27].

Што претставува MSI

Микросателитите се кратки повторливи ДНК секвенци, обично со 1–6 базни парови, кои се распоредени низ геномот. Системот за поправка на DNA mismatch (MMR) ја проверува и коригира репликацијата на овие повторливи региони [30]. Кога MMR системот е дефектен (пр. мутации или епигенетска супресија на MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), овие микросателити стануваат нестабилни, што доведува до промени во нивната должина при секоја клеточна делба [31]. Ова ја карактеризира MSI [32].

MSI има клиничко значење, бидејќи MSI-High (MSI-H) туморите имаат специфични морфолошки карактеристики, поголема имунолошка инфилтрација и подобар одговор на имунотерапија (immune checkpoint inhibitors) [33,34]. Поради високата генетска нестабилност, MSI-H туморите често содржат повеќе мутации што резултира со создавање на нови туморни антигени, што ја објаснува зголемената имунолошка реакција. Дополнително, идентификацијата на MSI-H е важна за планирање на индивидуализирана терапија, бидејќи пациентите со MSI-H имаат подобра прогноза во однос на класичните MSS тумори и често се кандидати за таргетирани имунотерапевтски стратегии. Истражувањата покажуваат и дека MSI-H може да служи како маркер за рано откривање на наследни синдроми на колоректален карцином, како Lynch синдром, и за селекција на семејства за генетско советување.

1.5.2.2.2 PCR анализа на микросателити

PCR се користи за директно мерење на должината на микросателитите во туморската ДНК и за споредба со нормалната ДНК од истиот пациент [38]. Принцип: флуоресцентно означени прајмери ги амплифицираат микросателитските региони, а резултатите се анализираат со капиларна електрофореза [39]. Промените во должината на микросателитите ја означуваат нестабилноста и овозможуваат точна класификација на туморот како MSI-High, MSI-Low или Microsatellite Stable (MSS).

Најчесто користени панели за PCR:

- Bethesda panel (5 маркери): BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250 [40],

- Revised Bethesda panel и pentapanel: понекогаш се додаваат дополнителни мономери и димери за подобра детекција [41].

Мономери како BAT25 и BAT26 се високосензитивни и специфични за MSI-H туморите [42]. Дополнително, изборот на панел и комбинацијата на маркери може да влијае на чувствителноста на тестот, а современите препораки ја нагласуваат потребата од интеграција на ИHC и PCR резултатите за што е можно поточна дијагноза.

1.5.2.3 Категоризација на MSI

Според PCR анализата, MSI се класифицира во три основни категории:

- **MSI-High (MSI-H):** ≥ 2 од 5 тестирани микросателити се нестабилни. Овој тип е поврзан со висока генетска нестабилност и обично се поврзува со специфични морфолошки и клинички карактеристики, како што се богата лимфоцитна инфилтрација и подобар одговор на имунотерапија [43].
- **MSI-Low (MSI-L):** 1 од 5 тестирани микросателити е нестабилен. Овој статус покажува низок степен на нестабилност и неговото клиничко значење е помалку истражено, а често се смета дека овие тумори се приближуваат до MSS туморите.
- **Microsatellite stable (MSS):** нема промена во тестираните микросателити. MSS туморите немаат значајна нестабилност во микросателитите и често се

поврзуваат со класични патогени механизми на аденокарцином, како што се мутации во APC, KRAS и TP53 гени.

Категоризацијата на MSI не е само молекуларен параметар, туку има значење за прогнозата, изборот на третман и идентификацијата на пациенти кои може да имаат наследни синдроми, како Lynch синдромот. Комбинацијата на PCR резултатите со ИHC анализата обезбедува целосна слика за MMR статусот на туморот и ја подобрува точноста на дијагнозата.

1.5.2.3.1 Селекција на пациенти за MSI тестирање

Тестирањето за MSI се препорачува кај:

- Сите пациенти со аденокарцином на колон на возраст <70 години. Ова се прави со цел рана идентификација на пациенти кои можат да имаат наследни синдроми и да бидат кандидати за планирање индивидуализирана терапија.
- Пациенти со семејна историја на аденокарцином на колон или ендометријален карцином (Lynch синдром критериуми – Amsterdam/Bethesda). Тестирањето овозможува идентификација на наследни форми на туморот и селекција на семејства за генетско советување.
- Пациенти со тумори во проксималниот колон, со морфологија карактеристична за MSI-H (инфламаторен инфилтрат, Т-лимфоцити). Морфолошките индикатори помагаат за насочување на тестирањето кон оние тумори со поголема веројатност за висок MSI. [44]
- Пациенти каде резултатот влијае на терапијата, особено при планирање на имунотерапија со checkpoint инхибитори. Идентификацијата на MSI-H овозможува селекција на пациенти кои најверојатно ќе реагираат на таргетирана имунотерапија и може да избегнат непотребни токсични третмани.
- Обично се почнува со ИHC за MMR протеините, бидејќи тестот е брз, економичен и ја идентификува специфичната абнормалност. Доколку ИHC резултатот е абнормален, се потврдува со PCR анализа за MSI [45]. Овој двостепен пристап овозможува точна дијагноза, минимизирање на трошоците и оптимизација на

времето за дијагностика. Дополнително, комбинирањето на морфолошки критериуми, ИНС и PCR резултати ја зголемува чувствителноста и специфичноста на тестирањето за MSI, обезбедувајќи прецизна класификација на туморот и помагајќи во одлуките за терапија и генетско советување.

1.5.2.4 Клучни клинички и терапевтски импликации

Прогноза: MSI-H туморите обично имаат подобра прогноза во споредба со MSS туморите, особено во стадиум II и III [46]. Пациентите со MSI-H тумори често покажуваат помала веројатност за рецидив и побавен напредок на болеста, што се поврзува со повисоката имунолошка инфилтрација и создавањето на нови туморни антигени кои ја стимулираат противтуморната имунолошка реакција.

Хемотерапија: MSI-H туморите може да имаат намален одговор на адјувантна 5-FU хемотерапија, но се чувствителни на имунотерапија со PD-1/PD-L1 блокатори [47]. Ова значи дека идентификацијата на MSI статусот има директно влијание врз терапевтските стратегии, овозможувајќи персонализиран третман кој ја максимизира ефикасноста и ја минимизира токсичноста.

Генетско советување: MSI тестирањето ги идентификува пациентите кои понатаму треба да бидат тестирани за Lynch синдромот, со цел превенција на појава на други карциноми, и скрининг на семејството [48]. Ова вклучува генетско советување, рутински скрининг на блиските роднини и можни интервенции за превенција, како редовни колоноскопии и контрола на други поврзани органи.

Важно е да се напомене дека MSI-L има нејасна клиничка улога и често се третира заедно со MSS туморите во терапевтските одлуки [49]. Дополнително, комбинирањето на податоците за MSI статусот со другите молекуларни и клинички показатели овозможува поинформирани одлуки за третман и подобрување на прогнозата на пациентите.

1.6 Стадиум на карциномот на дебелото црево според 8-то издание на AJCC

Одредување на стадиумот на карциномот на дебелото црево е клучно за прогноза, планирање на третман и одредување на адјувантна терапија [54]. Според 8-то издание на American Joint Committee on Cancer (AJCC), стадиумот се определува со системот TNM, кој вклучува три главни параметри: T (локална инвазија на туморот), N (регионални лимфни метастази) и M (далечни метастази).

Стадиум I го опфаќа туморот кој е ограничен на мукозата и потслузничниот слој (T1) или се протега во мускулниот слој (T2), без регионални лимфни метастази (N0) и без далечни метастази (M0).

Стадиум II се однесува на тумори кои се протегаат низ мускулниот слој во серозата или соседните структури (T3 или T4), но без регионални лимфни метастази (N0) и без далечни метастази (M0). Овој стадиум е дополнително поделен на IIA, IIB и IIC според степенот на инвазија: T3N0M0 се класифицира како IIA, T4aN0M0 како IIB и T4bN0M0 како IIC.

Стадиум III се карактеризира со присуство на регионални лимфни метастази (N1 или N2), без далечни метастази (M0). Подгрупите IIIA, IIIB и IIIC се одредуваат според комбинацијата на T и N: IIIA вклучува помали тумори (T1–T2) со N1, IIIB се поголеми тумори (T3–T4a) со N1 или помали тумори со N2a, додека IIIC ги опфаќа најголемите тумори (T4a–T4b) со N2a или N2b.

Стадиум IV се дефинира со присуство на далечни метастази (M1), независно од параметрите T и N. Постојат IVA (една далечна лезија), IVB (повеќе органи или лимфни метастази) и IVC (системско заболување со мултипли далечни метастази).

0	Tis	N0	M0
I	T1-T2		
IIA	T3		
IIB	T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1-T2	N1/N1c	
	T1	N2a	
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	
	T2-T3	N2a	
	T1-T2	N2b	
IIIC	T4a	N2a	
	T3-T4a	N2b	
	T4b	N1-N2	
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB			M1b
IVC			M1c

Source: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Springer International Publishing, 2017.

Слика 6. American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system, 8-мо издание, Springer International Publishing, 2017

Ова одредување на стадиумот овозможува стандардизација при одредување на прогнозата и терапевтските одлуки. Стадиум I и II обично се третираат со хируршка интервенција, со или без адјувантна терапија кај високоризични случаи. Стадиум III бара комбинација од хируршка интервенција и адјувантна хемотерапија, додека стадиум IV често бара мултидисциплинарен пристап со операција, системска хемотерапија и целна терапија или имунотерапија, зависно од молекуларниот профил на туморот.

Правилното одредување на стадиум според AJCC 8-то издание е основа за споредба на резултатите во клиничките студии, проценка на ризик и оптимизација на индивидуалниот третман на пациентите со карцином на дебелото црево.

2. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Карциномот на дебелото црево претставува голем не само здравствен, туку и социоекономски проблем во светот, а исто така и во нашата земја, заради својата зачестеност, мултимодален и долг третман на пациентите, и за жал сè уште висока стапка на морбидитет и морталитет. Сето ова е товар за здравствениот систем. Долгите отсуства од работниот процес на релативно млади и витални луѓе кои стануваат пациенти и треба соодветно да се лекуваат придонесува за оптоварување на системот.

Навремента дијагноза и оптималниот третман се клучни за успешно справување со оваа болест. Откривањето на микросателитската нестабилност и тестирањето на пациенти за MSI не значи само додавање на уште еден молекуларен маркер во палетата на тумор маркери, туку значи откривање на еден посебен тип на карцином на дебелото црево за кој треба и посебен протокол на лекување со оглед на тоа што веќе е докажано дека овој тип на карцином не реагира на класичните протоколи на хемотерапија, туку треба да се третира со имунотерапија.

Одредувањето на стапката на микросателитска нестабилност кај нашите пациенти, во наши услови, оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија, во соработка со Институтот за патологија, ни беше главен мотив за изработка на овој труд. Дополнително, направивме компаративна анализа помеѓу микросателитски стабилни карциноми и микросателитски нестабилни карциноми во однос на клиничките и патолошките карактеристики.

3. ЦЕЛИ

Целите на ова истражување беа:

- детекција на микросателитска нестабилност со полимеразна верижна реакција (PCR) кај пациенти оперирани од карцином на дебелото црево;
- корелација на MSI статусот со клиничките карактеристики (локализација, возраст, пол);
- корелација на MSI статусот со патолошките (TNM) карактеристики (големина на туморот, лимфен статус, метастази, диференцираност на туморот, односно стадиум на болеста);

- компарација на микросателитски нестабилни тумори (MSI) со микросателитски стабилни (MSS) туморите според горенаведените варијабли.

4. ХИПОТЕЗА

Кај пациентите оперирани од карцином на дебелото црево постојат статистички значајни разлики во клиничките и патолошките карактеристики помеѓу микросателитски нестабилните и микросателитски стабилните карциноми.

5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

5.1 Дизајн на студијата

Беше спроведена ретроспективна-проспективна студија на Универзитетската Клиника за Дигестивна Хирургија и на Институтот за патологија, при Медицински Факултет во Скопје. Во студијата беа вклучени пациенти постари од 18 години со дијагностициран аденокарцином на дебелото црево, кои беа оперирани на Клиниката и кои беа тестирани за MSI со PCR на Институтот за патологија во период од 1 јануари 2020 до 31 декември 2024. Испитувањето беше изведено со дадена согласност од стручниот колегиум на Клиниката, со согласност од директорот на Институтот на патологија, и со согласност од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје.

5.2 Примерок на истражувањето

Во студијата беа вклучени 599 пациенти, кои беа дијагностицирани претходно со колоноскопски преглед и биопсија во прилог на аденокарцином на колон. Кај сите пациенти предоперативно беше направена компјутерска томографија. Сите пациенти беа оперирани со суфицитна онколошка хируршка интервенција, комплетна мезоколична екцизија и соодветна лимфатична дисекција. Беше направена лева или десна хемиколектомија во зависност од локализацијата на карциномот. Беа анализирани следниве варијабли: возраст (50 години и помлади, и постари од 50 години), пол, локализација на туморот (десен колон и лев колон), диференцијација на туморот (G1-G3), ресекциона маргина (R), лимфна инвазија (L), васкуларна инвазија (V), големина на туморот (T1-T4), лимфен статус (N0-N3), метастази (Mo, M1), стадиум (I-IV), како и MSI статус (MSI, MSS). Клиничките и патохистолошките наоди кај пациентите кои беа

анализирани, ретроспективно и проспективно беа преземени од историите на пациентите од архивата на Клиниката за дигестивна хирургија, а MSI статусот од базата на податоците од Иститутот за патологија.

5.2.1. Критериуми за вклучување во студијата

- пациенти постари од 18 години,
- пациенти оперирани заради карцином на дебелото црево,
- пациенти тестирани за MSI со полимеразна верижна реакција,
- пациенти кои имаа хистопатолошка верификација според pTNM класификацијата (8 издание од AJCC).

5.2.2. Критериуми за невклучување во студијата

- пациенти со карцином на ректум,
- пациенти со синхрон тумор на дебелото црево,
- пациенти кои претходно примиле неoadјуватна хемотерапија,
- пациенти кои биле итно оперирани заради опструкција или перфорација на малигнутом на дебелото црево.

5.3. Методи на истражувањето

Анализата на примероците беше направена на Институтот за патологија, со стандардна техника за дисекција и обработка на примероци согласно препораките за дисекција и боење на примероците според препораките на Askerman, а типот и градусот на туморот беа одредувани според Класификацијата на колоректалните карциноми издадена од Светската здравствена организација. За локалниот раст и стадиумот на болеста се користеше осмото издание на TNM класификацијата на малигните тумори, издадено од Унијата за интернационална контрола на канцерот од 2017 год.

Одредувањето на статусот на MSI беше направено со RT PCR техника на дијагностичка платформа за квантитативна полимеразна верижна реакција во реално време за автоматизирана масивна паралелна фрагмент анализа (инструмент за реверзна PCR во реално време) со интегриран софтвер за детекција и анализа, валидирана за

приготвени миксови во парафин, а со претходно инсталиран протокол за детекција и интерпретација на мутации за MSI. Притоа, беа користени анализи за пет мононуклеотидни повторувачки микросателитски цели (BAT25, BAT26, NR21, NR22, NR24; NR27; CAT25; MONO27) за MSI во ДНК изолирана од ткиво вклопено во парафин за помалку од 3 часа, со сензитивност од 10 ng/p-ja. Целните полиморфизми и мутации беа детектибилни на флуоросцентен канал FAM, а контролните региони на флуоросцентен канал HEX со лимит на детекција од 0,5 %.

Анализираната ДНК беше добиена со автоматска изолација на геномска ДНК од формалин фиксирани и парафин вклопени примероци на екстрактор за нуклеински киселини InnuPrep C16 touch system.

Примероците од тумор кои покажаа различни алелски врвови од соодветните нормални примероци беа класифицирани како MSI за тој конкретен маркер. MSI-H беа дефинирани кога најмалку два од петте стандардни маркери покажаа нестабилност во ДНК на туморот, а кога немаше откриена нестабилност на туморите се сметаа за микросателитски стабилни (MSS).

Врз основа на MSI статусот пациентите MSI беа поделени во две групи: пациенти кои имаа карцином и покажаа микросателитска нестабилност (MSI група) и пациенти со карцином кои имаа микросателитски стабилна ДНК (MSS група), според резултатите од Easy PGX софтверската анализа на податоците при изведувањето на тестовите.

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk-ов тест беа употребени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, а квантитативните варијабли со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк, во зависноста од тестираната дистрибуција.

За споредување на MSI позитивните и MSI негативните групи во однос на клиничките и патолошки карактеристики изразени како категориjsки варијабли беа користени Chi-square и Fisher's exact тест, додека квантитативните варијабли беа споредувани со Student-ов t-test или Mann-Whitney.

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво од $p < 0,05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

7.1. Вкупна дистрибуција на пациентите според годината на операција

Во студијата беа вклучени 599 испитаници, пациенти со дијагностициран аденокарцином на колонот, оперирани на Универзитетската клиника за дигестивна хирургија во периодот 2020-2024; 233 (38,9%) оперирани во периодот 2020-2021, 225 (37,56) оперирани во периодот 2022-2023, 141 (23,54%) оперирани во 2024 година (табела 1).

Табела 1. Дистрибуција на пациентите по година на операција

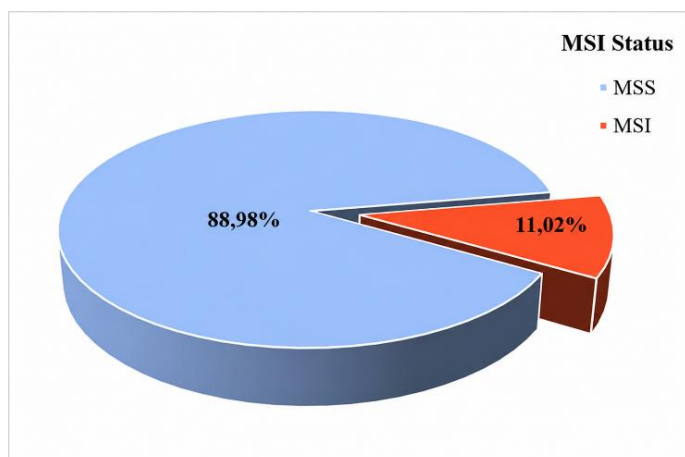
Година на операција	n (%)
2020 – 2021	233 (38,9)
2022 – 2023	225 (37,56)
2024	141 (23,54)

7.1.1 Дистрибуција според MSI статусот

Според MSI статусот, 533 беа микросателитски стабилни карциноми, а 66 беа микросателитски нестабилни карциноми на дебелото црево. Преваленцијата на MSI карциноми во оваа кохорта на пациенти беше 11,02% (табела 2, графикон 1).

Табела 2. Дистрибуција на пациентите во зависност од MSI статусот

MSI статус	n (%)
MSS - микросателитски стабилни	533 (88,98)
MSI - микросателитски нестабилни	66 (11,02)



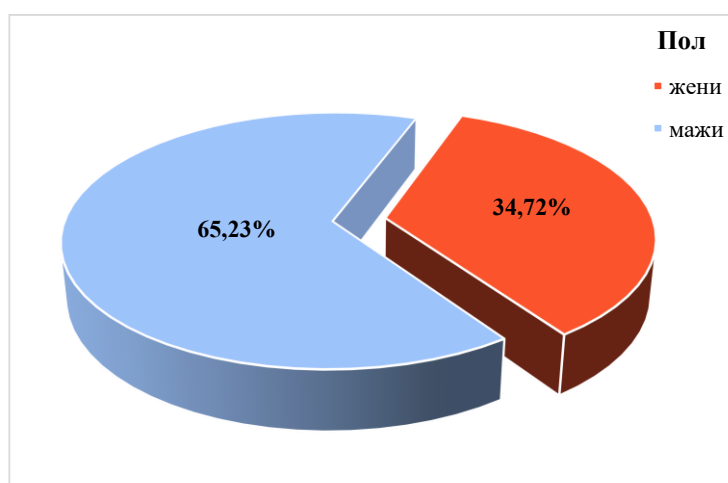
Графикон 1 . Графички приказ на дистрибуција на пациентите според MSI статусот

7.1.2. Вкупна дистрибуција на пациентите според пол, возраст и локализација на туморот

Според пол, доминираа пациенти од машки пол - 391 (65,23%) наспроти 208 (34,72%) пациенти од женски пол (табела 3, графикон 2).

Табела 3. Дистрибуција на пациентите според пол

Пол	n (%)
Жени	208 (34,72)
Мажи	391 (65,23)



Графикон 2. Графички приказ на полова дистрибуција според MSI статусот

Пациентите беа на возраст од 28 до 84 години; просечната возраст беше $64,0 \pm 10,0$ години; 50% од пациентите беа постари од 65 години - median (IQR) = 65 години (табела 4).

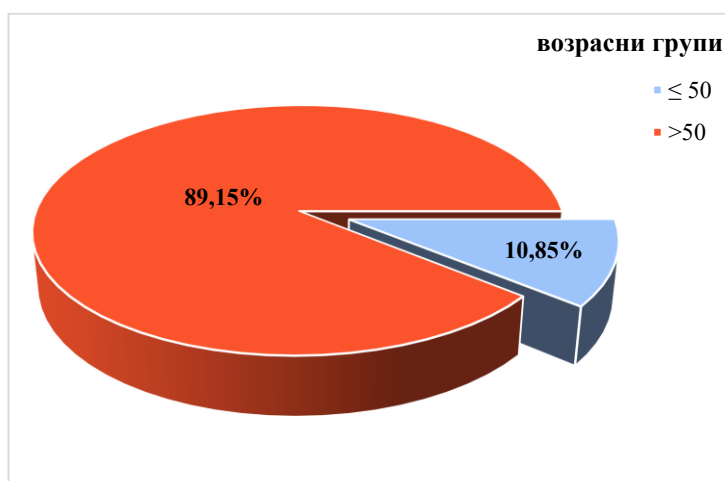
Табела 4. Возраст на пациентите

Возраст (на ден на операција)	n	mean $\pm$ SD	min- max	median (IQR)
	599	$64,0 \pm 10,0$	28 – 84	65 (58 – 71)

Возраста на пациентите ја анализиравме и во две возрасни групи, помлади и постари од 50 години. Доминираа пациенти од повозрасната група, постари од 50 години - 534 (89,15%) (табела 5, графикон 3).

Табела 5. Дистрибуција на пациентите според возрасни групи

Возрасни групи/години	n (%)
≤ 50	65 (10,85)
>50	534 (89,15)

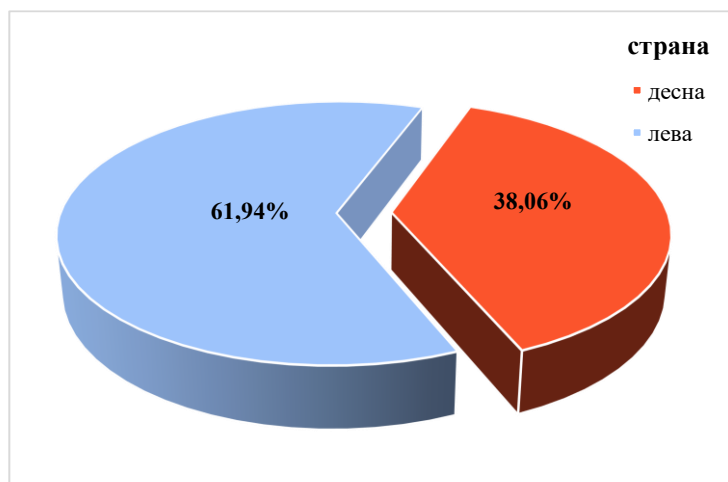


Графикон 3. Графички приказ на возрасна дистрибуција на пациентите според MSI статусот

Карциномите почесто беа локализирани на левата страна од дебелото црево – 371 (61,94%), а десна локализација имаа 228 (38,06%) карциноми (табела 6, графикон 4).

Табела 6. Дистрибуција на пациентите според локализација на карциномот

Страна	n (%)
Десна	228 (38,06)
Лева	371 (61,94)



Графикон 4. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според локализација на карциномот

7.1.3. Вкупна дистрибуција на пациентите според pTNM класификацијата

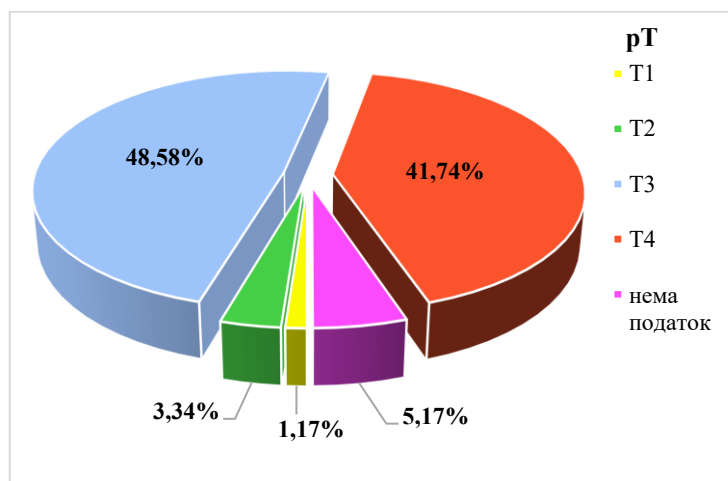
7.1.3.1 Дистрибуција на пациентите според Т карактеристики

Во табелата 7 прикажана е дистрибуцијата на пациентите во однос на големината на туморот, односно Т карактеристики. Пациентите најчесто имаа карцином со Т3 и Т4 карактеристики – 291 (48,58%) и 250 (41,74%), соодветно; 20 (3,34%) пациенти имаа карцином со Т2 карактеристики) 7 (1,17%) беа пациенти со карцином со Т1 карактеристики. (табела 7, графикон 5).

Табела 7. Дистрибуција на пациентите според pT карактеристики

pT	n (%)
T1 - туморот инфилтрира во субмукозата	7 (1,17)
T2 - туморот инфилтрира во muscularis propria	20 (3,34)

T3 - туморот ја преминува muscularis propria и навлегува во субсерозата или неперитонизирано периколично или периректално ткиво	291 (48,58)
T4 - туморот пенетрира до површината на висцералниот перитонеум или директно инфилтрира/е атхерентен до соседни органи или структури	250 (41,74)
нема податок	31 (5,17)



Графикон 5. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според pT карактеристики

7.1.3.2 Дистрибуција на пациентите според N карактеристики

Најголем број од пациентите беа дијагностицирани со N0 карактеристики, односно без метастази во регионалните лимфни јазли – 258 (43,07%), по што следуваа 181 (30,22%) пациенти со N1 карактеристики (со метастази во 1 до 3 регионални лимфни јазли) и 122 (20,67%) пациенти со N2 карактеристики, (со метастази во 4 или повеќе регионални лимфни јазли). Кај 4 (0,67%) пациенти регионалните лимфни јазли не можеа да се проценат (табела 8).

Табела 8. Дистрибуција на пациентите според pN карактеристики

pN – регионални лимфни јазли	n (%)
N0 - нема метастази во регионалните лимфни јазли	258 (43,07)
N1 - метастази во 1 до 3 регионални лимфни јазли.	181 (30,22)

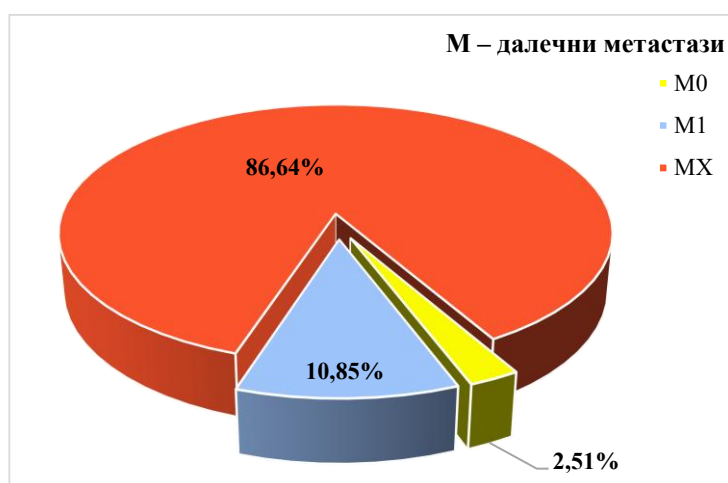
N2 - метастази во 4 или повеќе регионални лимфни јазли	122 (20,67)
NX - регионалните лимфни јазли не можат да се проценат	4 (0,67)
нема податок	34 (5,68)

7.1.3.3. Дистрибуција на пациентите според М статусот

М класификацијата на карциномите покажа далечни метастази кај 65 (10,85%) пациенти, а кај најголем број пациенти – 519 (86,64%) далечни метастази не можеа да се проценат (табела 9, графикон 6).

Табела 9. Дистрибуција на пациентите според рМ статусот

рМ – далечни метастази	n (%)
M0 - нема далечни метастази	15 (2,51)
M1 - присутни се далечни метастази	65 (10,85)
MX - далечни метастази не можат да се проценат	519 (86,64)



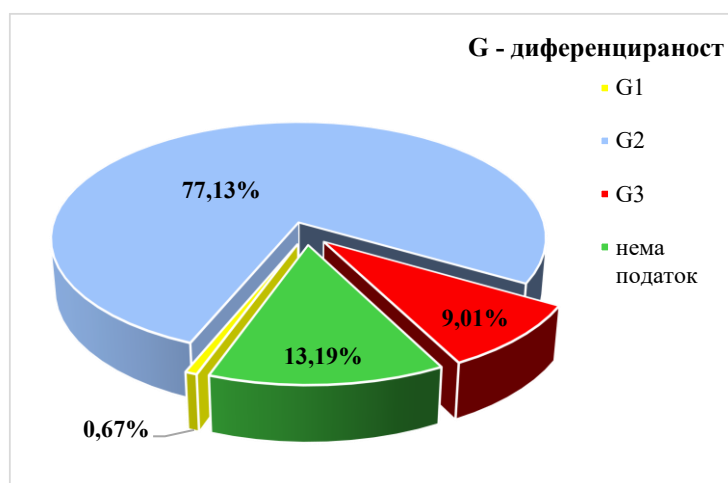
Графикон 6. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според рМ статусот

7.1.3.4. Дистрибуција на пациентите според G статусот (диференцираност на туморот)

Пациентите најчесто имаа средно диференцирани карциноми, G2 статус – 462 (77,13%); лошо диференциран карцином, G3 статус имаа 54 (9,01%) пациенти (табела 10, графикон 7).

Табела 10. Дистрибуција на пациентите според pG статусот

pG – диференцираност	n (%)
G1 - добро диференциран	4 (0,67)
G2 – средно диференциран	462 (77,13)
G3 – лошо диференциран	54 (9,01)
нема податок	79 (13,19)



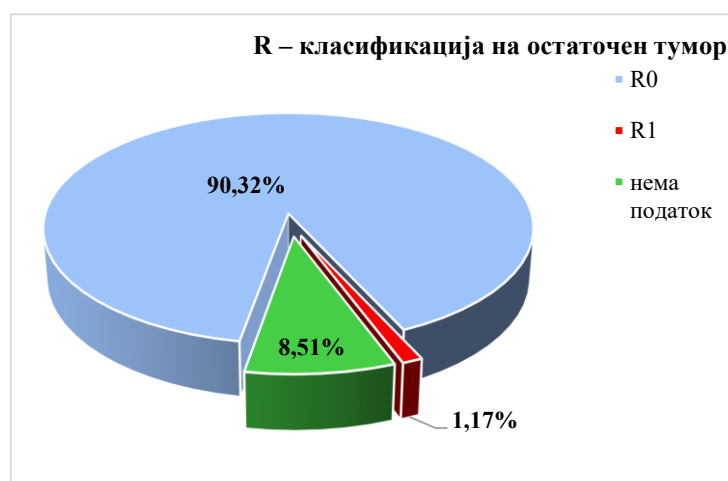
Графикон 7. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според pG статусот

7.1.3.5. Дистрибуција на пациентите според ресекционата маргина (R)

Врз основа на R класификацијата, доминантен беше наодот на карциноми без остаточен тумор (R0) – 541 (90,32%); кај 7 (1,17%) пациенти беше потврдено присуство на микроскопски остаточен тумор, R1 класификација (табела 11, графикон 8).

Табела 11. Дистрибуција на пациентите според pR статус

pR – класификација на остаточен тумор	n (%)
R0 - нема остаточен тумор	541 (90,32)
R1 - микроскопски остаточен тумор	7 (1,17)
нема податок	51 (8,51)



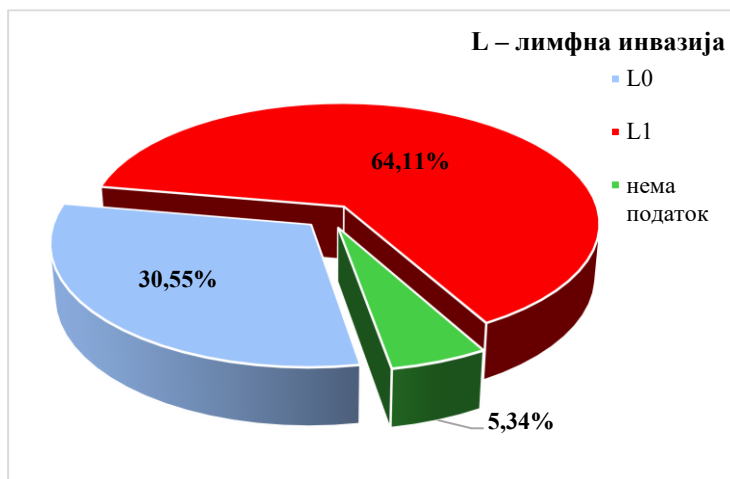
Графикон 8. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според pR статус

7.1.3.6 Дистрибуција на пациентите според лимфната инвазија (L)

Лимфна инвазија, со L1 карактеристики, беше присутна кај 384 (64,11%) пациенти (табела 12, графикон 9).

Табела 12. Дистрибуција на пациентите според pL карактеристики

pL – лимфна инвазија	n (%)
L0 - нема лимфна инвазија	183 (30,55)
L1 – присутна е лимфна инвазија	384 (64,11)
нема податок	32 (5,34)



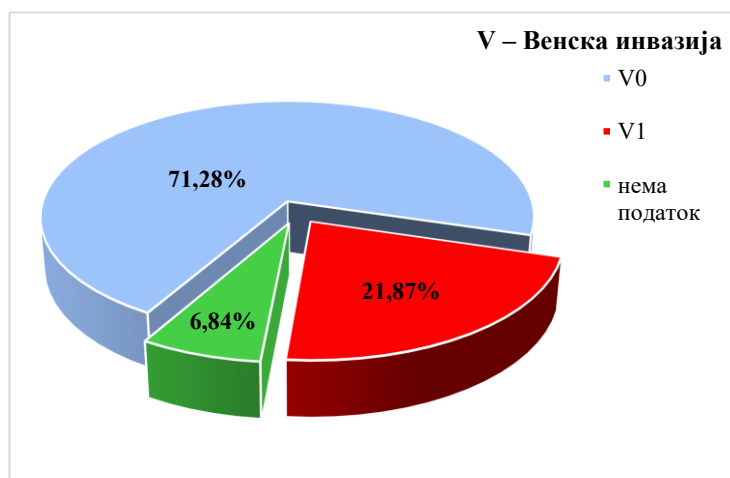
Графикон 9. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според pL карактеристики

7.1.3.7. Дистрибуција на пациентите според васкуларната инвазија (V)

Согласно V класификацијата, кај 427 (71,28%) пациенти немаше венска инвазија, а кај 131 (21,87%) пациенти беше присутна микроскопска венска инвазија (табела 13, графикон 10).

Табела 13. Дистрибуција на пациентите според pV статус

pV – Венска инвазија (патолошка)	n (%)
V0 - нема венска инвазија	427 (71,28)
V1 - присутна е микроскопска венска инвазија	131 (21,87)
нема податок	41 (6,84)

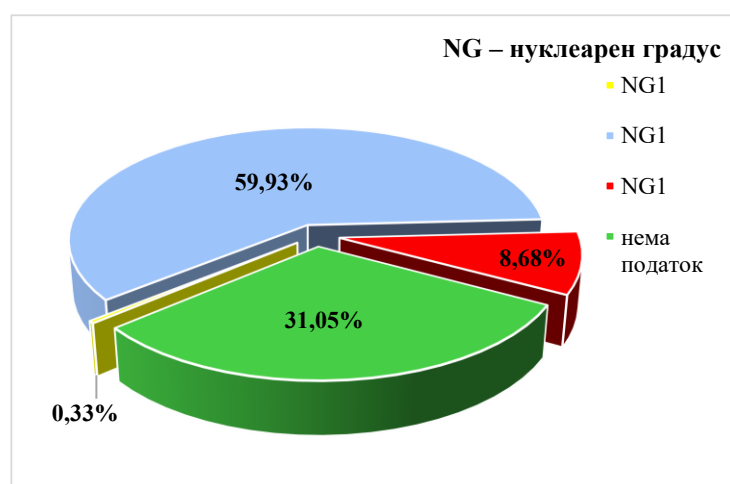


Графикон 10. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според pV статус

Нуклеарниот градус беше добро диференциран кај само 2 (0,33%) пациенти, лошо диференциран кај 359 (59,93%) пациенти, анапластичен кај 52 (8,68%) пациенти (табела 14, графикон 11).

Табела 14. Дистрибуција на пациентите според pNG карактеристики

pNG – нуклеарен градус	n (%)
NG1 - добро диференциран	2 (0,33)
NG2 – лошо диференциран	359 (59,93)
NG3 – анапластичен	52 (8,68)
нема податок	186 (31,05)



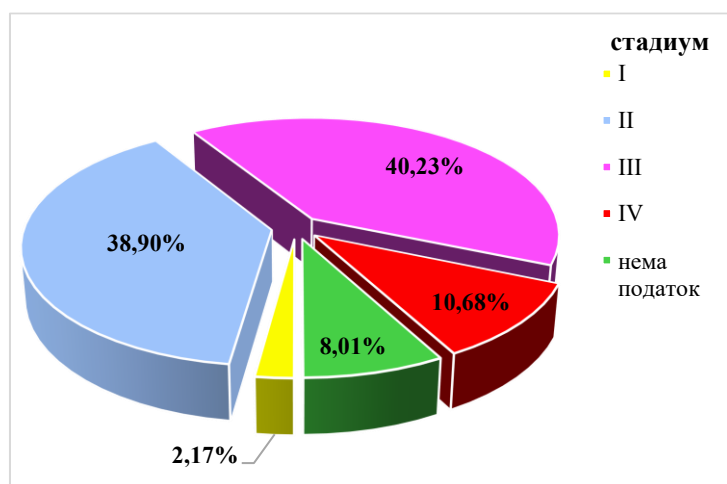
Графикон 11. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според pNG карактеристики

7.1.3.8. Дистрибуција на пациентите според стадиумот на туморот

Согласно TNM класификацијата беше одреден стадиумот на туморот. Во оваа група на пациенти, карциномот на дебелото црево најчесто беше дијагностициран во стадиум III и стадиум II – 241 (40,23%) и 233 (38,9%), соодветно. Карцином во стадиум IV беше откриен кај 64 (10,68%) пациенти, а со најмала зачестеност беа откриени карциноми во стадиум I – 13 (2,17%) пациенти (табела 15, графикон 12).

Табела 15. Дистрибуција на пациентите според TNM стадиум

Стадиум	n (%)
I	13 (2,17)
II	233 (38,9)
III	241 (40,23)
IV	64 (10,68)
нема податок	48 (8,01)



Графикон 12. Графички приказ на дистрибуција на пациентите според TNM стадиум.

7.2. КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА – MSS/MSI КАРЦИНОМИ

7.2.1 Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според пол, возраст и локализација на туморот

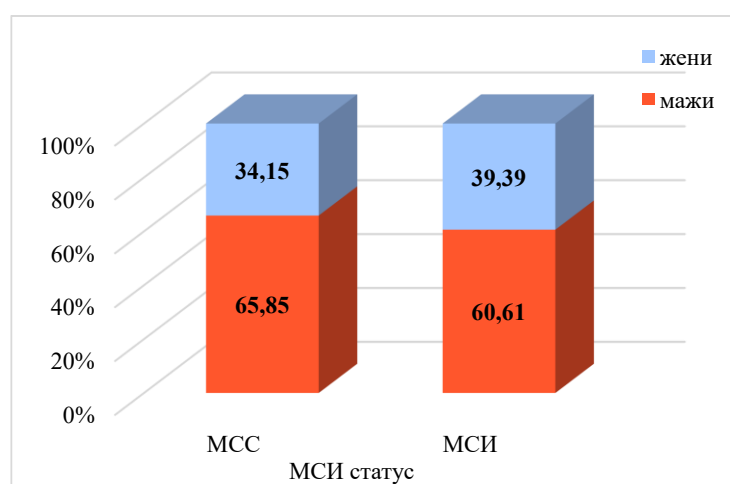
Пациентите со микросателитски стабилни и нестабилни карциноми на дебелото црево беа хомогени во однос на полот, односно статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на женски и машки пациенти помеѓу MSS и MSI групите ($p=0,398$) (табела 16).

Пациенти од машки пол беа доминантно застапени во двете групи, 65,85% во групата микросателитски стабилни и 60,61% во групата микросателитски нестабилни карциноми (табела 16, графикон 13).

Табела 16. Полова дистрибуција во зависност од MSI статусот

Пол	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI n (%)	
Жени	208	182 (34,15)	26 (39,39)	$X^2=0,71$ $p=0,398$
Мажи	391	351 (65,85)	40 (60,61)	
вкупно	599	533	66	

X^2 (Chi-square test)



Графикон 13 . Графички приказ на полова дистрибуција на пациентите според MSI

Микросателитски нестабилните карциноми поретко од микросателитски стабилните карциноми беа потврдени кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево во периодот 2020-21 и 2022-23 (31,82% наспроти 39,77% и 33,33% наспроти 38.09%, соодветно), почесто во последната анализирана 2024 година (34,85% наспроти 22,14%). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на карциноми на дебелото црево во периодите 2020-21, 2022-23 и 2024 година, а во зависност од MSI статусот (табела 17).

Во анализираниот период се забележува намалување на бројот на дијагностицираните пациенти со MSS карцином на дебелото црево за 44,33%, а зголемување на бројот на пациенти со MSI карцином за 9,52%.

Табела 17. Дистрибуција на MSS и MSI пациентите според година на операција

Година на операција	MSI статус			p-level
	N	MSS n (%)	MSI n (%)	
2020 – 2021	233	212 (39,77)	21 (31,82)	X ² =5,24 p=0,069
2022 – 2023	225	203 (38,09)	22 (33,33)	
2024	141	118 (22,14)	23 (34,85)	
вкупно	599	533	66	
% на промена		44,33	9,52	

X²(Chi-square test)

Во групата микросателитски стабилни карциноми, женските и машките пациенти сигнификантно различно биле оперирани од карцином на дебелото црево во периодите 2020-21, 2022-23 и 2024 година (p=0,0037) (табела 18).

Споредбата помеѓу двата пола во поединечните анализирани периоди покажа дека од карцином на дебело црево сигнификантно почесто биле оперирани жени во 2020-21 (48,9% наспроти 35,04%, p=0,0019); сигнификантно почесто биле оперирани мажи во 2024 година (25,36% наспроти 15,93%, p=0,013); несигнификантно почесто биле оперирани мажи во 2022-23 (39,6% наспроти 35,16%, p=0,32) (табела 18).

Табела 18. Полова дистрибуција на MSS пациентите според година на операција

MSS					
Година на операција	Пол			p-level	
	n	жени n (%)	мажи n (%)		
2020 – 2021	212	89 (48,9)	123 (35,04)	X ² =11,2 **p=0,0037	**p=0,0019
2022 – 2023	203	64 (35,16)	139 (39,6)		p=0,32
2024	118	29 (15,93)	89 (25,36)		*p=0,013
вкупно	533	182	351		

X²(Chi-square test)

*sig p<0,05, **sig p<0,01

Во групата микросателитски нестабилни карциноми не беше најдена статистички сигнификантна разлика помеѓу оперирани пациенти од двата пола во периодите 2020-21, 2022-23 и 2024 година ($p=0,72$) (табела 19).

Несигнификантно почесто биле оперирани женски од машки пациенти во 2022-23 (38,46% наспроти 30%); машки пациенти несигнификантно почесто во 2020-21 (35% наспроти 26,92%) и 2024 година (35% наспроти 34,62%) (табела 19).

Табела 19. Полова дистрибуција на MSI пациентите според година на операција

MSI				
Година на операција	Пол			p-level
	n	жени n (%)	мажи n (%)	
2020 – 2021	21	7 (26,92)	14 (35)	$X^2=0,66$ $p=0,72$
2022 – 2023	22	10 (38,46)	12 (30)	
2024	23	9 (34,62)	14 (35)	
вкупно	66	26	40	

X^2 (Chi-square test)

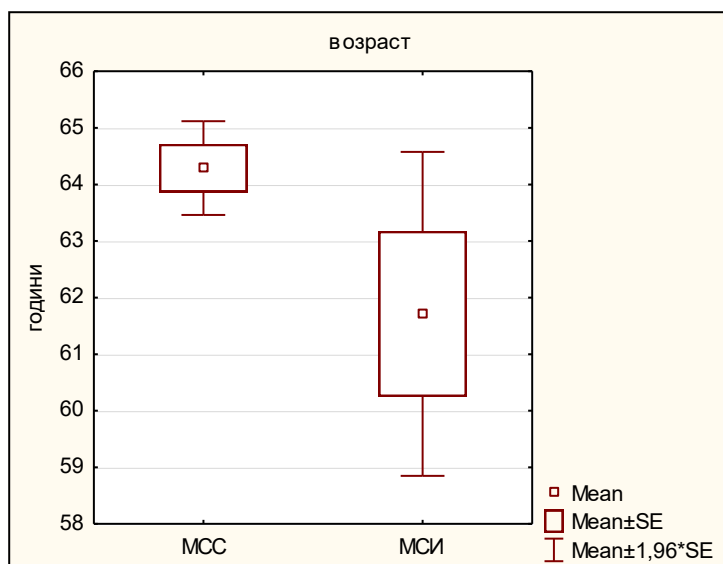
Просечната возраст на MSS пациентите беше $64,3 \pm 9,8$ години, а MSI пациентите беа на просечна возраст од $61,7 \pm 11,9$ години. Разликата од просечни 2,6 години беше статистички сигнификантна, за $p=0,049$. Пациентите со микросателитски нестабилни карциноми беа значајно помлади (табела 20, графикон 14).

Табела 20. Возраст на пациентите во зависност од MSI статусот

MSI статус	Возраст/години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
MSS	533	$64,3 \pm 9,8$	28 – 84	$t=1,97$ $*p=0,049$
MSI	66	$61,7 \pm 11,9$	30 – 82	

t(Student t-test)

*sig $p<0,05$



Графикон 14. Графички приказ на просечна возраст на пациентите според MSI статусот

Возраста на пациентите со микросателитски стабилен и нестабилен карцином на дебелото црево не се разликуваше сигнификантно во зависност од годината на операција ($p=0,17$ и $p=0,93$, соодветно) (табела 21, табела 22)

MSS пациентите оперирани во периодот 2020-21 беа несигнификантно помлади од пациентите оперирани во периодот 2022-23 и во 2024 година ($63,3 \pm 10,2$ наспроти $64,9 \pm 8,9$ наспроти $64,9 \pm 10,2$ години) (табела 21).

MSI пациентите оперирани во периодот 2020-21 беа несигнификантно постари од пациентите оперирани во периодот 2022-23 и во 2024 година ($62,5 \pm 9,0$ наспроти $61,1 \pm 14,4$ наспроти $61,6 \pm 12,0$ години) (табела 22).

Табела 21. Возраст на MSS пациентите во зависност од година на операција

MSS				
Година на операција	Возраст/години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
2020 – 2021	212	$63,3 \pm 10,2$	28 – 82	F=1,8 p=0,17
2022 – 2023	203	$64,9 \pm 8,9$	38 – 83	
2024	118	$64,9 \pm 10,2$	35 – 84	

F (Analysis of Variance)

Табела 22. Возраст на MSI пациентите во зависност од година на операција

MSI				
Година на операција	Возраст/години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
2020 – 2021	21	62,5 $\pm$ 9,0	48 – 79	F=0,07 p=0,93
2022 – 2023	22	61,1 $\pm$ 14,4	30 – 82	
2024	23	61,6 $\pm$ 12,0	43 – 79	

F (Analysis of Variance)

Дистрибуцијата на пациенти помлади и постари од 50 години помеѓу MSS и MSI групите беше статистички сигнификантна ($p=0,0041$) (табела 23).

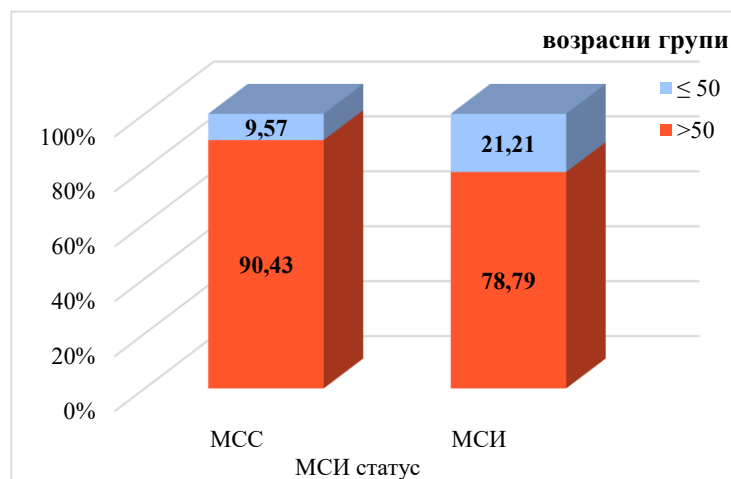
Имаше значително поголем процент пациенти со микросателитски нестабилни карциноми од пациенти со микросателитски стабилни карциноми на возраст од 50 години и помлади (21,21% наспроти 9,57%). Постари од 50 години беа 78,79% од MSI и 90,43% од MSS пациентите (табела 23, графикон 15).

Табела 23. Возрасна дистрибуција на пациентите во зависност од MSI статусот

Возрасни групи години	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI (%)	
≤ 50	65	51 (9,57)	14 (21,21)	$X^2=8,23$ ** $p=0,0041$
>50	534	482 (90,43)	52 (78,79)	
вкупно	599	533	66	

X^2 (Chi-square test)

**sig $p<0,01$



Графикон 15. Графички приказ на возрасна дистрибуција на пациентите според MSI статусот

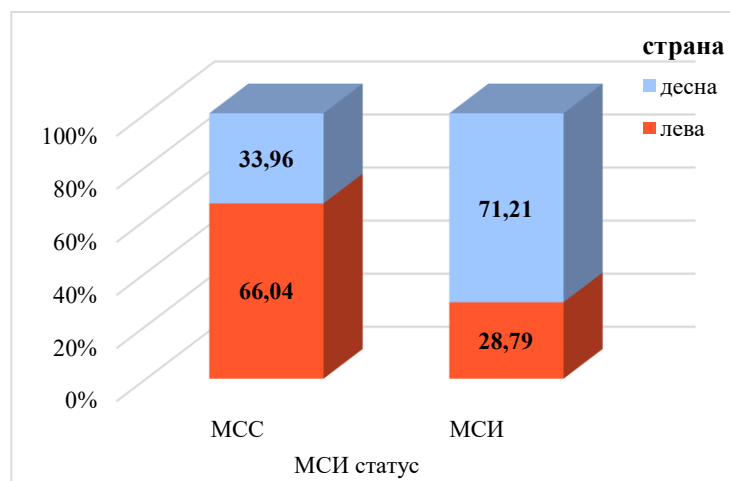
Локализацијата на карциномот во десен или лев колон сигнификантно се разликуваше во зависност од MSI статусот ($p < 0,0001$) (табела 24).

MSI карциномите сигнификантно почесто беа дијагностицирани во десниот колон (71,21% наспроти 33,96%), а сигнификантно поретко во левиот колон (28,79% наспроти 66,04%) (табела 24, графикон 16).

Табела 24. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според локализација на карциномот

Страна	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI n (%)	
десна	228	181 (33,96)	47 (71,21)	$X^2=34,6$ *** $p < 0,0001$
лева	371	352 (66,04)	19 (28,79)	
вкупно	599	533	66	

X^2 (Chi-square test)



Графикон 16. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според локализација на карциномот

7.2.2. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според големината на туморот

T карактеристиките на MSS и MSI карциномите беа сигнификантно различни ($p=0,041$) (табела 25).

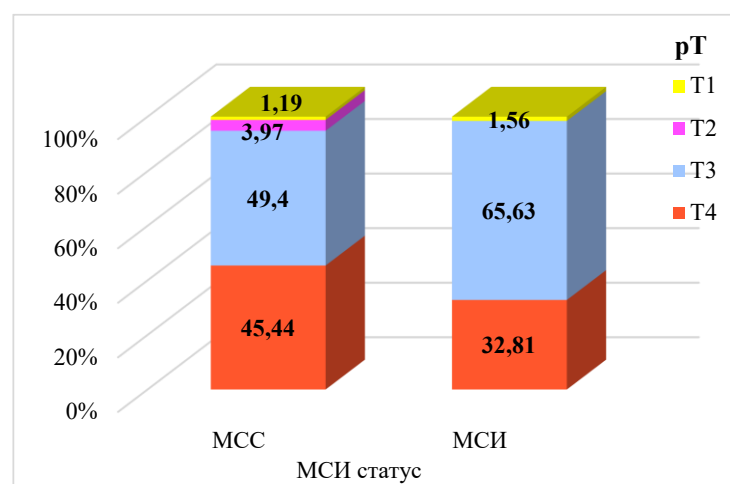
Пациенти со карцином со T1 карактеристики беа слично застапени во MSS и MSI групите (1,19% наспроти 1,56%, $p=0.8$); со T2 карактеристики беа дијагностицирани

само MSS карциноми (3,97%), но сепак разликата помеѓу пациентите од двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0,1$). MSI пациентите сигнификантно почесто од MSS пациентите имаа карцином со T3 карактеристики (65,63% наспроти 49,4%, $p=0,014$); карцином со T4 карактеристики почесто имаа MSS пациентите (45,44% наспроти 32,81%), со гранична статистичка сигнификантност ($p=0,055$) (табела 25, графикон 17).

Табела 25. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pT карактеристики

pT	MSI статус			p-level	difference test
	n	MSS n (%)	MSI n (%)		
T1	7	6 (1,19)	1 (1,56)	Fisher's exact * $p=0,041$	$p=0,8$
T2	20	20 (3,97)	0		$p=0,1$
T3	291	249 (49,4)	42 (65,63)		* $p=0,014$
T4	250	229 (45,44)	21 (32,81)		$p=0,055$
Вкупно	568	504	64		

*sig $p<0,05$



Графикон 17. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pT карактеристики

7.2.3. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според лимфен статус на туморот

MSS и MSI пациентите сигнификантно се разликуваа во однос на N класификацијата ($p < 0,0001$) (табела 26).

Пациентите со микросателитски нестабилен карцином сигнификантно почесто немаа метастази во регионалните лимфни јазли (71,43% наспроти 42,43%, $p < 0,0001$); пациентите со микросателитски стабилен карцином сигнификантно почесто имаа метастази во 1 до 3, и во 4 и повеќе регионални лимфни јазли (33,47% наспроти 20,63%, $p = 0,0395$; и 23,31% наспроти 7,94%, $p = 0,005$, соодветно).

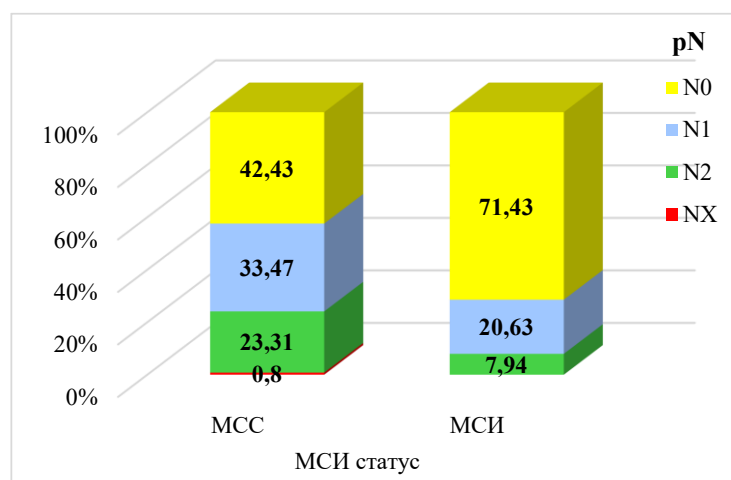
Кај 4 (0,8%) MSS пациенти регионалните лимфни јазли не можеа да се проценат (табела 26, графикон 18).

Табела 26. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pN карактеристики

pN	MSI статус			p-level	difference test
	n	MSS n (%)	MSI n (%)		
N0	258	213 (42,43)	45 (71,43)	$X^2=19,8$ *** $p=0,000186$	$p < 0,0001$
N1	181	168 (33,47)	13 (20,63)		* $p=0,0395$
N2	122	117 (23,31)	5 (7,94)		** $p=0,005$
NX	4	4 (0,8)	0		$p=0,48$
Вкупно	565	502	63		

X^2 (Chi-square test)

*sig $p < 0,05$, **sig $p < 0,01$, ***sig $p < 0,0001$



Графикон 18. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pN карактеристики

7.2.4. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според присуството на метастази на туморот

М класификацијата на пациентите, односно М статусот на карциномите сигнификантно се разликуваше во зависност од MSI статусот ($p=0,0003$) (табела 27).

Споредбата на поединечните категории од М класификацијата помеѓу двете групи покажа сигнификантно почеста застапеност на MSI пациентите без далечни метастази (9,09% наспроти 1,69%, $p=0,0003$), и сигнификантно почеста застапеност на MSS пациентите со присутни далечни метастази (11,44% наспроти 6,06%, $p<0,0001$) (табела 27, слика 20).

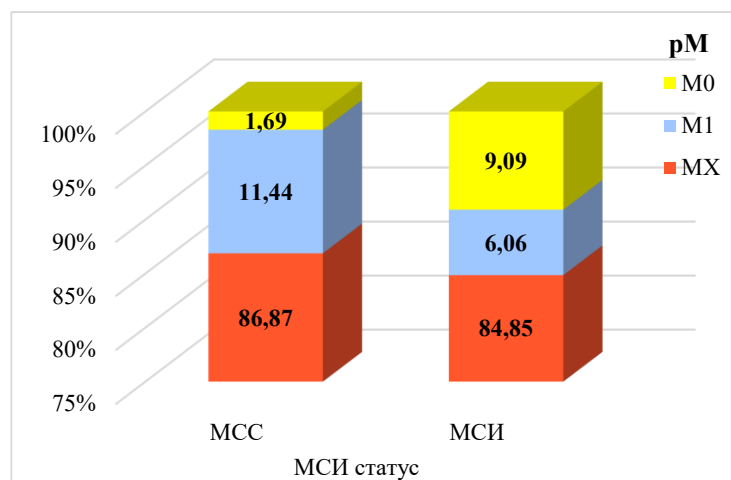
Во двете групи доминираа пациенти со слична застапеност кај кои далечни метастази не можеа да се проценат (86,87% наспроти 84,85%, соодветно MSS и MSI, $p=0,65$) (табела 27, графикон 19).

Табела 27. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според рМ статусот

рМ	MSI статус			p-level	difference test
	n	MSS n (%)	MSI n (%)		
M0	15	9 (1,69)	6 (9,09)	$X^2=14,45$	*** $p=0,0003$
M1	65	61 (11,44)	4 (6,06)	*** $p=0,00073$	$p<0,000$
MX	519	463 (86,87)	56 (84,85)		$p=0,65$
вкупно	599	533	66		

X^2 (Chi-square test)

***sig $p<0,0001$



Графикон 19. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според рМ статусот

7.2.5. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според степенот на диференцијација на туморот

Степенот на диференцијација на карциномите не зависеше сигнификантно од MSI статусот ($p=0,68$) (табела 28).

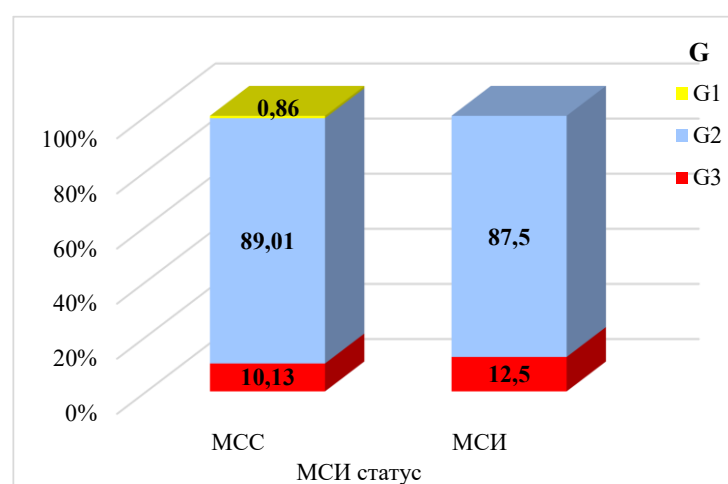
G2 статусот, односно средно диференцирани тумори беа најчесто застапени во групите пациенти со микросталитски нестабилни и стабилни карциноми (89,01% наспроти 87,5%) (табела 28, графикон 20).

Добро диференциран карцином имаа 0,86% од MSS пациентите, лошо диференциран карцином имаа 10,13% од MSS и 12,5% од MSI пациентите (табела 28, графикон 20).

Табела 28. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pG статусот

pG	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI n (%)	
G1	4	4 (0,86)	0	$X^2=0,77$ $p=0,68$
G2	462	413 (89,01)	49 (87,5)	
G3	54	47 (10,13)	7 (12,5)	
вкупно	520	464	56	

X^2 (Chi-square test)



Графикон 20. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pG статусот

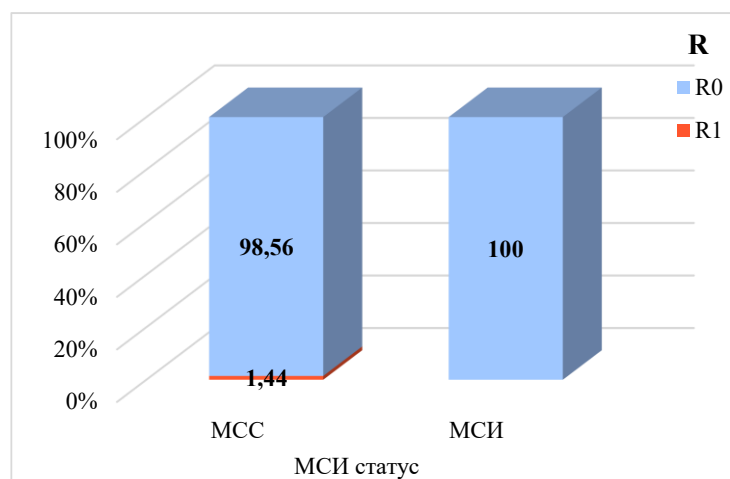
7.2.6. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според ресекционата маргина, лимфатична, васкуларна инвазија и нуклеарен градус

Согласно R класификацијата, макроскопски остаточен тумор имаа само пациентите со микросателитски нестабилен карцином (1,44%) (табела 29, графикон 21).

Табела 29. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pR статусот

pR	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI n (%)	
R0	541	479 (98,56)	62 (100)	Yates $X^2=0,12$ $p=0,726$
R1	7	7 (1,44)	0	
вкупно	548	486	62	

X^2 (Chi-square test)



Графикон 21. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pR статусот

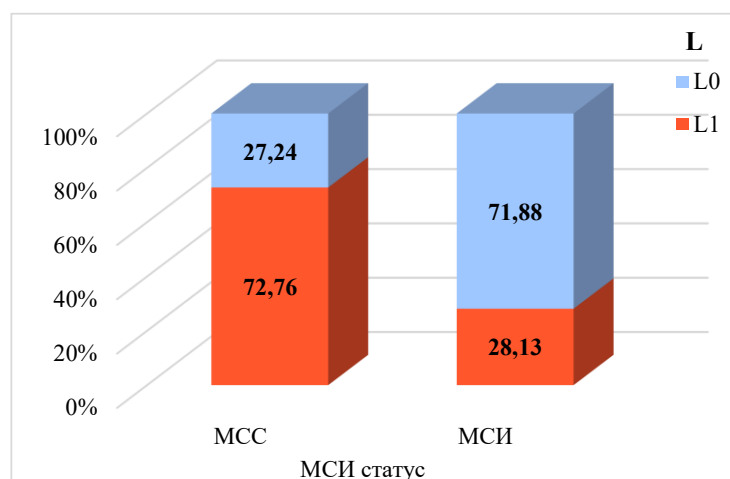
MSS и MSI пациентите сигнификантно се разликуваа во однос на L класификацијата на туморот ($p<0,0001$) (табела 30).

Лимфна инвазија значајно почесто беше регистрирана кај пациентите со микросателитски нестабилен карцином (72,76% наспроти 28,13%) (табела 30, графикон 22).

Табела 30. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pL карактеристики

pL	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI n (%)	
L0	183	137 (27,24)	46 (71,88)	X ² =51,8 p<0,0001
L1	384	366 (72,76)	18 (28,13)	
вкупно	567	503	64	

X²(Chi-square test)



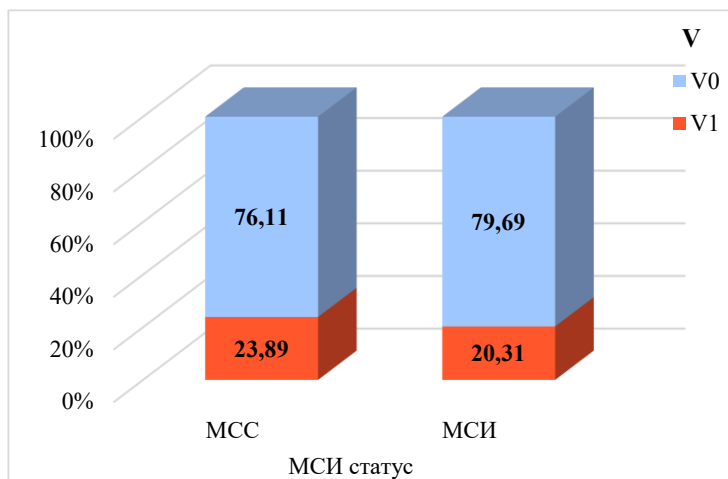
Графикон 22. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pL карактеристики

Венска инвазија беше присутна кај 23,89% од MSS пациентите и кај 20,31% од MSI пациентите, без статистичка сигнификантна разлика помеѓу двете групи (p=0,53) (табела 31, графикон 23).

Табела 31. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pV статусот

pV	MSI статус			p-level
	N	MSS n (%)	MSI n (%)	
V0	427	376 (76,11)	51 (79,69)	X ² =0,4 p=0,53
V1	131	118 (23,89)	13 (20,31)	
вкупно	558	494	64	

X²(Chi-square test)

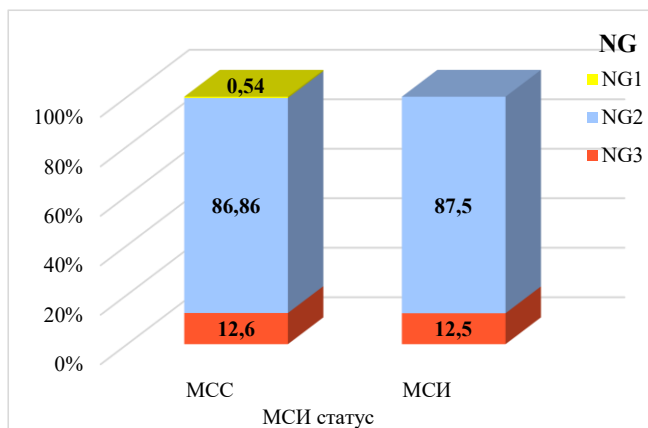


Графикон 23. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pV статусот

Пациентите со карцином во NG1 статус, односно со добро диференциран нуклеарен градус беа застапени само во MSS групата (0,54); во NG2 и NG3 статус, односно карциноми со средно и лошо диференциран нуклеарен градус беа слично застапени во MSS и MSI групите (86,86% наспроти 87,5% и 12,6% наспроти 12,5%) (табела 32, графикон 24).

Табела 32. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pNG статусот

pNG	MSI статус			p-level
	n	MSS n (%)	MSI n (%)	
NG1	2	2 (0,54)	0	Fisher's exact p=1,0
NG2	359	324 (86,86)	35 (87,5)	
NG3	52	47 (12,6)	5 (12,5)	
вкупно	413	373	40	



Графикон 24. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациенти според pNG статус

7.2.7. Компаративна анализа на пациентите со MSI/MSS според стадиумот на болеста

MSS и MSI пациентите имаа карцином на дебелото црево во сигнификантно различен стадиум ($p=0,0001$) (табела 33).

Споредбата на поединечните стадиуми помеѓу двете групи покажа слична застапеност на стадиум I кај MSS и MSI пациентите (2,45% наспроти 1,61%, $p=0,68$); сигнификантно почеста застапеност на стадиум II кај MSI пациентите (69,35% наспроти 38,85%, $p<0,0001$); сигнификантно почеста застапеност на стадиум III кај MSS пациентите (46,42% наспроти 22,58%, $p=0,0004$), и сигнификантно почеста застапеност на стадиум IV кај MSS пациентите (12,27% наспроти 6,45%, $p=0,18$) (табела 33, графикон 25).

Карциномот кај пациентите со микросателитски нестабилен карцином значајно почесто беше дијагностициран во стадиум II, а кај пациентите со микросателитски нестабилен карцином значајно почесто во стадиум III (табела 33).

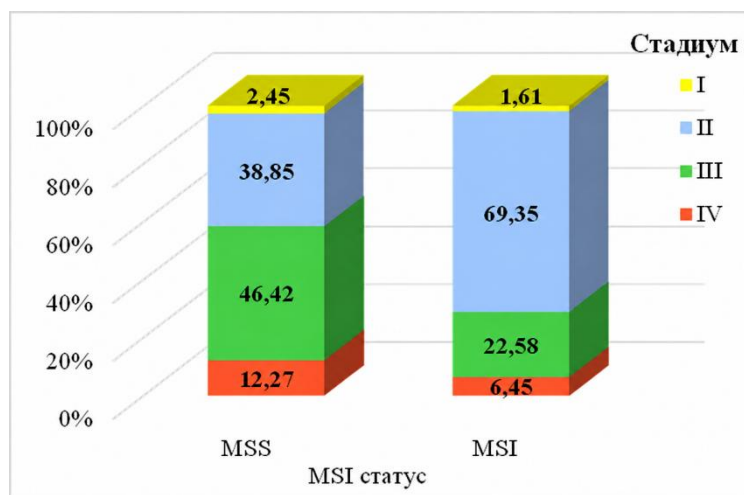
Табела 33. Дистрибуција на MSS и MSI пациенти според TNM стадиум

Стадиум	MSI статус			p-level	difference test
	n	MSS n (%)	MSI n (%)		
I	13	12 (2,45)	1 (1,61)	$X^2=21,02$	$p=0,68$

II	233	190 (38,85)	43 (69,35)	***p=0,0001	p<0,0001
III	241	227 (46,42)	14 (22,58)		***p=0,0004
IV	64	60 (12,27)	4 (6,45)		p=0,18
ВКУПНО	551	489	62		

χ^2 (Chi-square test)

***sig <0,0001



Графикон 25. Графички приказ на дистрибуција на MSS и MSI пациентите според TNM стадиум

Микросателитските стабилни карциноми во периодот 2020-21 почесто беа дијагностицирани во стадиум I во однос на другите стадиуми (50% наспроти 35,79% наспроти 36,56% наспроти 35%); во периодот 2022-23 почесто беа дијагностицирани во стадиум II во однос на стадиум I, III и IV (43,16% наспроти 33,33% наспроти 37% наспроти 41,67%); во 2024 година почесто беа дијагностицирани во стадиум III во однос на стадиум I, II и IV (26,43% наспроти 16,67% наспроти 21,05% наспроти 23,33%) (табела 34).

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во MSS карциноми на дебелото црево во зависност од годината на операција ($p=0,76$) (табела 34).

Табела 34. Дистрибуција на TNM стадиумот кај MSS пациентите според година на операција

MSS					
Година на операција	Стадиум				
	n	I	II	III	IV
2020 – 2021	178	6 (50)	68 (35,79)	83 (36,56)	21 (35)
2022 – 2023	195	4 (33,33)	82 (43,16)	84 (37)	25 (41,67)
2024	116	2 (16,67)	40 (21,05)	60 (26,43)	14 (23,33)
вкупно	489	12	190	227	60

Pearson Chi-square: 3,35 p=0,76

Еден пациент со MSI карцином во стадиум I беше дијагностициран во периодот 2020-21; во овој период беа дијагностицирани 30,23% карциноми во стадиум II и 35,71% во стадиум III. Во периодот 2022-23 беа дијагностицирани 39,53% од MSI карциноми во стадиум II и 21,43% во стадиум III; во 2024 беа дијагностицирани 30,23% од MSI карциноми во II, а 42,86% во стадиум III и сите 4 карциноми во стадиум IV (табела 35).

Овие опишани разлики во стадиумот на MSI карциномите на дебелото црево во зависност од годината на операција не беа доволни за да се потврдат и статистички како сигнификантни (p=0,095) (табела 35).

Табела 35. Дистрибуција на TNM стадиумот кај MSI пациентите според година на операција

MSI					
Година на операција	Стадиум				
	n	I	II	III	IV
2020 – 2021	19	1 (100)	13 (30,23)	5 (35,71)	0
2022 – 2023	20	0	17 (39,53)	3 (21,43)	0
2024	23	0	13 (30,23)	6 (42,86)	4 (100)
вкупно	62	1	43	14	4

Fisher's exact p=0,95

7.3. MSI ГРУПА

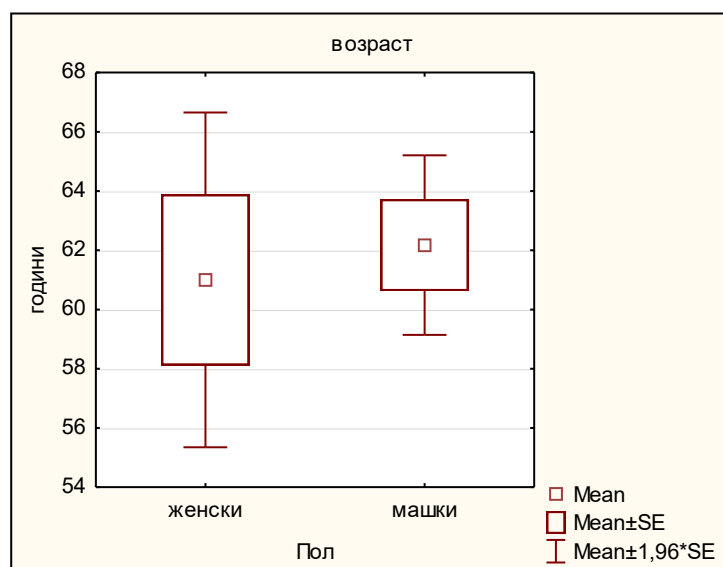
7.3.1. КАРАКТЕРИСТИКИ НА MSI КАРЦИНОМИ СПОРЕД ПОЛ

Возраста на пациентите со микросателитски нестабилен карцином не се разликуваше сигнификантно во зависност од нивниот пол ($p=0,7$). Просечната возраст на женските MSI пациенти беше $61,0 \pm 14,7$ години, а машките пациенти од оваа група беа на просечна возраст од $62,17 \pm 9,8$ години (табела 36, графикон 26).

Табела 36. Возраст на MSI пациентите според пол

MSI				
Пол	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
жени	26	$61,0 \pm 14,7$	30 – 79	$t=0,4$ $p=0,7$
мажи	40	$62,17 \pm 9,8$	43 – 82	

t (Student t-test)



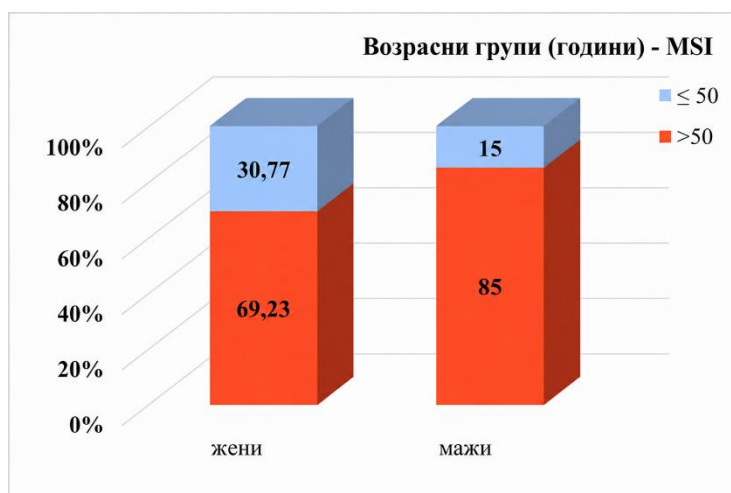
Графикон 26. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според пол

Несигнификантно поголем процент пациенти од женски пол од MSI групата беа на возраст од 50 години и помлади (30,77% наспроти 15%), а несигнификантно помал процент постари од 50 години (69,23% наспроти 85%), $p=0,126$ (табела 37, графикон 27).

Табела 37. Полова дистрибуција на MSI пациентите според возрасни групи

MSI				
Возрасни групи години	Пол			p-level
	n	жени n (%)	мажи n (%)	
≤ 50	14	8 (30,77)	6 (15)	$X^2=2,34$ p=0,126
>50	52	18 (69,23)	34 (85)	
вкупно	66	26	40	

X^2 (Chi-square test)



Графикон 27. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според возрасни групи

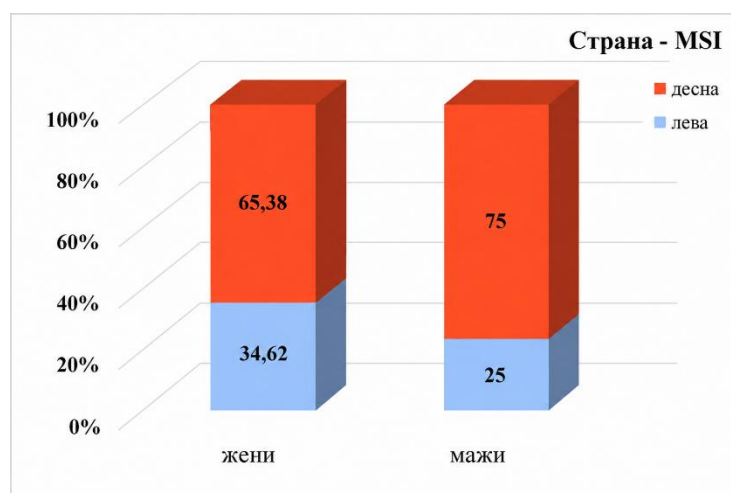
Локализацијата на микросателитските нестабилни карциноми не зависеше сигнификантно од полот на пациентите ($p=0,5$) (табела 38).

Карциномот беше локализиран во десниот колон кај 65,38% од жените и кај 75% од мажите, а во левиот колон кај 34,62% од жените и 25% од мажите (табела 38, графикон 28).

Табела 38. Полова дистрибуција на MSI пациентите според локализација

MSI				
Страна	Пол			p-level
	N	жени n (%)	мажи n (%)	
Десна	47	17 (65,38)	30 (75)	$X^2=0,7$ p=0,5
Лева	19	9 (34,62)	10 (25)	
Вкупно	66	26	40	

X^2 (Chi-square test)



Графикон 28. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според локализација на карциномот

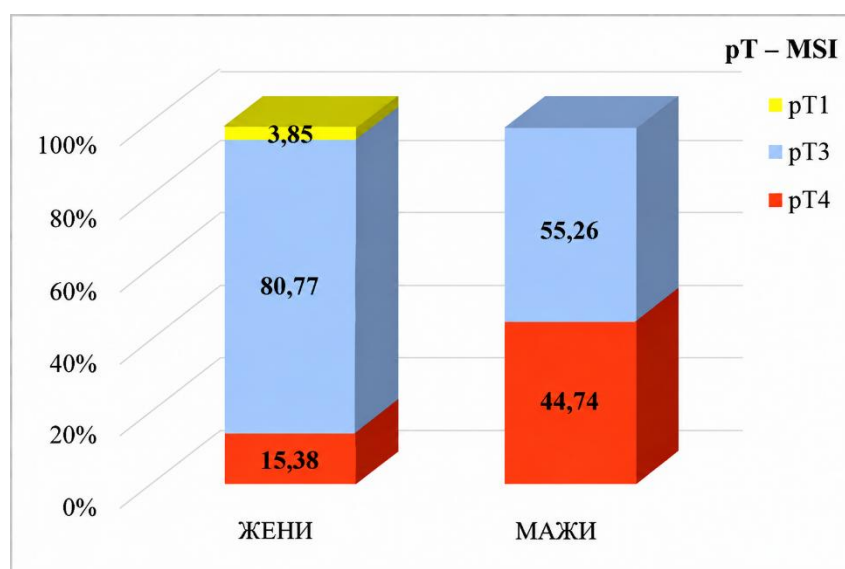
T карактеристики на MSI карциномите беа сигнификантно различни помеѓу женските и машки пациенти ($p=0,02$) (табела 39).

Споредбата на одделните T категории помеѓу пациентите од двата пола покажа сигнификантно почесто дијагностицирање на MSI карциноми со T3 карактеристики кај жените (80,77% наспроти 55,26%, $p=0,035$), и сигнификантно почесто дијагностицирање на MSI карциноми со T4 карактеристики кај мажите (44,74% наспроти 15,38%, $p=0,014$) (табела 39, графикон 29).

Табела 39. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pT карактеристики

MSI					
pT	Пол			p-level	difference test
	n	жени n (%)	мажи n (%)		
pT1	1	1 (3,85)	0	Fisher's exact *p=0,02	p=0,223
pT3	42	21 (80,77)	21 (55,26)		*p=0,035
pT4	21	4 (15,38)	17 (44,74)		*p=0,014
Вкупно	64	26	38		

*sig. $p < 0,05$



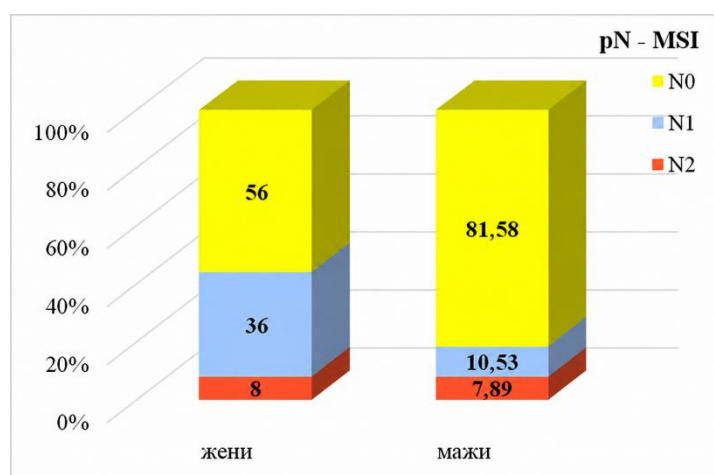
Графикон 29. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pT карактеристики

Постоеше сигнификантна разлика помеѓу женските и машки MSI пациенти во однос на N карактеристики ($p=0,039$); машките пациенти сигнификантно почесто од женските немаа метастази во регионалните лимфни јазли (81,58% наспроти 56%, $p=0,028$); женските пациенти сигнификантно почесто од машките имаа метастази во 1 до 3 регионални лимфни јазли (36% наспроти 10,53%, $p=0,0145$). Застапеноста на N2 карактеристики, односно метастази во 4 и повеќе регионални лимфни јазли кај женските и машки MSI пациенти беше слична (8% наспроти 7,89%, $p=0,99$) (табела 40, графикон 30).

Табела 40. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pN карактеристики

MSI					
pN	Пол			p-level	difference test
	n	жени n (%)	мажи n (%)		
N0	45	14 (56)	31 (81,58)	Fisher's exact *p=0,039	*p=0,028
N1	13	9 (36)	4 (10,53)		*p=0,0145
N2	5	2 (8)	3 (7,89)		p=0,99
вкупно	63	25	38		

*sig p<0,05



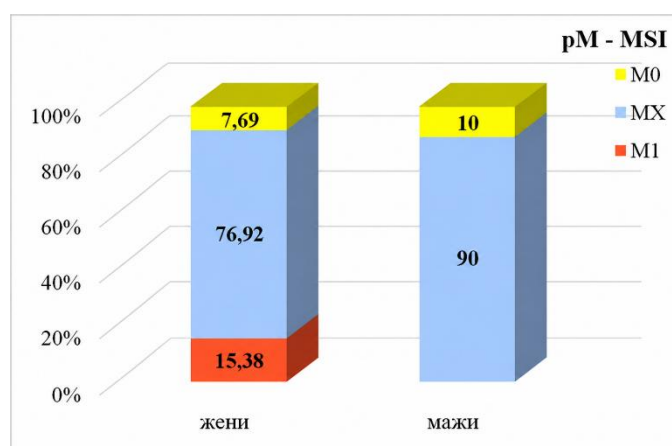
Графикон 30. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pN карактеристики

Постоеше сигнификанта разлика помеѓу женските и машки пациенти со микросателитски нестабилен карцином во однос на M класификацијата (p=0,035). Во однос на M категориите, статистичка сигнификантна разлика се потврди во M1 категоријата (p=0,01), а далечни метастази беа детектирани само кај MSI пациентите од женски пол (15,38%) (табела 41, графикон 31).

Табела 41. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pM статус

MSI					
pM	Пол			p-level	difference test
	n	жени n (%)	мажи n (%)		
M0	6	2 (7,69)	4 (10)	Fisher's exact *p=0,035	p=0,75
M1	4	4 (15,38)	0		*p=0,01
MX	56	20 (76,92)	36 (90)		p=0,084
вкупно	66	26	40		

*sig p<0,05

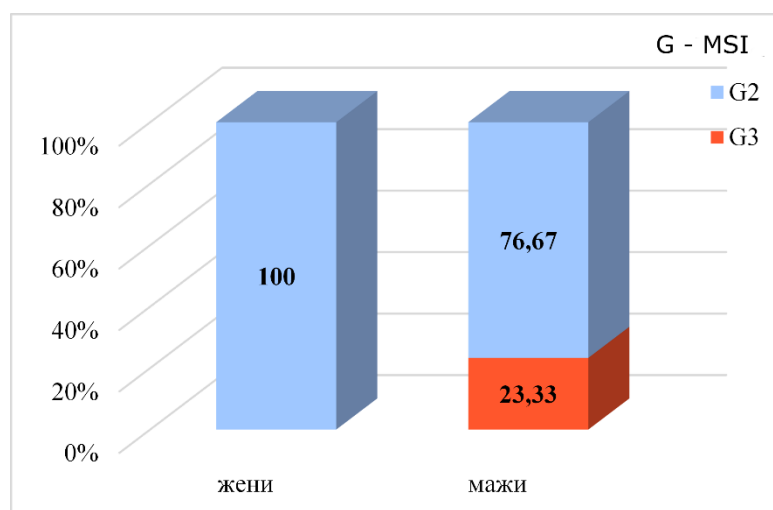


Графикон 31. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pM статус

Степенот на диференцијација на MSI карциномите сигнификантно се разликуваше во зависност од полот на пациентите ($p=0,012$). Сите жени со MSI карцином и 76,67% од мажите имаа G2 карактеристики, односно имаа средно диференциран карцином; G3 карактеристики, односно лошо диференциран карцином имаа 23,33% од мажите со MSI карцином (табела 42, графикон 32).

Табела 42. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pG карактеристики

MSI				
pG	Пол			p-level
	n	жени n (%)	мажи n (%)	
G2	49	26 (100)	23 (76,67)	Fisher's exact *p=0,012
G3	7	0	7 (23,33)	
вкупно	56	26	30	



Графикон 32. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pG карактеристики

Кај сите пациенти со микросателитски нестабилен карцином беше детектиран R0 статус, односно отсуство на остаточен тумор.

Лимфна инвазија сигнификантно почесто беше детектирана кај женските MSI пациенти споредено со машките MSI пациенти (42,31% наспроти 18,42%). Лимфна инвазија немаа 57,69% од женските и 81,58% од машките пациенти со MSI карцином, $p=0,037$ (табела 43, графикон 33).

Табела 43. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pL статус

MSI				
pL	Пол			p-level
	n	жени n (%)	мажи n (%)	
L0	46	15 (57,69)	31 (81,58)	$X^2=4,36$ *p=0,037
L1	18	11 (42,31)	7 (18,42)	
вкупно	64	26	38	

X^2 (Chi-square test)



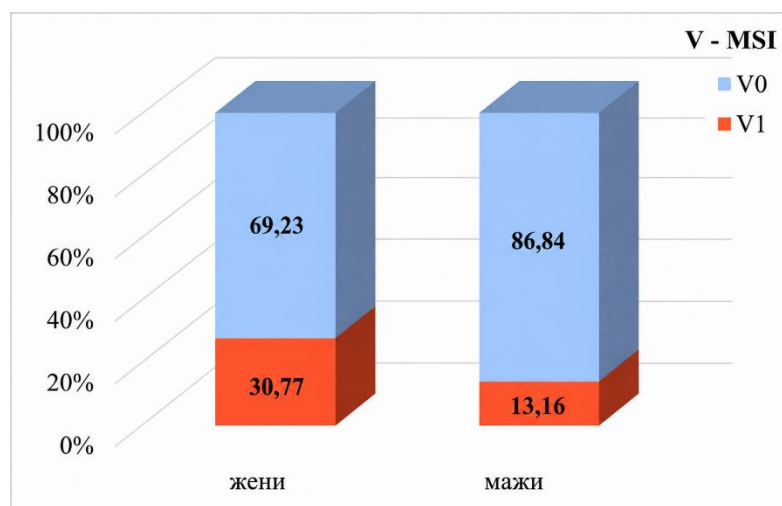
Графикон 33. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pL статус

pV класификацијата беше несигнификантно различна кај женските и машки пациенти со микросателитски нестабилен карцином ($p=0,085$) (табела 44).

Беше докажана венска инвазија несигнификантно почесто кај машките пациенти (86,84% наспроти 69,23%), и беше докажана несигнификантно почесто кај женските пациенти (30,77% наспроти 13,16%) (табела 44, графикон 34).

Табела 44. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pV статус

MSI				
pV	Пол			p-level
	n	Жени n (%)	мажи n (%)	
V0	51	18 (69,23)	33 (86,84)	$X^2=2,96$ $p=0,085$
V1	13	8 (30,77)	5 (13,16)	
Вкупно	64	26	38	



Графикон 34. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pV статус

NG2 или средно диференциран нуклеарен градус имаа сите MSI пациенти од женски пол и 75% од машки пол; NG3 или лошо диференциран нуклеарен градус имаа само MSI пациенти од машки пол (25%) (табела 45, графикон 35).

Тестираната разлика во NG класификацијата помеѓу женските и машки пациенти со микросателитски нестабилен карцином беше статистички сигнификантна ($p=0,047$) (табела 45).

Табела 45. Полова дистрибуција на MSI пациентите според pNG карактеристики

MSI				
pNG	Пол			p-level
	n	жени n (%)	мажи n (%)	
NG2	35	20 (100)	15 (75)	Fisher's exact *p=0.047
NG3	5	0	5 (25)	
вкупно	40	20	20	

*sig $p < 0.05$



Графикон 35. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според pNG карактеристики

Стадиумот на карциномот кај MSI пациентите сигнификантно се разликуваше во зависност од полот ($p=0,005$) (табела 46).

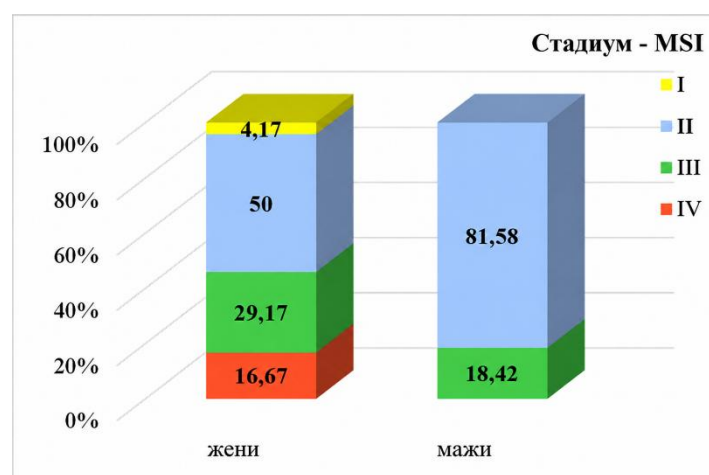
Споредбата на поединечните стадиуми помеѓу пациентите од двата пола покажа несигнификантно почеста застапеност на стадиум I кај жените (4,17% наспроти 0%, $p=0,2$), сигнификантно почеста застапеност на стадиум II кај мажите (81,58% наспроти 50%, $p=0,0086$), несигнификантно почеста застапеност на стадиум III кај жените (29,17%

наспроти 18,42%, $p=0,32$), и сигнификантно почеста застапеност на стадиум IV кај жените (16,67% наспроти 0%, $p=0,009$) (табела 46, графикон 36).

Табела 46. Полова дистрибуција на MSI пациентите според TNM стадиум

MSI					
Стадиум	Пол			p-level	
	n	жени n (%)	Мажи n (%)		
I	1	1 (4,17)	0	Fisher's exact $**p=0,005$	$p=0,2$
II	43	12 (50)	31 (81,58)		$**p=0,0086$
III	14	7 (29,17)	7 (18,42)		$p=0,32$
IV	4	4 (16,67)	0		$**p=0,009$
вкупно	62	24	38		

$**\text{sig } p<0,01$



Графикон 36. Графички приказ на полова дистрибуција на MSI пациентите според TNM стадиум

7.3.2. КАРАКТЕРИСТИКИ НА MSI КАРЦИНОМИ СПОРЕД ВОЗРАСТ

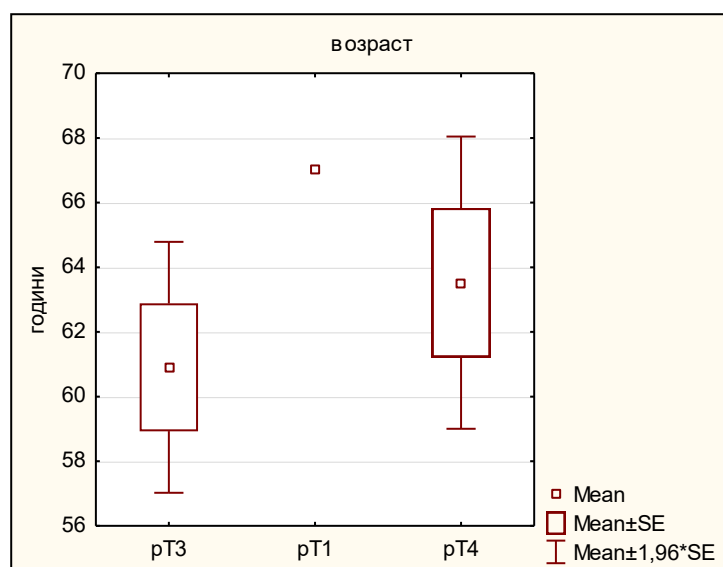
Во групата MSI, пациентот со T1 карактеристики беше на возраст од 67 години, а просечната возраст на пациентите со T2 и T3 карактеристики беше $60,9 \pm 12,8$ и $63,5 \pm 10,6$ години, соодветно (табела 47, графикон 37).

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во возраста на пациентите во зависност од Т карактеристики на карциномот ($p=0,43$) (табела 47).

Табела 47. Возраст на MSI пациентите според pT карактеристики

MSI				
pT	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
T1	1	67,0	67	t=0,81 p=0,43
T3	42	60,9 $\pm$ 12,8	30 – 82	
T4	21	63,5 $\pm$ 10,6	43 – 79	

t (Student t-test)

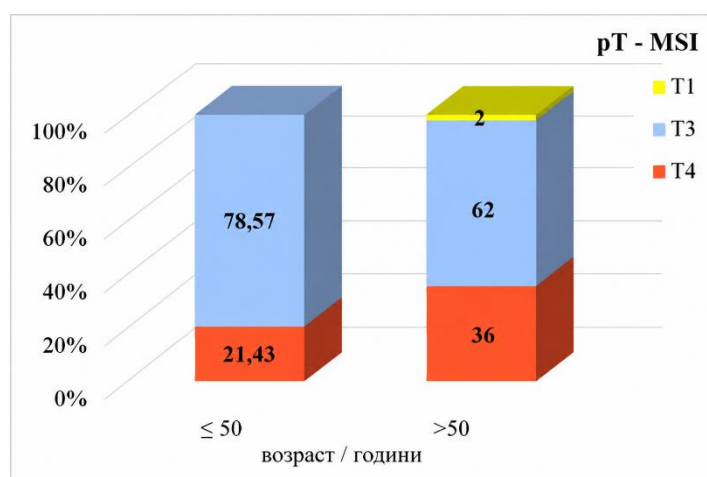


Графикон 37. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pT карактеристики

Т карактеристики на MSI карциномите беа несигнификантно различни кај пациентите помлади и постари од 50 години ($p=0,49$). Најголем процент пациенти од двете возрасни групи имаа карцином со Т3 карактеристики (78,57% и 62%, соодветно); 21,43% пациенти ≤ 50 години и 36% пациенти >50 години имаа карцином со Т4 карактеристики (табела 48, графикон 38).

Табела 48. Возрасна дисгрибуција на MSI пациентите според pT карактеристики

MSI				
pT	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)	
T1	1	0	1 (2)	Fisher's exact p=0,49
T3	42	11 (78,57)	31 (62)	
T4	21	3 (21,43)	18 (36)	
Вкупно	64	14	50	



Графикон 38. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pT карактеристики

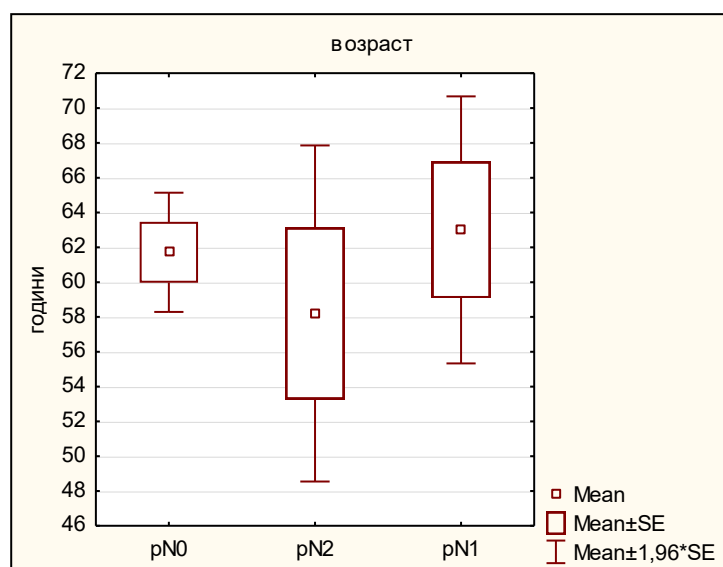
MSI пациентите со N0 карактеристики, односно пациентите без регионални лимфни јазли беа на просечна возраст од $61,7 \pm 11,7$ година. Пациентите со N1 карактеристики, односно со метастази во 1 до 3 регионални лимфни јазли беа на просечна возраст од $63,0 \pm 14,1$ години, а пациентите со N3 карактеристики, односно со метастази во 4 и повеќе регионални лимфни јазли беа на просечна возраст од $58,2 \pm 11,0$ години (табела 49, графикон 39).

Разликите во просечната возраст на MSI пациентите со N0, N1 и N2 карактеристики не беа доволни за статистичка сигнификантност ($p=0,76$) (табела 49).

Табела 49. Возраст на MSI пациентите според pN карактеристики

MSI				
pN	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
N0	45	61,7 $\pm$ 11,7	30 – 79	F=0,28 p=0,76
N1	13	63,0 $\pm$ 14,1	43 – 82	
N2	5	58,2 $\pm$ 11,0	47 – 69	

F (Analysis of Variance)



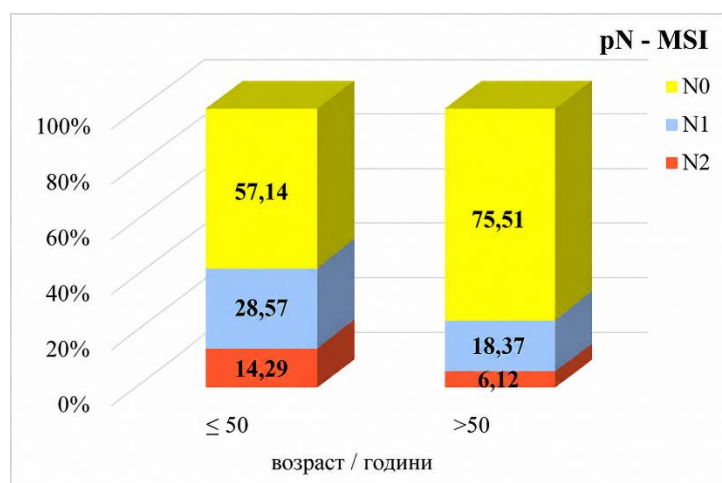
Графикон 39. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pN карактеристики

Пациентите со микросателитски нестабилен карцином ≤ 50 години почесто од пациентите > 50 години имаа метастази во регионалните лимфни јазли; 28,57% од пациентите помлади и 18,37% од пациентите постари од 50 години имаа метастази во 1 до 3 лимфни јазли; 14,29% од пациентите помлади и 6,12% од пациентите постари од 50 години имаа метастази во 4 или повеќе регионални лимфни јазли. Почесто пациентите постари од 50 години немаа метастази во регионалните лимфни јазли (75,51% наспроти 57,14%) (табела 50, графикон 40).

Опишаните разлики во N статусот на пациентите помлади и постари од 50 години не беа доволни за статистичка сигнификантност ($p=0,3$) (табела 50).

Табела 50. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pN статусот

MSI				
pN	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)	
N0	45	8 (57,14)	37 (75,51)	Fisher's exact $p=0,3$
N1	13	4 (28,57)	9 (18,37)	
N2	5	2 (14,29)	3 (6,12)	
вкупно	63	14	49	



Графикон 40. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pN статусот

За $p=0,000475$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во возраста на MSI пациентите во зависност од M статусот. Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека разликите во возраста на сите меѓугрупни споредби беа сигнификантни. Пациентите со далечни метастази, со M1 статус, беа сигнификантно помлади од пациентите без далечни метастази, со M0 статус ($45,0 \pm 2,3$ наспроти $73,7 \pm 5,5$ години, $p=0,01$) и од пациентите кај кои далечни метастази не можеа да се проценат ($45,0 \pm 2,3$ наспроти $61,6 \pm 11,3$ години, $p=0,029$), како и на сигнификантно постари пациенти без

далечни метастази во однос на пациентите кај кои далечни метастази не можеа да се проценат ($73,7 \pm 5,5$ наспроти $61,6 \pm 11,3$ години, $p=0,0004$) (табела 51, графикон 41).

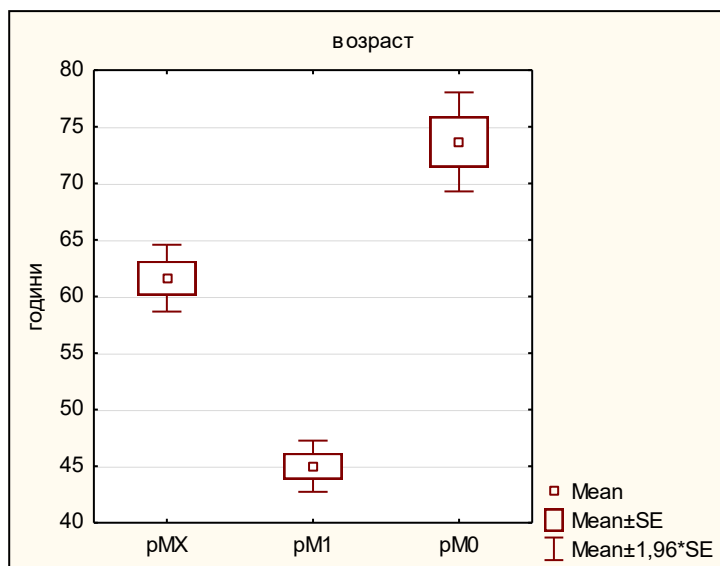
MSI пациентите со далечни метастази беа со најмала просечна возраст (табела 51).

Табела 51. Возраст на MSI пациентите според pM статус

MSI				
pM	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
M0	6	$73,7 \pm 5,5$	67 – 79	F=8,7 *** $p=0,000475$ Mx vs. M1 * $p=0,01$ Mx vs. M0 * $p=0,029$ M1 vs. M0 *** $p=0,0004$
M1	4	$45,0 \pm 2,3$	43 – 47	
Mx	56	$61,6 \pm 11,3$	30 – 82	

F (Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

*sig $p<0,05$, ***sig $p<0,000$



Графикон 41. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pM статус

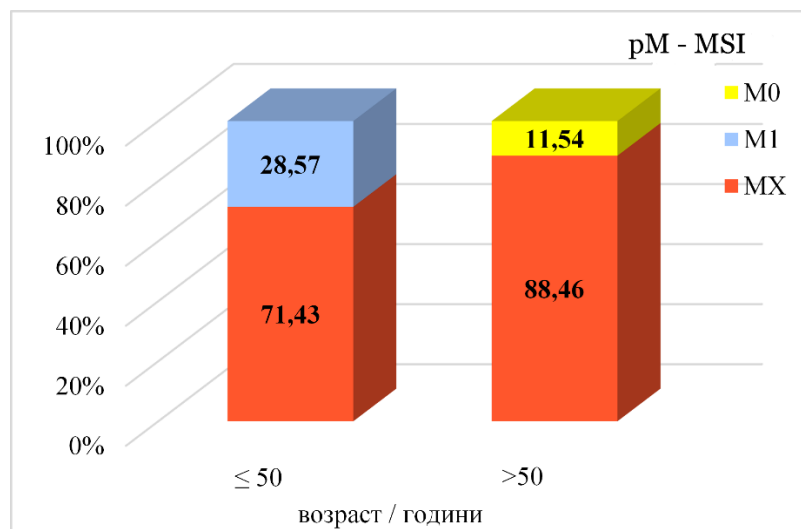
Пациентите со микросателитски нестабилен карцином помлади/постари од 50 години сигнификантно се разликуваа во однос на M класификацијата ($p=0,0016$). Во однос на поединечните M категориите, статистичка сигнификантна разлика се потврди во M1 категоријата ($p=0,0001$); далечни метастази беа детектирани само кај MSI

пациентите од помладата возрасна група, на 50-годишна возраст и помлади (28,57%) (табела 52, графикон 42).

Табела 52. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pM статус

MSI					
pM	Возраст / години			p-level	difference test
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)		
M0	6	0	6 (11,54)	Fisher's exact **p=0,0016	p=0,18
M1	4	4 (28,57)	0		***p=0,0001
MX	56	10 (71,43)	46 (88,46)		p=0,11
вкупно	66	14	52		

sig p<0,01, *sig p<0,0001



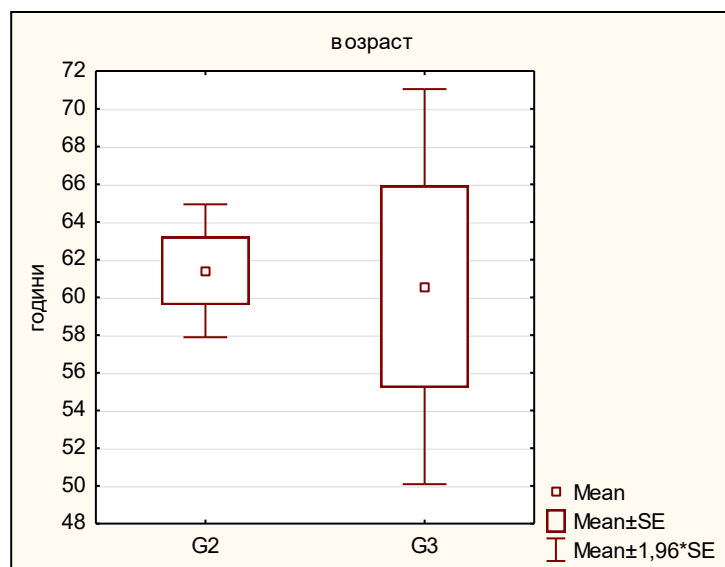
Графикон 42. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pM статус

Степенот на диференцијација на MSI карциномите не се разликуваше сигнификантно во зависност од возраста на пациентите ($p=0,87$). Пациентите со G2 карактеристики, односно со средно диференциран карцином беа на просечна возраст од $61,4 \pm 12,6$ години; пациентите со G3 карактеристики, односно лошо диференциран карцином беа на просечна возраст од $60,6 \pm 14,1$ години (табела 53, графикон 43).

Табела 53. Возраст на MSI пациентите според pG карактеристики

MSI				
pG	Возраст /години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
G2	49	61,4 $\pm$ 12,6	30 – 79	t=0,16 p=0,87
G3	7	60,6 $\pm$ 14,1	43 – 82	

t (Student t-test)



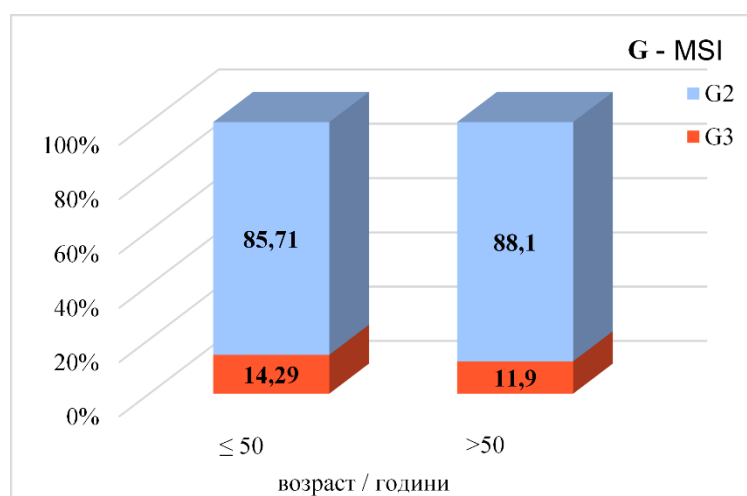
Графикон 43. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pG карактеристики

MSI пациентите од двете возрасни групи, помлади и постари од 50 години најчесто имаа карцином со G2 карактеристики, односно средно диференциран карцином (85,71% наспроти 88,1%). N3 карактеристики, односно лошо диференциран карцином имаа 14,29% од пациентите на возраст од 50 години и помлади, и 11,9% од пациентите постари од 50 години (табела 54).

Разликата во дистрибуцијата на пациенти со G2 и G3 карактеристики помеѓу двете возрасни групи MSI пациенти беше статистички несигнификантна ($p=1,0$) (табела 54, слика 50).

Табела 54. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pG карактеристики

MSI				
pG	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)	
G2	49	12 (85,71)	37 (88,1)	Fisher's exact p=1,0
G3	7	2 (14,29)	5 (11,9)	
вкупно	56	14	42	



Слика 50. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pG карактеристики

Кај сите пациенти со микросателитски нестабилен карцином беше детектиран R0 статус, односно отсуство на остаточен тумор, а нивната просечна возраст беше $62,5 \pm 11,7$ години (табела 55).

Табела 55. Возраст на MSI пациентите според pR статус

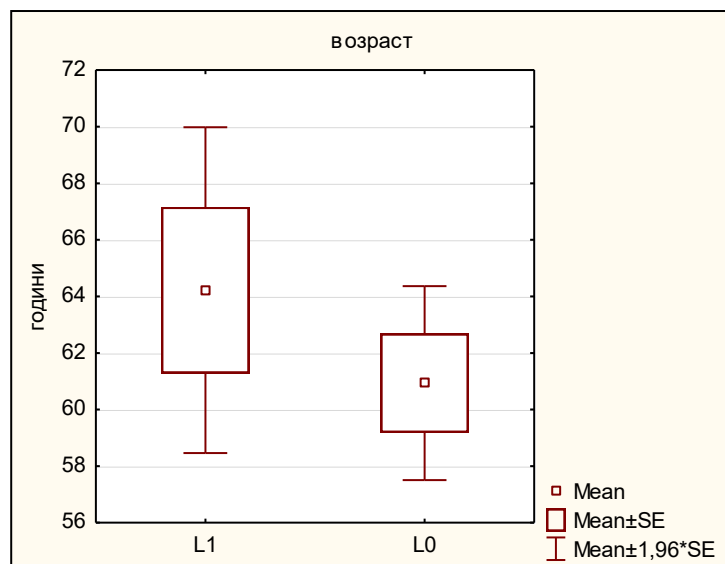
MSI				
R	Возраст / години			
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
R0	62	$62,5 \pm 11,7$	30 – 82	

MSI пациентите со лимфна инвазија беа несигнификантно постари од пациентите без лимфна инвазија ($64,2 \pm 12,5$ наспроти $60,9 \pm 11,9$ години, $p=0,330$ (табела 56, слика 51).

Табела 56. Возраст на MSI пациентите според pL статус

MSI				
pL	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
L0	46	$60,9 \pm 11,9$	30 – 79	$t=0,98$ $p=0,33$
L1	18	$64,2 \pm 12,5$	43 – 82	

t (Student t-test)



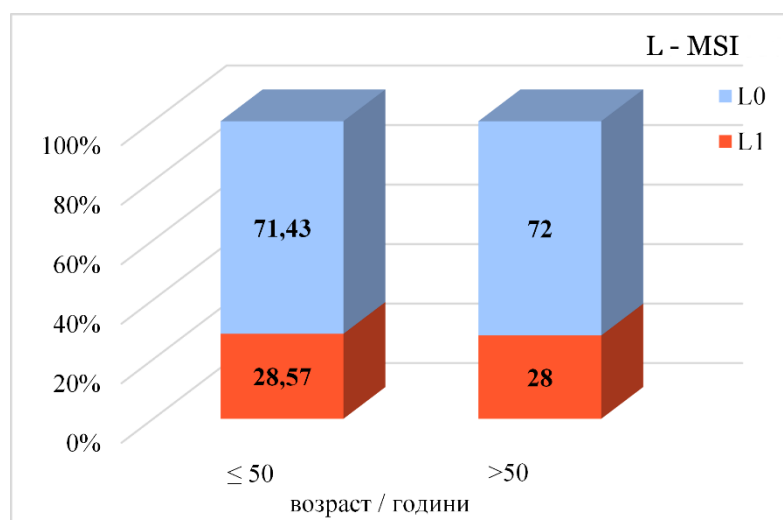
Слика 51. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pL статус

Во групата пациенти со микросателитски нестабилен карцином, слична беше застапеноста на пациенти помлади и постари од 50 години во однос на присутна/отсутна лимфна инвазија ($p=1,0$) (табела 57).

L1 статус, односно лимфна инвазија беше присутна кај 28,57% од пациентите $\leq$ 50 години и 28% од пациентите >50 години (табела 57, слика 52).

Табела 57. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pL статус

MSI				
pL	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)	
L0	46	10 (71,43)	36 (72)	Fisher's exact p=1,0
L1	18	4 (28,57)	14 (28)	
вкупно	64	14	50	



Слика 52. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pL статус

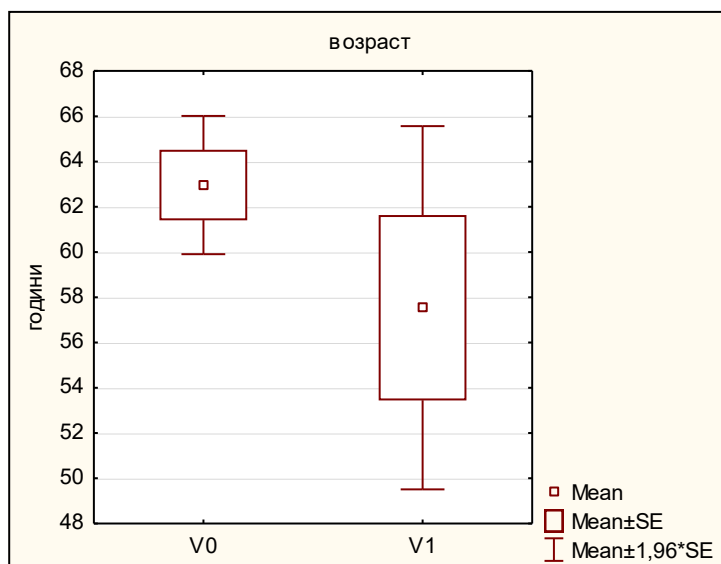
MSI пациентите со венска инвазија и просечна возраст од $57,5 \pm 14,8$ години беа несигнификантно помлади од пациентите без венска инвазија, со просечна возраст од $62,9 \pm 11,1$ години ($p=0,148$) (табела 58, слика 53).

Табела 58. Возраст на MSI пациенти според pV карактеристики

MSI				
pV	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	

V0	51	62,9 ± 11,1	30 – 79	t=1,46 p=0,148
V1	13	57,5 ± 14,8	43 – 82	

t (Student t-test)



Слика 53. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pV карактеристики

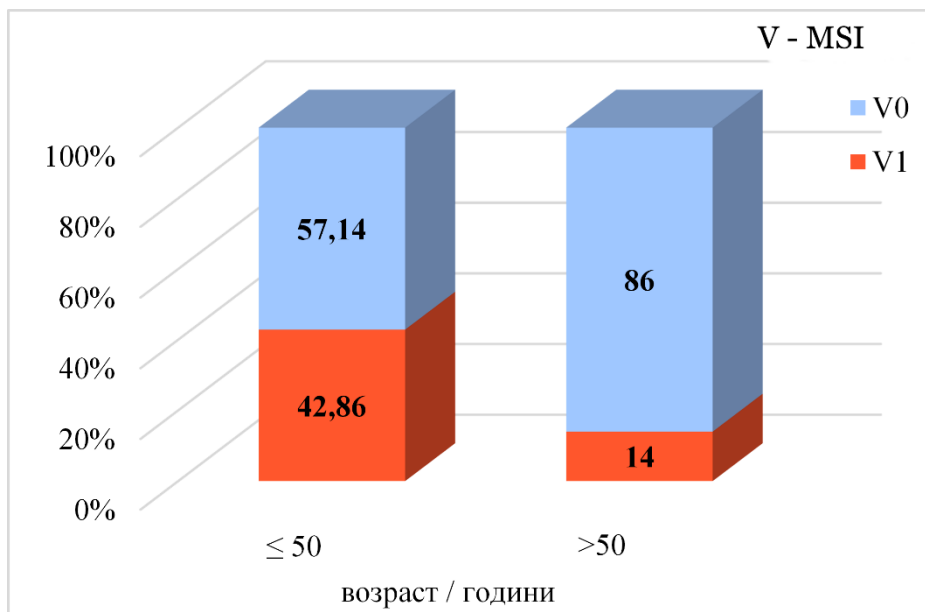
Пациентите со микросателитски нестабилен карцином на возраст од 50 години и помлади имаа значајно почесто венска инвазија во споредба со пациентите постари од 50 години (42,86% наспроти 14%, $p=0,018$) (табела 59, слика 54).

Табела 59. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pV карактеристики

MSI				
pV	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50n (%)	
V0	51	8 (57,14)	43 (86)	$X^2=5,63$ * $p=0,018$
V1	13	6 (42,86)	7 (14)	
вкупно	64	14	50	

X^2 (Pearson Chi-square)

*sig $p<0,05$



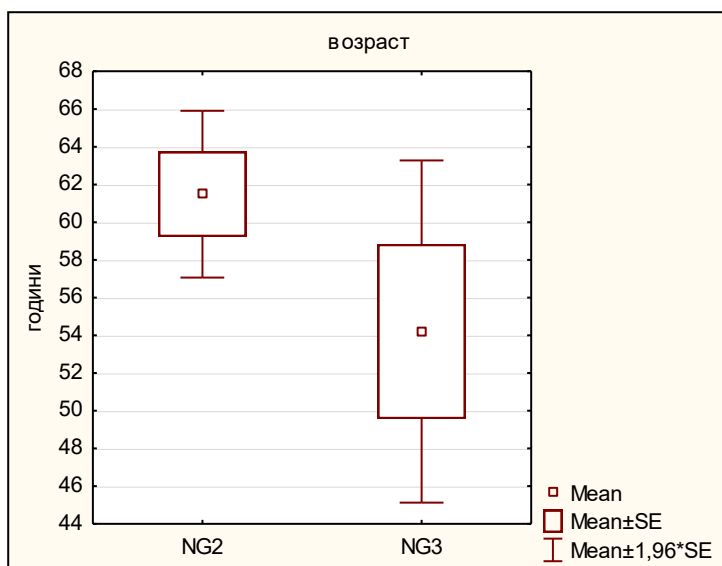
Слика 54. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pV карактеристики

MSI пациентите со NG2 или средно диференциран нуклеарен градус беа несигнификантно постари од пациентите со NG3 или лошо диференциран нуклеарен градус ($61,5 \pm 13,3$ наспроти $54,2 \pm 10,3$, $p=0,25$) (табела 60, слика 55).

Табела 60. Возраст на MSI пациентите според pNG карактеристики

MSI				
pNG	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
NG2	35	$61,5 \pm 13,3$	30 – 79	$t=1,17$ $p=0,25$
NG3	5	$54,2 \pm 10,3$	43 – 63	

t (Student t-test)



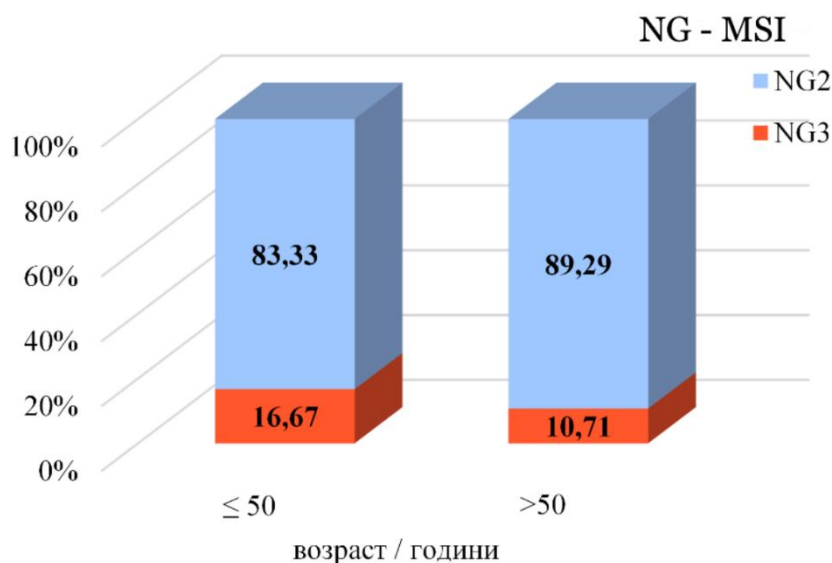
Слика 55. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според pNG карактеристики

NG2 или средно диференциран нуклеарен градус имаа 83,33% од MSI пациентите ≤ 50 години и 89,29% од пациентите > 50 години; NG3 или лошо диференциран нуклеарен градус имаа 16,67% од MSI пациентите ≤ 50 години и 10,71% од пациентите > 50 години (табела 61).

Тестираната разлика во NG класификацијата помеѓу пациентите со микросателитски нестабилен карцином помлади и постари од 50 години беше статистички несигнификантна ($p=0,63$) (табела 61, слика 56).

Табела 61. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pNG карактеристики

MSI				
pNG	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)	
NG2	35	10 (83,33)	25 (89,29)	Fisher's exact $p=0,63$
NG3	5	2 (16,67)	3 (10,71)	
вкупно	40	12	28	



Слика 56. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според pNG карактеристики

Стадиумот на карциномот кај MSI пациентите сигнификантно се разликуваше во зависност од возраста ($p=0,00112$). Споредбата на возраста меѓу поединечните стадиуми (post-hoc) покажа сигнификантно помлади пациенти со стадиум IV споредено со пациенти со стадиум II ($p=0,0021$), и сигнификантно помлади пациенти со стадиум IV споредено со пациенти со стадиум III ($p=0,0009$) (табела 62, слика 57).

Пациентот со стадиум I беше на возраст од 67 години, а просечната возраст на пациентите со стадиум II, III и IV беше $63,3 \pm 9,8$, $66,4 \pm 10,8$ и $45,0 \pm 2,3$ години, соодветно (табела 62).

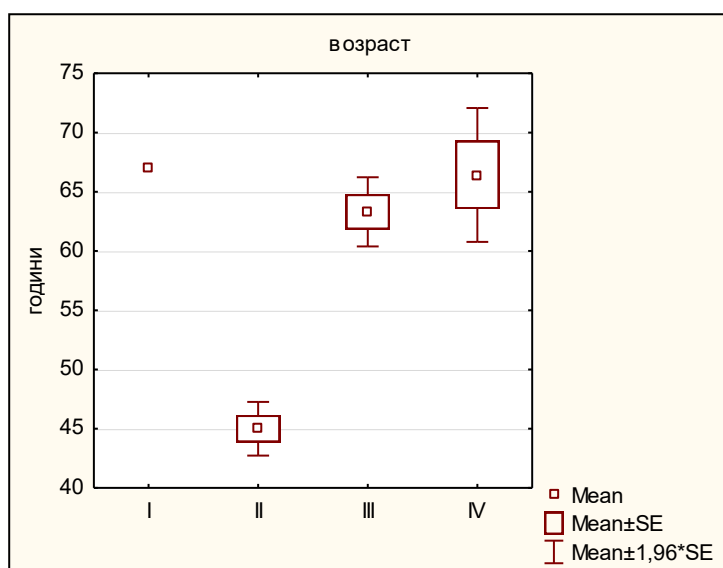
Табела 62. Возраст на MSI пациентите според TNM стадиум

MSI				
Стадиум	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
I	1	67,0	67	F=7,7 ** $p=0,00112$ IV vs II ** $p=0,0021$ IV vs III *** $p=0,0009$
II	43	$63,3 \pm 9,8$	43 – 79	
III	14	$66,4 \pm 10,8$	48 – 82	
IV	4	$45,0 \pm 2,3$	43 – 47	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

sig $p<0,01$, *sig $p<0,0001$

Во статистичката анализа не беше вклучен кандидатот со стадиум I.



Слика 57. Графички приказ на просечна возраст на MSI пациентите според TNM стадиум

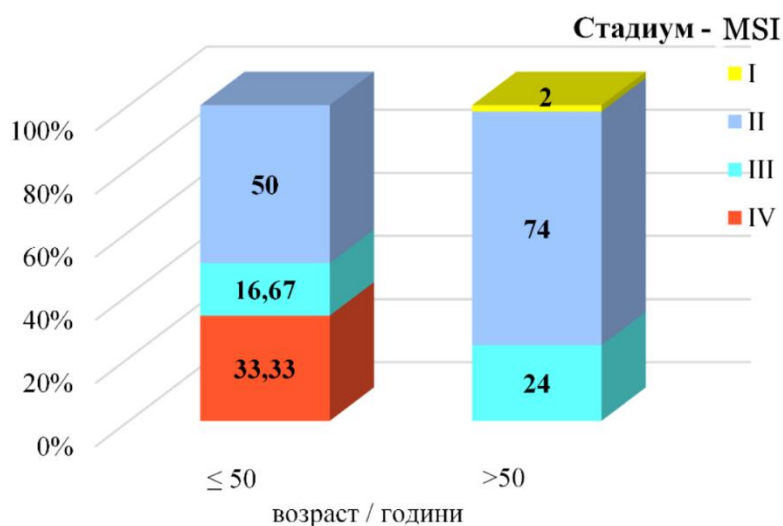
Стадиумот на карциномот кај MSI пациентите сигнификантно се разликуваше помеѓу пациентите помлади и постари од 50 години ($p=0,002$) (табела 63).

Споредбата на поединечните стадиуми помеѓу пациентите од двете возрасни групи покажа несигнификантно почеста застапеност на стадиум I кај пациентите > 50 години (2% наспроти 0%, $p=0,62$), несигнификантно почеста застапеност на стадиум II и стадиум III кај пациентите > 50 години (74% наспроти 50%, $p=0,1$; 24% наспроти 16,67%, $p=0,59$,соодветно), и сигнификантно почеста застапеност на стадиум IV кај пациентите ≤ 50 години (33,33% наспроти 0%, $p<0,0001$) (табела 63, слика 58).

Табела 63. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според TNM стадиум

MSI					
Стадиум	Возраст / години			p-level	difference test
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)		
I	1	0	1 (2)	Fisher's exact *** $p=0,002$	$p=0,62$
II	43	6 (50)	37 (74)		$p=0,1$
III	14	2 (16,67)	12 (24)		$p=0,59$
IV	4	4 (33,33)	0		$p<0,0001$
вкупно	62	12	50		

***sig $p<0,001$



Слика 58. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според TNM стадиум

Локализацијата на туморот, кај пациентите со микросателитски нестабилен карцином немаше корелација со возраста на пациентот ($p=0,81$). Пациентите со карцином во десниот и левиот колон имаа слична просечна возраст ($61,9 \pm 12,0$ наспроти $61,2 \pm 11,8$ години) (табела 64).

Табела 64. Возраст на MSI пациентите според локализација на карциномот

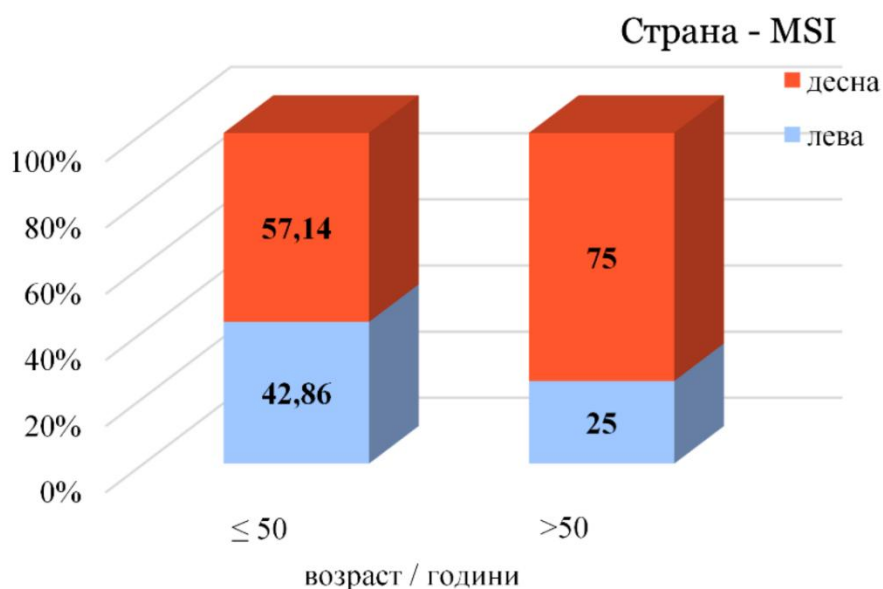
MSI				
Страна	Возраст / години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min- max	
десна	47	$61,9 \pm 12,0$	30 – 82	$t=0,24$ $p=0,81$
лева	19	$61,2 \pm 11,8$	43 – 79	

t (Student t-test)

Кај MSI пациентите, карциномот беше несигнификантно почесто локализиран во десниот колон кај лицата постари од 50 години (75% наспроти 57,14%), додека локализацијата во левиот колон беше несигнификантно почеста кај пациентите на возраст ≤ 50 години (42,86% наспроти 25%; $p=0,19$) (табела 65, слика 59).

Табела 65. Возрасна дистрибуција на MSI пациентите според локализација на карциномот

MSI				
Страна	Возраст / години			p-level
	n	≤ 50 n (%)	>50 n (%)	
десна	47	8 (57,14)	39 (75)	$X^2=1,72$ p=0,19
лева	19	6 (42,86)	13 (25)	
вкупно	66	14	52	



Слика 59. Графички приказ на возрасна дистрибуција на MSI пациентите според локализација на карциномот

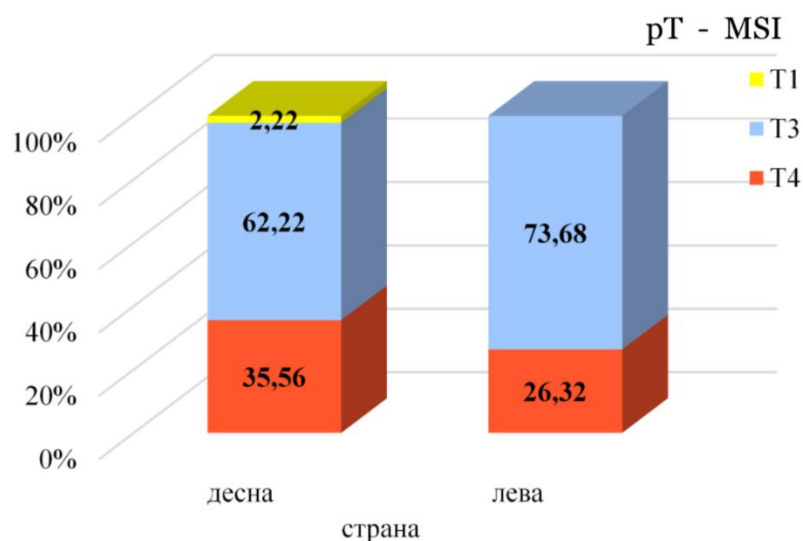
7.3.3. КАРАКТЕРИСТИКИ НА MSI КАРЦИНОМИ СПОРЕД ЛОКАЛИЗАЦИЈАТА

Т карактеристиките на MSI пациентите не се разликуваа сигнификантно во однос на локализацијата на карциномот ($p=0,69$) (табела 66).

Пациентите со микросателитски нестабилен карцином и во десен и во лев колон најчесто имаа карцином со Т3 карактеристики (62,22% и 73,68%, соодветно), по што следуваа карцином во Т4 карактеристики (35,56% и 26,32%, соодветно). Пациентот со Т1 карактеристики имаше карцином во десниот колон (табела 66, слика 60).

Табела 66. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pT карактеристики

MSI				
pT	Страна			p-level
	n	десна n (%)	лева n (%)	
T1	1	1 (2,22)	0	Fisher's exact p=0,69
T3	42	28 (62,22)	14 (73,68)	
T4	21	16 (35,56)	5 (26,32)	
вкупно	64	45	19	

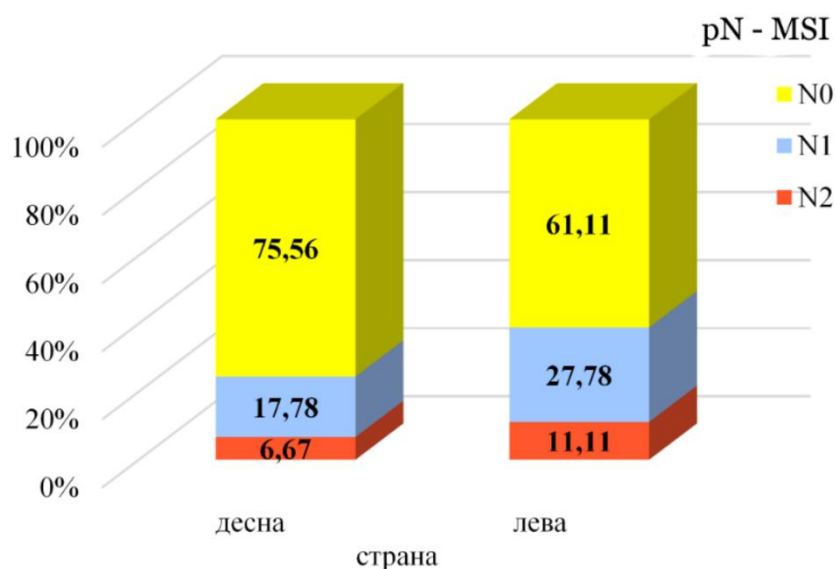


Слика 60. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pT карактеристики

MSI пациентите со карцином во десен и лев колон не се разликуваа сигнификантно во однос на N статусот ($p=0,52$); најчесто пациентите со карцином и во десен и во лев колон немаа метастази во регионалните лимфни јазли (75,56% наспроти 61,11%). Метастази во 1 до 3 регионални лимфни јазли беа детектирани кај 17,78% од пациентите со карцином во десен и 27,78% во лев колон. Метастази во 4 и повеќе регионални лимфни јазли беа детектирани кај 6,67% од пациентите со карцином во десен и 11,11% во лев колон. Опишаните разлики помеѓу MSI карциномите со различна локализација во однос на T статусот не беа доволни за статистичка сигнификантност (табела 67, слика 61).

Табела 67. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pN статусот

MSI				
pN	Страна			p-level
	n	десна n (%)	лева n (%)	
N0	45	34 (75,56)	11 (61,11)	Fisher's exact p=0,52
N1	13	8 (17,78)	5 (27,78)	
N2	5	3 (6,67)	2 (11,11)	
вкупно	63	45	18	



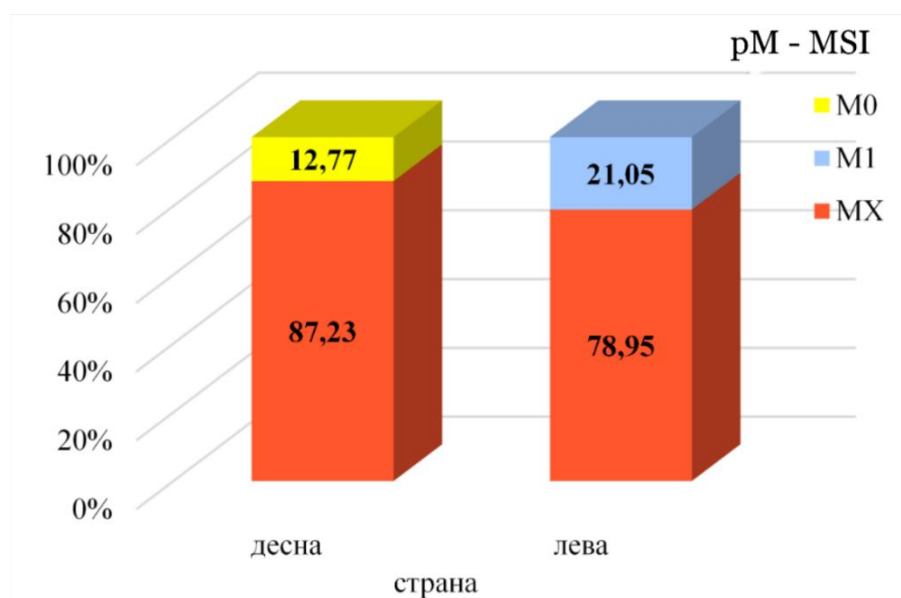
Слика 61. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pN статусот

За $p=0,0022$ се потврди статистички сигнификантна разлика во M класификацијата помеѓу пациентите со микросателитски нестабилен карцином во однос на локализацијата на карциномот. Во однос на поединечните M категории, статистичка сигнификантна разлика се потврди во M1 категоријата ($p=0,01$); далечни метастази беа детектирани само кај пациентите со карцином во левиот колон (15,38%). Без далечни метастази беа само пациентите со карцином во десниот колон (12,77%), но без статистичка сигнификантно потврдена разлика во однос на локализацијата во левиот колон (табела 68, слика 62).

Табела 68. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pM статусот

MSI					
pM	Страна			p-level	difference test
	n	десна n (%)	лева n (%)		
M0	6	6 (12,77)	0	Fisher's exact **p=0,0022	p=0,1
M1	4	0	4 (21,05)		**p=0,0012
MX	56	41 (87,23)	15 (78,95)		p=0,396
вкупно	66	47	19		

**sig p<0.01

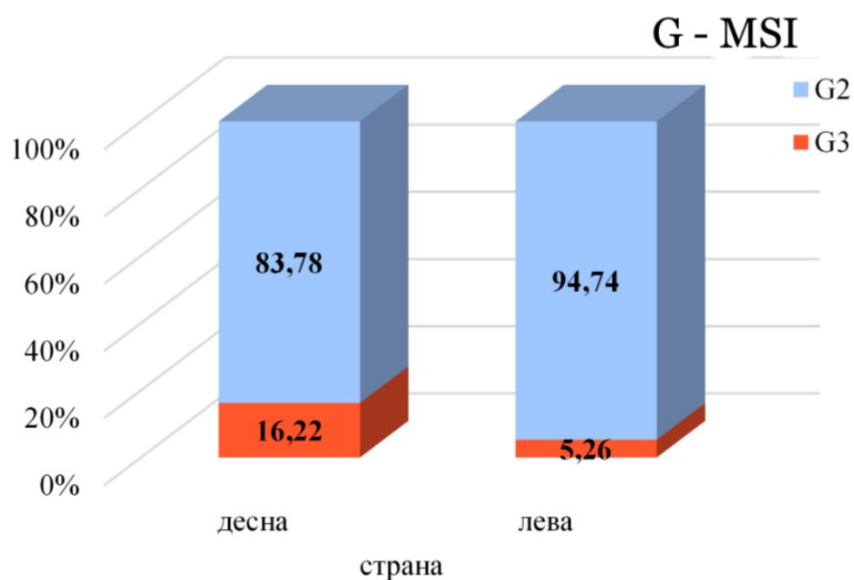


Слика 62. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pM статусот

G статусот, односно степенот на диференцијација на MSI карциномите не се разликуваше сигнификантно во однос на локализацијата ($p=0,4$). G2 статусот, односно средно диференцирани карциноми беа доминантно застапени кај двете локализации (83,78% и 94,74%, соодветно во десен и лев колон). G3 статусот, односно лошо диференциран карцином имаа 16,22% од пациентите со карцином во десен и 5,26% во лев колон (табела 69, слика 63).

Табела 69. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pG статус

MSI				
pG	Страна			p-level
	n	десна n (%)	лева n (%)	
G2	49	31 (83,78)	18 (94,74)	Fisher's exact p=0,4
G3	7	6 (16,22)	1 (5,26)	
вкупно	56	37	19	



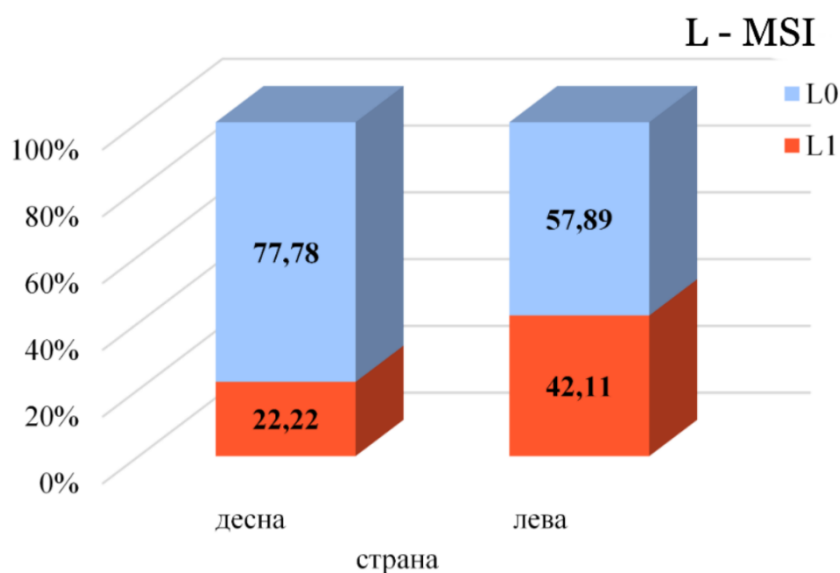
Слика 63. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pG статус

Лимфна инвазија несигнификантно почесто беше регистрирана кај MSI пациентите со карцином во лев колон (42,11% наспроти 22,22%, $p=0,11$) (табела 70, слика 64).

Табела 70. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pL карактеристики

MSI				
pL	Страна			p-level
	n	десна n (%)	лева n (%)	
L0	46	35 (77,78)	11 (57,89)	$X^2=2,61$ p=0,11
L1	18	10 (22,22)	8 (42,11)	
вкупно	64	45	19	

X^2 (Pearson Chi-square)



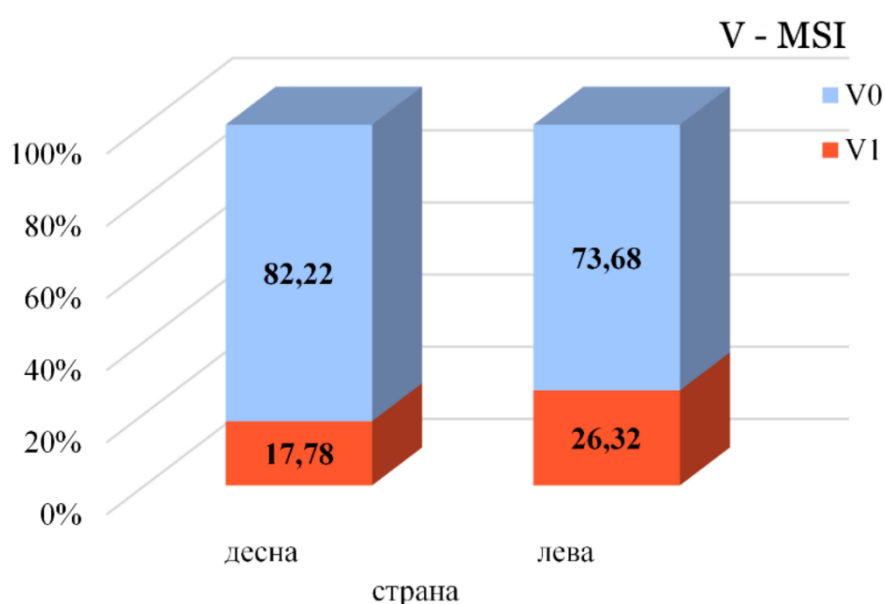
Слика 64. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pL карактеристики

Кај пациентите со микросателитски нестабилен карцином во левиот колон несигнификантно почесто беше регистрирана венска инвазија, отколку кај пациентите со карцином во десниот колон (26,32% наспроти 17,78%, $p=0,438$) (табела 71, слика 65).

Табела 71. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pV карактеристики

MSI				
pV	Страна			p-level
	n	десна n (%)	лева n (%)	
V0	51	37 (82,22)	14 (73,68)	X ² =0,6 p=0,438
V1	13	8 (17,78)	5 (26,32)	
вкупно	64	45	19	

X²(Pearson Chi-square)



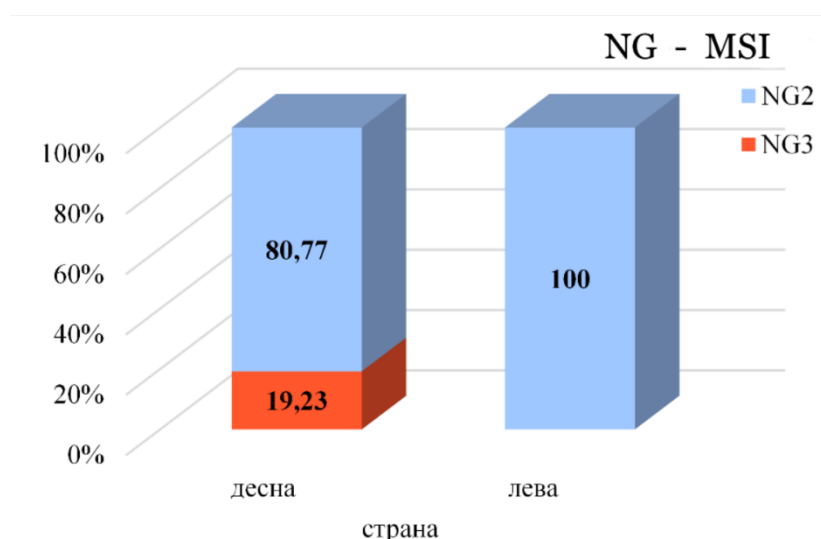
Слика 65. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pV карактеристики

NG2 или средно диференциран нуклеарен градус имаа 80,77% од MSI пациентите со карцином во десен колон и сите пациенти со карцином во левиот колон. NG3 или лошо диференциран нуклеарен градус имаа 19,23% од MSI пациентите со карцином во десниот колон (табела 72, слика 66).

Тестираната разлика во NG класификацијата помеѓу пациентите со микросателитски нестабилен карцином во однос на локализацијата беше статистички несигнификантна (p=0,14) (табела 72).

Табела 72. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според pNG статусот

MSI				
pNG	Страна			p-level
	n	десна n (%)	лева n (%)	
NG2	35	21 (80,77)	14 (100)	Fisher's exact p=0,14
NG3	5	5 (19,23)	0	
вкупно	40	26	14	



Слика 66. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според pNG статусот

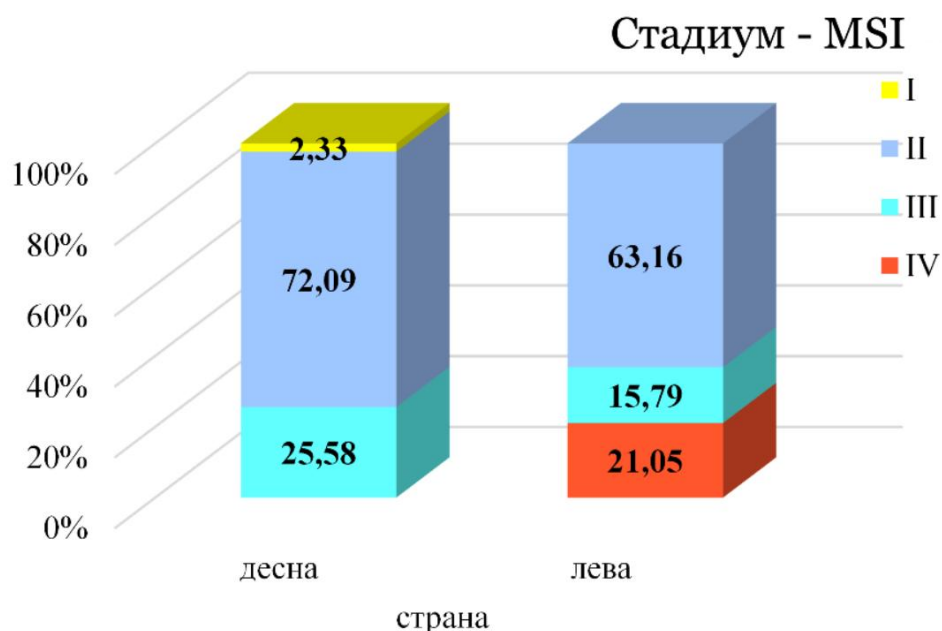
Стадиумот на карциномот кај MSI пациентите сигнификантно се разликуваше во однос на локализацијата на карциномот ($p=0,014$) (табела 73).

Споредбата на поединечните стадиуми помеѓу пациентите со различна локализација на карциномот покажа несигнификантно почеста застапеност на стадиум I кај пациентите со карцином во десниот колон (2,22% наспроти 0%, $p=0,5$); несигнификантно почеста застапеност на стадиум II и стадиум III кај пациентите со карцином во десниот колон (72,09% наспроти 63,16%, $p=0,48$ и, 25,58% наспроти 15,79%, $p=0,39$, соодветно), и сигнификантно почеста застапеност на стадиум IV кај пациентите со карцином во левиот колон (21,05% наспроти 0%, $p=0,0019$) (табела 73, слика 67).

Табела 73. Локализација на карциномот кај MSI пациентите според TNM стадиум

MSI					
Стадиум	Страна			p-level	difference test
	n	десна n (%)	лева n (%)		
I	1	1 (2,33)	0	Fisher's exact *p=0,014	p=0,5
II	43	31 (72,09)	12 (63,16)		p=0,48
III	14	11 (25,58)	3 (15,79)		p=0,39
IV	4	0	4 (21,05)		**p=0,0019
вкупно	62	43	19		

*sig p<0,05, **sig p<0,01



Слика 67. Графички приказ на локализација на карциномот кај MSI пациентите според TNM стадиум

8. ДИСКУСИЈА

Според детално анализираните резултати добиени во рамките на нашата студија, може јасно да се заклучи дека карциномот на дебелото црево претставува значаен и сериозен јавно-здравствен проблем и во нашата земја. Ова заболување, со оглед на неговата зачестеност, морбидитет и потенцијал за висок морталитет има големо влијание врз здравствениот систем и квалитетот на животот на пациентите. Во однос на бројот на

оперирани пациенти во анализираниот период, се забележува дека во периодот 2020–2021 биле оперирани вкупно 233 пациенти, во периодот 2022–2023 вкупно 225 пациенти, додека само во текот на 2024 година бројот на оперирани пациенти изнесува 144. Иако на прв поглед разликите не се драматични, сепак од анализата може да се согледа тренд на благо, но континуирано зголемување на бројот на пациенти кои се подложени на хируршки третман поради карцином на дебелото црево. Овој тренд укажува на постепено зголемување на оптовареноста со ова заболување, што може да се должи на повеќе фактори, вклучително и подобрената дијагностика, стареењето на популацијата и промените во стилот на живот.

Овие резултати се во согласност со официјалните податоци објавени од Институтот за јавно здравје на Република Северна Македонија, презентирани во билтенот „Рак во Северна Македонија“ за периодот 2011–2020, каде што е прикажано постепено зголемување на инциденцата на карциномот на дебелото црево – од 324 новорегистрирани пациенти во 2011 година до 395 пациенти во 2020 година (55). Оваа конзистентност помеѓу нашите резултати и националните статистички податоци дополнително ја потврдува релевантноста на нашето истражување и укажува на потребата од засилени превентивни и скрининг програми.

Во однос на половата дистрибуција на пациентите опфатени во нашата студија, добиените резултати покажуваат изразена доминација на машкиот пол. Имено, од вкупниот број пациенти, 391 пациент или 65,23% беа мажи, додека 208 пациенти или 34,72% беа жени. Овие наоди се во согласност со податоците од Институтот за јавно здравје, каде што просечната годишна инциденција во анализираниот десетгодишен период изнесува 239 случаи кај мажи и 168 случаи кај жени (55). Дополнително, слични резултати се прикажани и во студијата на Siegel RL. и сор., објавена во 2023 година, каде што инциденцијата на карциномот на дебелото црево кај мажите изнесувала 41,5 на 100.000 жители, додека кај жените таа изнесувала 31,2 на 100.000 жители (56). Овие податоци укажуваат на јасна полова разлика во појавата на ова заболување, при што мажите се поизложени на ризик, што може да се поврзе со генетски, хормонски фактори и стил на живот.

Возрасната структура на пациентите во нашата студија исто така дава значајни информации. Возраста на пациентите се движеше од 28 години кај најмладиот пациент до 84 години кај најстариот пациент опериран поради карцином на дебелото црево.

Просечната возраст изнесуваше $64,0 \pm 10,0$ години, што укажува дека ова заболување најчесто се јавува кај повозрасната популација. Дополнително, дури 50% од пациентите беа постари од 65 години, што ја потврдува добро познатата поврзаност помеѓу стареењето и зголемениот ризик од развој на колоректален карцином.

При анализа на возрасните групи, особено внимание беше посветено на пациентите помлади од 50 години. Во нашата студија, оваа група опфати 65 пациенти, односно 10,85% од вкупниот број, додека мнозинството од пациентите – 534 или 89,15% беа на возраст над 50 години. Овие резултати се споредливи со податоците од студијата на Siegel RL. и сор., каде што во САД во 2023 година биле дијагностицирани вкупно 153.020 пациенти со колоректален карцином, од кои 19.550 пациенти биле помлади од 50 години, што претставува 12,77% од вкупниот број (56). Иако процентот на помлади пациенти е релативно помал, сепак неговото постоење укажува на потребата од зголемена свесност и кај помладата популација, како и можноста за ревидирање на скрининг стратегиите.

Севкупно, резултатите од нашата студија се во согласност со глобалните и националните трендови, потврдувајќи дека карциномот на дебелото црево останува значаен здравствен предизвик, кој бара континуирано следење, рана дијагноза и соодветен терапевтски пристап.

Со примена на методот на полимеразна верижна реакција (PCR) за детекција на микросателитска нестабилност (MSI) кај пациентите вклучени во нашата студија, беа добиени следните резултати: од вкупно 599 анализирани пациенти, кај 66 пациенти (11,02%) беше детектиран карцином со микросателитска нестабилност, додека кај значително поголем дел – 533 пациенти (88,98%) беше утврден микросателитски стабилен (MSS) тип на карцином. Овие резултати укажуваат дека MSI карциномите претставуваат помал, но клинички многу значаен поттип во рамките на колоректалните карциноми, со специфични биолошки и терапевтски импликации.

Доколку се направи споредба со податоците од достапната литература, може да се забележи значајна варијабилност во инциденцијата на MSI карциномите, која се движи во широк опсег од 1% до дури 45% (57). Ваквата широка варијација укажува на постоење на повеќе фактори кои влијаат врз детекцијата и застапеноста на MSI, вклучително и генетските карактеристики на популацијата, географските разлики, како и применетите дијагностички методи. Токму поради овие значајни разлики, се наметнува

потребата од спроведување на вакви студии на локално ниво, со цел попрецизно да се утврди стапката на MSI карциномите во конкретната популација и да се добијат податоци релевантни за националниот здравствен систем.

Во однос на географската распределба, најниска инциденција на MSI карциноми е забележана во повеќе азиски земји. Така, во студиите објавени од Јапонија, стапката на MSI се движи од 4% до 20% (58,59), во Кина од 5% до 15% (60–62), додека во Индија инциденцијата варира во поширок опсег од 1% до 29,5% (63–66). Овие податоци укажуваат дека и во рамките на азискиот континент постои значајна хетерогеност, што дополнително ја потенцира комплексноста на оваа појава.

Во европски рамки, најниска инциденција е пријавена во Холандија, каде што изнесува околу 3,5% (67). Потоа следуваат скандинавските земји со приближно 7% (68), како и Грција со околу 5% (57). Овие релативно ниски проценти може да се должат на комбинација од генетски фактори, но и на строго дефинирани дијагностички критериуми и стандардизирани методологии.

Од друга страна, повисоки стапки на инциденција на MSI карциноми се забележуваат во одредени региони, како што се Египет со 37% (69), Мексико со 21,3–27,1% (70,71), Кореја со 16% (72) и Обединетото Кралство со 22,9% (73). Дополнително, меѓу земјите со повисока инциденција се вбројуваат и Германија со 23,7% (74) и Романија со 21,1% (75). Овие податоци укажуваат дека MSI карциномите имаат значајна застапеност во одредени популации, што може да има важни импликации за скринингот, дијагностиката и терапијата.

Особено интересен е податокот од мета-анализата на Ashktorab H. и соп., каде што кај афроамериканската популација е утврдена највисока инциденција на MSI карциноми, која достигнува дури 45% (76). Овој наод дополнително ја нагласува улогата на генетските и етничките фактори во појавата на микросателитската нестабилност.

Разликите во резултатите помеѓу различните студии и популации може да се објаснат не само со расните и генетските варијации, туку и со разликите во применетите методи за тестирање на MSI. Имено, тестирањето на микросателитската нестабилност сè уште се соочува со бројни предизвици, вклучувајќи техничка варијабилност, недоволна стандардизација на тестовите, како и ограничена достапност на напредни дијагностички методи во здравствени системи со ограничени ресурси. Различните методолошки пристапи, како што се PCR-базирани тестови, имунохистохемиска анализа

и платформите за секвенционирање од нова генерација (NGS), можат да дадат различни резултати, што дополнително ја отежнува споредливоста на податоците помеѓу студиите.

Поради тоа, се наметнува потребата од воспоставување на унифицирани и стандардизирани протоколи за тестирање, како и имплементација на строги мерки за контрола на квалитетот, со цел да се обезбеди висока репродуктивност и точност на резултатите во различни лабораториски услови. Идните истражувања треба да бидат насочени кон надминување на овие предизвици, како и кон развој на поефикасни и подостапни методи за детекција на MSI. Истовремено, тие треба да ги истражат и новите терапевтски пристапи, особено во контекст на планирање персонализирана терапијатерапија, со цел оптимизирање на третманот кај пациентите со колоректален карцином (77).

Во нашата студија, анализата на анатомската локализација на туморот покажа јасна доминација на карциномите локализирани на левата страна од дебелото црево, кај пациентите со MSI. Имено, 61,94% од пациентите имаа левострани карциноми наспроти 38,06% со деснострани карциноми. Овој наод укажува на значајна преваленција на левостраните тумори во нашата популација, што може да се поврзе со разлики во ембриолошкото потекло, васкуларизацијата, микробиомот, како и молекуларните карактеристики помеѓу левата и десната страна на колонот. Дополнително, оваа дистрибуција има и клиничко значење бидејќи левостраните и деснострани карциноми често се разликуваат во однос на симптоматологијата, текот на болеста и одговорот на терапија.

Слични резултати се прикажани и во студијата на Szostek J. и сор., каде исто така доминирале левостраните карциноми со 51,85% во споредба со 48,15% деснострани карциноми (78). Во анализата на Huang CW. и сор., каде биле испитани вкупно 1095 пациенти, кај 249 пациенти (22,7%) биле детектирани карциноми на десната страна, додека кај значително поголем број – 846 пациенти (77,3%) биле утврдени левострани карциноми (79). Овие податоци дополнително ја потврдуваат тенденцијата за поголема застапеност на левостраните тумори во различни популации.

Во студијата на Wang X. подетално е анализирана локализацијата на карциномите во рамките на самиот колон. Според нивните резултати, најчеста локализација е сигмоидниот колон, со застапеност од 55%, по што следува асцендентниот колон со 23,3%, трансверзалниот колон со 8,5%, десцендентниот колон со 8,1% и цекумот со 8,0%

(80). Оваа распределба дополнително укажува на доминацијата на дисталните, односно левострани локализации на туморот.

Во однос на вкупната дистрибуција на пациентите според TNM стадиумот, резултатите од нашата студија укажуваат дека најголем дел од пациентите биле дијагностицирани во понапреднати локални стадиуми на болеста. Поточно, во рамките на T стадиумот, најзастапени беа T3 и T4 стадиумите, при што 48,58% од пациентите припаѓаа на T3 стадиум, додека 41,74% на T4 стадиум. Овие податоци укажуваат дека кај најголем дел од пациентите туморот навлегол во подлабоките слоеви на сидот на дебелото црево или соседните структури во моментот на дијагноза, што ја нагласува важноста од рано откривање.

Во однос на N карактеристики, најголем број од пациентите беа дијагностицирани без зафатеност на лимфните јазли (N0), односно 258 пациенти или 43,07%. Пациентите со N1 карактеристики, сочинуваа 30,22%, додека со N2 карактеристики 20,67%. Оваа распределба покажува дека, иако значителен дел од пациентите немаа лимфна дисеминација, сепак постоеше и значаен процент кај кои беше присутна регионална метастатска зафатеност.

Според M карактеристики, кај 10,85% од пациентите беа присутни далечни метастази во моментот на хируршката интервенција, што претставува индикатор за напреднат статус на болеста и има значајно влијание врз прогнозата и изборот на терапија.

Анализата на степенот на диференцираност на туморот покажа дека доминираат средно диференцираните карциноми (G2), кои беа застапени кај 77,13% од пациентите. Овој податок е значаен бидејќи степенот на диференцијација е важен прогностички фактор и влијае врз биолошкото однесување на туморот.

Резултатите од нашата студија се во голема мерка споредливи со оние од студијата на Szostek J. и сор., каде исто така доминирале пациенти со T3 карактеристики (42,86%). Во однос на N статусот, во нивната студија најзастапени биле пациентите со N1 карактеристики (20,63%), додека присуството на метастази изнесувало 9,52%. Исто така, и во нивната анализа доминирале G2 карциноми, со 75,66% (78), што укажува на конзистентност на резултатите во однос на хистопатолошките карактеристики.

Од особено значење во онколошката хирургија е статусот на ресекционите margins, односно R статусот, кој директно влијае врз прогнозата и ризикот од рецидив. Во нашата студија, кај 90,32% од пациентите беше постигната R0 ресекција, што значи дека немаше микроскопски резидуален тумор, додека кај само 1,17% од пациентите беше регистрирана R1 ресекција, односно присуство на микроскопски тумор на ресекционата линија. Овие резултати укажуваат на висок квалитет на хируршкиот третман.

Во студијата на Szostek J. и сор., процентот на R0 ресекција бил уште повисок и изнесувал 98,94%, додека R1 ресекција била присутна кај 1,06% од пациентите. Од друга страна, во студијата на John C. McVey и сор., R0 ресекција била постигната кај 560 пациенти (76,4%), додека R1 ресекција била регистрирана кај 173 пациенти (23,7%) (81), што укажува на значајни варијации помеѓу различни центри и популации.

Еден од значајните наоди во нашата студија е високата застапеност на лимфната инвазија (L1), која беше присутна кај 64,11% од пациентите, додека отсуство на лимфна инвазија (L0) беше регистрирано кај 30,55%. Овој резултат укажува на поголема агресивност на туморите во нашата популација и може да има важни прогностички импликации.

Сепак, овој наод не е во согласност со дел од студиите од светската литература. На пример, во студијата на Linije Zhang и сор., од вкупниот број пациенти, лимфна инвазија (L1) била присутна кај 35,1% (141 пациент), додека кај 64,9% (261 пациент) не била детектирана лимфна инвазија (L0) (82). Овие разлики може да се должат на варијации во популацијата, стадиумот на болеста во моментот на дијагноза, како и на хистопатолошките критериуми и методите на евалуација.

Севкупно, нашите резултати укажуваат на доминација на левострани, понапреднати и средно диференцирани карциноми, со висок процент на радикални хируршки ресекции, но и со значајна застапеност на лимфна инвазија, што претставува важен аспект за понатамошна анализа и клиничка интерпретација.

Како дополнување на претходно наведените резултати, во студијата на Shalkamy MSA и сор. се прикажани податоци кои укажуваат на присуство на лимфна инвазија (L1) кај 45,6% од пациентите, додека кај 54,4% од испитаниците не била детектирана лимфна инвазија (L0) (83). Овие резултати, иако покажуваат пониска застапеност на L1 во споредба со нашата студија, сепак ја потврдуваат важноста на лимфната инвазија како значаен прогностички фактор во колоректалниот карцином. Разликите помеѓу студиите

може да се должат на различни карактеристики на популацијата, стадиумот на болеста при дијагноза, како и на методологијата на патохистолошка евалуација.

Друг значаен онколошки параметар кој има важен импакт врз прогнозата и текот на болеста е васкуларната инвазија. Во нашата студија, кај најголемиот дел од пациентите – 427 пациенти или 71,28% не беше детектирана васкуларна инвазија (V0), додека кај 131 пациент, односно 21,87% беше присутна васкуларна инвазија (V1). Кај 6,84% од пациентите не постоеја достапни податоци за овој параметар. Овие резултати укажуваат дека, иако мнозинството од пациентите немаа васкуларна инвазија, сепак значителен процент покажа агресивни карактеристики на туморот, што може да биде поврзано со поголем ризик за хематогена дисеминација и појава на далечни метастази.

Овие податоци се во согласност со резултатите од студијата на Shalkamy MSA и сор., каде што кај 86,3% од пациентите било регистрирано отсуство на васкуларна инвазија (V0), додека кај 13,7% била присутна васкуларна инвазија (V1) (83). Иако процентите не се идентични, сепак се забележува сличен тренд, односно доминација на V0 статусот во однос на V1.

Во однос на стадиумот на болеста, дистрибуцијата на пациентите во нашата студија покажа дека најголем дел од пациентите беа дијагностицирани во понапреднати стадиуми. Поточно, стадиум I беше застапен кај 2,17% од пациентите, стадиум II кај 38,9%, стадиум III кај 40,23%, додека стадиум IV беше присутен кај 10,68% од пациентите. Овие резултати укажуваат дека најголемиот број пациенти беа дијагностицираат во стадиум II и III, што ја нагласува потребата од поефикасни скрининг програми и рана детекција на болеста.

Во студијата на Shalkamy MSA. и сор. прикажани се слични, но не идентични резултати: стадиум I бил застапен со 6,8%, стадиум II со 41,6%, додека стадиум III бил најзастапен со 51,6%; за стадиум IV, пак, не се наведени податоци (83). Оваа распределба исто така укажува на доминација на понапреднатите стадиуми, особено стадиум III, што е во согласност со нашите наоди.

Дополнително, според податоците од Центарот за статистики за колоректален рак во САД, публикувани во 2025 година, од вкупниот број пациенти оперирани поради колоректален карцином, 32,9% биле дијагностицирани во локализиран стадиум (стадиум I и II), 38,4% во регионален стадиум (стадиум III), додека 22,5% имале оддалечен, односно метастатски стадиум (стадиум IV) (84). Во споредба со нашата

студија, може да се забележи нешто повисока застапеност на стадиум IV во американската популација, што може да се должи на различни фактори, вклучително и популациските карактеристики и пристапот до здравствените услуги.

Во однос на споредбата помеѓу пациентите со микросателитска нестабилност и микросателитска стабилност, анализата покажа дека овие две групи се хомогени во однос на половата дистрибуција. Разликата во застапеноста на машкиот и женскиот пол помеѓу MSI и MSS групите не беше статистички значајна ($p = 0,398$). Во двете групи доминираше машкиот пол, при што во MSI групата мажите беа застапени со 60,61%, додека во MSS групата со 65,85%. Овие резултати укажуваат дека полот не претставува значаен фактор во распределбата на MSI и MSS подтиповите.

Слични резултати се прикажани и во студијата на Chang Gon Kim и сор., каде што исто така не била утврдена статистички значајна разлика во половата дистрибуција помеѓу MSI и MSS групите ($p = 0,792$). И во оваа студија доминирала машката популација, со 58,2% во MSI групата и 59,1% во MSS групата (85). И во студијата на McCabe M. и сор. се прикажува хомогена полова распределба помеѓу групите, без статистички значајна разлика ($p = 1,000$), при што и тука доминирал машкиот пол со 56% во двете групи (86).

Овие конзистентни наоди од повеќе студии укажуваат дека, иако постои генерална доминација на машкиот пол кај колоректалниот карцином, распределбата помеѓу MSI и MSS подтиповите не е значајно зависна од полот. Ова дополнително ја нагласува улогата на други фактори, како што се генетските и молекуларните механизми, во патогенезата на овие подтипови.

Во нашата студија, анализата на возраста на пациентите во зависност од молекуларниот статус на туморот покажа значајни разлики помеѓу групите со микросателитски стабилни и микросателитски нестабилни карциноми. Просечната возраст на пациентите со MSS карциноми изнесуваше $64,3 \pm 9,8$ години, со минимална возраст од 28 години и максимална од 84 години, додека кај пациентите со MSI карциноми просечната возраст беше $61,7 \pm 11,9$ години, со опсег од 30 до 82 години. Разликата во просечната возраст од 2,6 години помеѓу овие две групи беше статистички значајна ($p = 0,049$), што укажува дека пациентите со MSI карциноми беа значително помлади во споредба со оние со MSS карциноми. Овој наод ја потврдува тезата дека микросателитската нестабилност е поврзана со помладата возраст на појавата на

колоректалниот карцином, што има клиничко значење за скрининг и идентификација на ризични групи.

Исто така, возраста на пациентите со MSS и MSI карциноми не покажа статистички значајна варијација во зависност од годината на операција ($p = 0,17$ и $p = 0,93$, соодветно). Кај MSS пациентите, оние оперирани во периодот 2020–2021 беа несигнификантно помлади ($63,3 \pm 10,2$ години) во споредба со пациентите оперирани во периодот 2022–2023 и во 2024 година ($64,9 \pm 8,9$ години и $64,9 \pm 10,2$ години, соодветно). Кај MSI пациентите, пак, се забележа обратен тренд: пациентите оперирани во периодот 2020–2021 беа несигнификантно постари ($62,5 \pm 9,0$ години) во споредба со оние оперирани во периодот 2022–2023 и 2024 година ($61,1 \pm 14,4$ години и $61,6 \pm 12,0$ години). Ова покажува дека, и покрај статистички значајната разлика помеѓу MSI и MSS групите во целокупната популација, возраста не се менува значително низ годините на интервенција.

Нашите резултати се во согласност со наодите од студијата на Chang Gon Kim и сор., каде што била утврдена статистички значајна разлика во просечната возраст помеѓу MSI и MSS групата ($p < 0,001$). Во нивната студија, просечната возраст во MSI групата изнесувала 57 години (опсег 14–87 години), додека кај MSS групата просечната возраст била 63 години (опсег 22–99 години) (85). Слични резултати се прикажани и во студијата на McCabe M. и сор., каде што била регистрирана статистички значајна разлика ($p = 0,0033$). Просечната возраст на пациентите во MSI групата изнесувала 52 ± 13 години, додека кај MSS групата 57 ± 14 години (86). Од друга страна, во студијата на Wenqi Bai и сор. не била утврдена статистички значајна разлика помеѓу групите ($p = 0,570$), при што просечната возраст на MSI пациентите изнесувала 61 година (опсег 25–82), додека кај MSS групата 61 година (опсег 18–84) (87).

Понатаму, анализата на распределбата на пациенти помлади и постари од 50 години помеѓу MSI и MSS групите во нашата студија покажа значајна статистичка разлика ($p = 0,0041$). Кај пациентите помлади од 50 години, процентот во MSI групата изнесуваше 21,21%, додека во MSS групата 9,57%. Кај пациентите постари од 50 години, процентот во MSI групата беше 78,79%, додека кај MSS групата 90,43%. Овие наоди укажуваат дека MSI карциномите се почесто присутни кај помлади пациенти, што дополнително ја потврдува потребата од фокусирани стратегии за рано откривање и дијагноза.

Слична статистички значајна разлика во возраста помлади/постари од 50 години е прикажана и во студијата на McCabe M. и сор., каде процентот на пациенти помлади од 50 години во MSI групата бил 48%, додека во MSS групата 29%. Кај пациентите, пак, постари од 50 години, процентот изнесувал 52% кај MSI и 71% кај MSS групата ($p = 0,0046$) (86). Исто така, во студијата на Fatima El Agu и сор. била утврдена статистички значајна разлика ($p = 0,01$). Кај пациентите помлади од 57 години, 70,3% биле во MSI групата, додека 49,1% во MSS групата; кај пациентите постари од 57 години, 29,7% од пациентите биле во MSI групата, а 50,9% во MSS групата (88).

Овие анализи од различни студии ја потврдуваат тенденцијата дека микросателитската нестабилност е поврзана со помлада возраст на појава на колоректалниот карцином, додека MSS карциномите почесто се дијагностицираат кај постари пациенти. Ова има важни клинички импликации, вклучувајќи потребата од прилагоден скрининг, генетско советување и индивидуален наменски пристап кон третманот на пациентите со MSI колоректален карцином.

Во нашата студија беше утврдено дека локализацијата на туморот значајно се разликува помеѓу пациентите со микросателитски нестабилни карциноми и оние со микросателитски стабилни карциноми, при што оваа разлика беше статистички високо значајна ($p < 0.0001$). Од вкупно 66 пациенти со MSI карциноми, кај 47 пациенти или 71,21% туморот беше локализиран на десната страна од дебелото црево, додека кај 19 пациенти или 28,79% туморот се наоѓаше на левата страна. Напротив, во групата на MSS пациенти, од вкупно 533 пациенти, 181 пациент или 33,96% имаа карцином на десната страна на дебелото црево, додека кај 352 пациенти или 66,04% локализацијата беше на левата страна. Ова укажува на јасен тренд дека MSI карциномите се почесто присутни на десната страна на дебелото црево, додека MSS карциномите се почесто присутни на левата страна, што е во согласност со патофизиолошките и генетските разлики помеѓу овие два поттипа.

Слични резултати се прикажани и во студијата на McCabe M. и сор., каде пациентите со MSI карцином покажале сооднос десен/лев колон од 2:1, додека во групата на MSS пациенти соодносот бил обратен, односно 2:1 во корист на левата локализација на туморот (86). Студијата на Baidoun F. и сор., исто така, ја потврдува оваа дистрибуција: 73,1% од MSI карциномите биле на десната страна на колонот, додека 24,2% на левата страна; за разлика од тоа, MSS карциномите биле малку повеќе застапени на левата

страна со 49,4% наспроти 48,4% на десната страна (89). Студијата на Fatima El Agu и сор., ја истакнува уште поголемата статистичка разлика: кај MSI карциномите десната страна била застапена со 62,2%, а левата со 37,8%, додека кај MSS карциномите левата страна доминирала со 81,9% наспроти десната со 18,1% (88). Овие конзистентни наоди од повеќе независни студии го нагласуваат клиничкото значење на локацијата на туморот во зависност од MSI статусот, особено за планирање на хируршкиот пристап и ризикот од постоперативни компликации.

Во однос на Т стадиумот, во нашата студија, пациентите со Т1 и Т2 тумори беа слично застапени во двете групи, без статистички значајни разлики ($p = 0,8$ за Т1 и $p = 0,1$ за Т2). Меѓутоа, кај Т3 туморите беше утврдена статистички значајна разлика ($p = 0,014$). 65,63% од MSI пациентите имаа Т3 тумори, додека кај MSS групата оваа застапеност беше 49,4%. Кај Т4 туморите, ситуацијата беше обратна: тие беа почесто застапени во MSS групата (45,44%) отколку во MSI групата (32,81%), со статистичка близина до значајноста ($p = 0,055$). Овие наоди укажуваат дека MSI карциномите често се дијагностицираат во помалку напредни Т статуси, што може да биде поврзано со различниот биолошки профил и агресивност на овие тумори (88, 89).

Во анализата на големината на туморот, повеќето студии, вклучувајќи ја и студијата на Tikidzhieva A.и сор., не покажуваат статистички значајни разлики помеѓу MSI и MSS групите. Сепак, важно е да се напомене дека во MSI групата процентот на Т2 тумори беше 6%, а во MSS групата 10%; кај Т3 тумори 56% во MSI наспроти 65% во MSS; и кај Т4 38% во MSI наспроти 26% во MSS. Иако овие разлики не се статистички значајни, тие покажуваат спротивен тренд во однос на нашата студија, што укажува на варијабилност во зависност од популацијата и методологијата на мерење (90).

Што се однесува до N статусот, кој ја изразува бројката на лимфни јазли со метастатски депозити од примарниот тумор, резултатите покажуваат статистички значајни разлики помеѓу MSI и MSS групите. Во N0 статусот каде нема изолирани лимфни јазли со метастази, 71,43% од пациентите беа во MSI групата, додека само 42,43% од MSS пациентите ($p < 0.0001$). Во N1 статусот 20,63% беа со MSI, а 33,47% со MSS ($p = 0,0395$), додека во N2 статусот 7,94% беа со MSI наспроти 23,31% со MSS ($p = 0,005$). Овие податоци укажуваат дека MSI карциномите помалку често се асоцираат со лимфна дисеминација во споредба со MSS карциномите, што има директно влијание врз прогнозата и терапевтските стратегии.

Слични резултати се прикажани и во студиите на Tikidzhieva A. и сор., каде N0 застапеноста во MSI групата била 24% наспроти 13% во MSS групата; N1 47% наспроти 59%, а N2 29% наспроти 27% (90). Во студијата на De Smedt и сор. не била утврдена статистички значајна разлика, но распределбата следи сличен тренд. Резултати кои се совпаѓаат со нашите наоди се објавени и во студијата на Sanghee Kang и сор., каде N0 бил застапен кај 69,6% од MSI пациентите наспроти 51,4% од MSS; N1 21,4% наспроти 31,3%, а N2 8,9% наспроти 17,4% (92). Шведската студија на Rantanen, исто така, ја потврдува оваа тенденција: пациенти со N0 биле почести во MSI карциномите, додека N1–2 почести во MSS карциноми (93).

Овие наоди потврдуваат дека MSI карциномите имаат тенденција да бидат помалку инвазивни во однос на лимфната дисеминација и почесто се локализираат на десната страна на колонот, додека MSS карциномите се поагресивни со почеста лимфна дисеминација и левостранична локализација. Ова има значајни клинички импликации за хируршката стратегија, прогнозата и терапевтскиот пристап кај пациентите со колоректален карцином.

Според резултатите од нашата анализа, кај пациенти со микросателитски нестабилни карциноми, во моментот на хируршката интервенција, односот на пациенти без присутни метастази (M0) беше релативно низок и изнесуваше 9,09%, додека кај пациентите со микросателитски стабилни карциноми оваа бројка изнесуваше само 1,69%. Разликата помеѓу овие две групи беше статистички значајна ($p=0,0003$), што ја потенцира клиничката релевантност на MSI статусот во однос на присуството на метастази при дијагноза. Дополнително, пациентите со присутни метастази во моментот на операција (M1) беа побројни во групата на MSS пациенти, со застапеност од 11,44%, наспроти само 6,06% кај MSI пациентите, со статистичка сигнификантност од $p<0.0001$. Овие податоци ја потврдуваат тенденцијата дека MSI карциномите се почесто локализирани и имаат помалку инвазивен клинички тек во моментот на дијагноза.

Понатаму, анализата покажа дека отсуството на метастази (M0) беше присутно кај 97,3% од пациентите во MSI групата наспроти 76,8% во MSS групата, додека присуството на метастази (M1) беше забележано кај само 2,7% од MSI пациентите наспроти 23,2% кај MSS пациентите. Разликата беше статистички значајна ($p=0,001$), што дополнително ја нагласува поволната онколошка прогноза поврзана со MSI карциномите (88). За разлика од нашите наоди, некои студии, како онаа на De Smedt и

Nasemalhousseini Mosarad E., не прикажуваат статистички значајни разлики помеѓу групите (91,94), што укажува на варијабилност во резултатите зависно од популацијата и методологијата на испитување.

Во однос на диференцијацијата на туморот (G статусот), во нашата студија не беа утврдени статистички значајни разлики помеѓу MSI и MSS групите ($p=0,68$). Кај MSI групата немаше пациенти со добро диференциран карцином (G1), додека кај MSS нивниот процент изнесуваше 0,86%. Најголем дел од пациентите беа со средно диференцирани карциноми (G2): 87,5% кај MSI и 89,01% кај MSS. Лошо диференциран карцином (G3) беше застапен кај 12,5% од MSI пациентите и 10,13% од MSS пациентите. Овие наоди се во согласност со резултатите од студијата на Nair K и сор., каде кај MSI немало пациенти со G1, додека кај MSS тие биле 7,4%. Средно диференцираните карциноми беа почесто застапени кај MSI (58,3%), додека кај MSS 70,4%, а кај лошо диференцираните карциноми процентот беше 41,7% кај MSI наспроти 22,2% кај MSS, без статистичка значајност ($p=0,338$) (95).

Во студијата на Sanghee Kang и сор., се прикажува малку поинаква распределба, каде G1 бил застапен со 8,9% кај MSI и 12,6% кај MSS, G2 со 71,4% кај MSI и 85,4% кај MSS, додека G3 бил почесто застапен кај MSI со 19,6% наспроти 2% кај MSS, со статистички значајна разлика ($p<0,01$). Ова ја потврдува тенденцијата MSI карциномите да бидат повисоко диференцирани лошо, додека MSS карциномите се почесто добро или средно диференцирани (92). Слични трендови се забележани и во студиите на Fatima El Agu и Vogelaar (88,96).

Ресекционата маргина, како важен хируршки и онколошки параметар, покажа дека сите MSI пациенти во нашата студија беа оперирани со R0 ресекција, додека кај MSS групата само 1,44% имале R1. Студијата на Andersen H. и сор., исто така ја потврдува оваа дистрибуција: 158 од 177 MSI пациенти имале R0, додека 19 имале R1; кај MSS групата 548 од 656 пациенти биле R0, а 107 R1 (97).

Лимфната инвазија (L степен) е исто така значајна, со статистички значајна разлика помеѓу групите: L0 кај MSI беше 71,88% додека кај MSS 27,24%; L1 кај MSI беше 28,13% наспроти 72,76% кај MSS. Васкуларната инвазија (V степен) покажа помала разлика: V0 беше присутна кај 79,69% од MSI наспроти 76,11% од MSS групата, додека V1 беше 20,31% кај MSI наспроти 23,89% кај MSS, без статистичка значајност ($p=0,53$).

Слични наоди се прикажани во студијата на Baidoun F. и сор., каде 78,1% од MSI пациентите немале лимфоваскуларни метастази, додека 80,8% од MSS биле без присуство на метастази; присуство на депозити било забележано кај 16,2% од MSI и 13,4% од MSS (98). Студијата на Chang Gon Kim и сор. прикажува 40% од MSI пациентите без лимфоваскуларни метастази наспроти 57,2% од MSS пациентите, додека присутни депозити биле најдени кај 60% од MSI наспроти 42,8% од MSS (85). Fatima El Agu и сор. прикажале 18,9% васкуларна инвазија кај MSI и 10,9% кај MSS, додека отсуството на инвазија била 81,1% кај MSI и 89,1% кај MSS (88).

Овие резултати ја нагласуваат клиничката важност на MSI статусот при проценка на инвазивноста, ресекционите маргини и лимфоваскуларната инволвираност, што има директно влијание врз изборот на терапија, прогностичкиот профил и следењето на пациентите со колоректален карцином.

Стадиумот на карцином на дебелото црево претставува еден од најзначајните прогностички фактори, бидејќи директно влијае на петгодишното преживување на пациентите. Според студијата на Hong Y. и сор., петгодишното преживување варира значително во зависност од стадиумот на болеста: 94,7% за пациенти во првиот стадиум, 88,4% за вториот стадиум, 74,3% за третиот стадиум и само 31,5% за четвртиот стадиум (99). Овие податоци ја нагласуваат важноста од детална анализа на распределбата на пациентите според стадиумот на болеста, особено при споредба на карциномите кои се микросателитски нестабилни и оние кои се микросателитски стабилни.

Во нашето истражување се утврди дека пациентите со MSI и MSS карциноми значајно се разликуваат според стадиумот на болеста ($p=0,0001$). Во првиот стадиум, застапеноста на MSI пациентите изнесуваше 1,61%, додека кај MSS е 2,45%, што е статистички несигнификантно ($p=0,68$). Значајна статистичка разлика беше забележана во вториот стадиум, каде 69,35% од пациентите беа MSI наспроти 38,85% MSS ($p<0,0001$), што укажува на тенденцијата MSI карциномите да се дијагностицираат во пониски стадиуми.

Во трет стадиум, статистички значајната разлика ($p=0,0004$) покажа дека пациентите со MSS карциноми се повисоко застапени (46,42%) во споредба со MSI пациентите (22,58%). Четвртиот стадиум исто така покажа поголема застапеност на MSS пациентите (12,27%) наспроти 6,45% кај MSI, иако разликата не беше статистички силно значајна ($p=0,18$). Овие резултати ја потврдуваат нашата хипотеза дека MSI карциномите

се почесто дијагностицираат во пониски стадиуми, додека MSS карциномите се распределени во подоцнежни и посложени стадиуми на болеста.

Податоците од студијата на Xu Y. и сор. го потврдуваат овој тренд: статистички значајна разлика во распределбата според микросателитскиот статус е присутна со $p < 0,001$. Во првиот стадиум 17,2% биле MSI, а 19,8% MSS. Во вториот стадиум доминирале MSI пациентите (55,9%) наспроти 26,8% MSS. Третиот стадиум бил доминантен за MSS (39,8%) во споредба со 25,8% MSI, додека во четвртиот стадиум MSS пациентите биле 13,6% наспроти само 1,1% MSI (100).

Слична распределба е прикажана и во студијата на Bai W. и сор., каде во првиот стадиум доминирале MSI пациентите со 48,72% наспроти MSS со 24,14%. Во вториот стадиум застапеноста била 43.59% кај MSI наспроти 33.62% кај MSS. Во третиот стадиум се покажала доминација на MSS пациентите со 38,79% наспроти 7,69% MSI. Немало пациенти со MSI во четврти стадиум во оваа студија MSI наспроти 3,45% од MSS групата (87).

Интересно е дека во студијата на McCabe M. и сор. не била утврдена статистички значајна разлика помеѓу MSI и MSS карциномите по стадиуми ($p = 0,6226$). Во првиот стадиум, дистрибуцијата била идентична (4% во двете групи), во вториот стадиум била 38% MSI наспроти 35% MSS, во третиот 49% MSI наспроти 56% MSS, а во четвртиот 9% MSI наспроти 5% MSS (86).

Данската студија на Andersen H. и сор. покажала различен тренд, со значајна доминација на MSS пациентите во сите стадиуми: првиот стадиум 19,5% MSI наспроти 80,5% MSS, вториот 30,7% MSI наспроти 69,3% MSS, третиот 17,1% MSI наспроти 82,9% MSS и четвртиот 7,6% MSI наспроти 92,4% MSS (97).

Овие податоци ја потенцираат важноста од микросателитскиот статус како прогностички фактор, особено во планирањето на терапевтскиот пристап. MSI карциномите почесто се откриваат во пониски стадиуми и се поврзани со подобра прогноза, додека MSS карциномите почесто се дијагностицираат во подоцнежни стадиуми, со поголема инвазивност и потенцијално полоша прогноза за преживување.

9. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Преваленцијата на микросателитски нестабилни (MSI) тумори во рамките на нашата студија изнесуваше 11,02%, што е релативно пониска од средната глобална инциденција според достапната литература, но сепак ја надминува инциденцијата регистрирана во повеќето азиски земји. Овој податок укажува на географска варијабилност и потенцијално на генетски и еколошки фактори кои влијаат на развојот на MSI аденокарциноми на колонот.
2. Во нашата кохорта, беше регистрирана доминација на машкиот пол во појавата на аденокарцином на колонот, што е во согласност со општопознатите епидемиолошки податоци, според кои мажите имаат повисок ризик од развој на болеста во споредба со жените.
3. Анализата исто така покажа забележлив тренд на зголемена инциденција на аденокарцином на колонот кај помладата популација (<50 години), што укажува на значајноста од епидемиолошки мониторинг и рана дијагностика во овие возрастни групи.
4. Од вкупниот број испитани пациенти, околу половина беа дијагностицирани во напредни TNM стадиуми на болеста (III и IV), што ја потенцира потребата од ефикасни стратегии за рано откривање и превенција.
5. Еден од клучните податоци што се разликува од глобалната литература е високата застапеност на лимфната инвазија во нашата кохорта, што укажува на потенцијално поагресивен биолошки профил на туморите и импликации за хируршки и онколошки третман.
6. Во нашата студија не беше утврдена статистички значајна разлика во половата дистрибуција помеѓу MSI и MSS групите, но пациентите со MSI беа значително помлади во споредба со оние со MSS, што укажува на различни биолошки и молекуларни карактеристики помеѓу овие подгрупи.
7. Во однос на анатомската локализација, туморите во MSI групата преовладуваа на десната страна од колонот, додека кај MSS пациентите доминираа туморите на левата страна, што има значајни импликации за дијагностичките пристапи и хируршките стратегии.

8. Аденокарциномите од MSI групата се карактеризираа со понизок Т статус, помал број на позитивни лимфни јазли и поретко присуство на метастази во моментот на операција во споредба со аденокарциномите од MSS групата, што укажува на поефикасен локален контролен профил и потенцијално подобра прогноза.
9. Не беше утврдена статистички значајна разлика во однос на диференцираноста и васкуларната инвазија на туморот помеѓу MSI и MSS групите, додека лимфната инвазија беше значајно почеста кај MSS отколку кај MSI аденокарциномите, што ја истакнува клиничката релевантност на лимфниот статус при проценка на агресивноста на туморот.
10. MSI аденокарциномите беа значајно почесто застапени во пониски стадиуми на болеста, што ја поддржува нашата хипотезата за подобра прогноза во споредба со MSS аденокарциномите, кои се почести во напредни стадиуми на болеста.

10. РЕФЕРЕНЦИ:

1. Standring S. *Gray's Anatomy*. 42nd edition. London: Elsevier, 2020.
2. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier, 2018.
3. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.
4. Drummond H. "The arterial supply of the colon." *Br J Surg*, 1944;32:450–455.
5. Riolan J. *De la circulation et des vaisseaux du gros intestin*. Paris, 1700.
6. Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, et al. *Surgery of the Colon, Rectum and Anus*. 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
7. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. "The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence?" *Br J Surg*, 1982;69:613–616.
8. Fearon ER, Vogelstein B. "A genetic model for colorectal tumorigenesis." *Cell*, 1990;61:759–767.
9. Vogelstein B, Kinzler KW. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill, 2002.
10. Markowitz SD, Bertagnolli MM. "Molecular origins of colorectal cancer." *N Engl J Med*, 2009;361:2449–2460.
11. Boland CR, Goel A. "Microsatellite instability in colorectal cancer." *Gastroenterology*, 2010;138:2073–2087.
12. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. "Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability." *J Natl Cancer Inst*, 2004;96:261–268.
13. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. "Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis." *Gut*, 2008;57:941–950.
14. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. "Genetic instabilities in human cancers." *Nature*, 1998;396:643–649.
15. Nowak MA, Komarova NL, Sengupta A, et al. "The role of chromosomal instability in tumor initiation." *PNAS*, 2002;99:16226–16231.
16. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. "Cancer Statistics, 2021." *CA Cancer J Clin*, 2021;71:7–33.
17. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. "Colorectal cancer." *Lancet*, 2019;394:1467–1480.

18. Benson AB III, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. "Colon cancer, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *J Natl Compr Canc Netw*, 2021;19:329–359.
19. Biller LH, Schrag D. "Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review." *JAMA*, 2021;325:669–685.
20. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. "Prognostic factors in colorectal cancer." *Am J Surg Pathol*, 2000;24:101–111.
21. Tanis PJ, van der Pas MH, van der Harst E, et al. "Surgical options for right-sided colon cancer." *Lancet Oncol*, 2013;14:e291–e300.
22. Degiuli M, De Nardi P, Sartori CA, et al. "Laparoscopic vs open complete mesocolic excision for right colon cancer: multicenter cohort study." *Ann Surg Oncol*, 2017;24:2144–2151.
23. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. "Long-term outcomes of laparoscopic vs open surgery for colon cancer." *N Engl J Med*, 2015;372:799–807.
24. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. "Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation." *Colorectal Dis*, 2009;11:354–364.
25. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. "Complete mesocolic excision with central vascular ligation: a critical review." *Colorectal Dis*, 2010;12:3–12.
26. Wolpin BM, Mayer RJ. "Systemic treatment of colorectal cancer." *Gastroenterology*, 2008;134:1296–1310.
27. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A. "Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Ann Oncol*, 2010;21:v70–v76.
28. Sagar PM, Sagar PM, et al. "Lymphatic spread and surgical implications in colon cancer." *Ann Surg*, 1996;224:342–350.
29. Tan P, Yeoh KG. "Genetics and molecular pathogenesis of colorectal cancer." *Gastroenterology*, 2015;149:2040–2055.
30. Markowitz SD. "Molecular basis of colorectal cancer: chromosomal instability vs microsatellite instability." *Gastroenterology*, 2012;143:60–71.
31. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. "A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria." *Cancer Res*, 1998;58:5248–5257.

32. Vilar E, Gruber SB. "Microsatellite instability in colorectal cancer — the stable evidence." *Nat Rev Clin Oncol*, 2010;7:153–162.
33. Boland CR, Goel A. "Microsatellite instability in colorectal cancer." *Gastroenterology*, 2010;138:2073–2087.
34. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. "Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability." *J Natl Cancer Inst*, 2004;96:261–268.
35. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. "Immunohistochemistry for mismatch repair deficiency in colorectal cancer." *J Clin Oncol*, 2010;28:3060–3068.
36. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. "Microsatellite instability in cancer of the proximal colon." *Science*, 1993;260:816–819.
37. Boland CR, Goel A. "Microsatellite instability in colorectal cancer." *Gastroenterology*, 2010;138:2073–2087.
38. Popat S, Hubner R, Houlston RS. "Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis." *J Clin Oncol*, 2005;23:609–618.
39. Liu Y, Sargent DJ, Kerr D, et al. "PCR-based microsatellite instability testing for colorectal cancer." *Clin Cancer Res*, 2012;18:633–640.
40. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. "A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition." *Cancer Res*, 1998;58:5248–5257.
41. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. "Revised Bethesda Guidelines for Lynch syndrome and microsatellite instability." *J Natl Cancer Inst*, 2004;96:261–268.
42. Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, Boland CR. "Testing for microsatellite instability in colorectal cancer: clinical and molecular perspectives." *Clin Cancer Res*, 2010;16:4177–4186.
43. Vilar E, Gruber SB. "Microsatellite instability in colorectal cancer — the stable evidence." *Nat Rev Clin Oncol*, 2010;7:153–162.
44. Boland CR, Goel A. "Microsatellite instability in colorectal cancer." *Gastroenterology*, 2010;138:2073–2087.
45. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. "Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer." *J Natl Cancer Inst*, 2004;96:261–268.
46. Sinicrope FA, Sargent DJ. "Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications." *Clin Cancer Res*, 2012;18:1506–1512.

47. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. "Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade." *Science*, 2017;357:409–413.
48. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. "ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes." *Am J Gastroenterol*, 2015;110:223–262.
49. 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;342:69–77.
50. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. "Cancer statistics, 2020." *CA Cancer J Clin*, 2020;70:7–30.
51. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. "Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality." *Gut*, 2017;66:683–691.
52. Brenner H, Kloor M, Pox CP. "Colorectal cancer." *Lancet*, 2014;383:1490–1502.
53. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. "Colorectal cancer." *Lancet*, 2019;394:1467–1480.
54. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York: Springer, 2017.
55. Cancer in the Republic of North Macedonia (2011-2020)
56. Rebecca L. Siegel, Nikita S, et al. Colorectal cancer statistics, 2023: Cancer Journal for Clinicians/volume 73, issue 3/ p.233-254.
57. Mei WJ, Mi M, Qian J, Xiao N, Yuan Y and Ding PR (2022) Clinicopathological characteristics of high microsatellite instability/mismatch repair-deficient colorectal cancer: A narrative review. *Front. Immunol.* 13:1019582. doi: 10.3389/fimmu.2022.1019582.
58. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, Nakatani K, Aoki D, Kuwata T, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* (2021) 112:1105–13. doi: 10.1111/cas.14798.
59. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-h) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: A structured literature review. *J Oncol* (2020) 2020:1807929. doi: 10.1155/2020/1807929
60. Zhang C, Ding H, Sun S, Luan Z, Liu G, Li Z. Incidence and detection of high microsatellite instability in colorectal cancer in a Chinese population: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* (2020) 11:1155–63. doi: 10.21037/jgo-20-487

61. . Jiang W, Sui QQ, Li WL, Ke CF, Ling YH, Liao LE, et al. Low prevalence of mismatch repair deficiency in Chinese colorectal cancers: a multicenter study. *Gastroenterol Rep (Oxf)* (2020) 8:399–403. doi: 10.1093/gastro/goaa006
62. Jiang W, Cai MY, Li SY, Bei JX, Wang F, Hampel H, et al. Universal screening for lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features. *Int J Cancer*
63. Vg DR, Nayanar SK, Gopinath V, Philip KJ, Aryadan N, Nair V, et al. Testing for microsatellite instability in colorectal cancer - a comparative evaluation of immunohistochemical and molecular methods. *Gulf J Oncolog* (2022) 1:70–8.
64. Ostwal V, Pande NS, Engineer R, Saklani A, deSouza A, Ramadwar M, et al. Low prevalence of deficient mismatch repair (dMMR) protein in locally advanced rectal cancers (LARC) and treatment outcomes. *J Gastrointest Oncol* (2019) 10:19–29. doi:10.21037/jgo.2018.10.01
65. Paulose RR, Ail DA, Biradar S, Vasudevan A, Sundaram KR. Prognostic and predictive significance of microsatellite instability in stage II colorectal carcinoma: An 8-year study from a tertiary center in south India. *Indian J Cancer* (2019) 56:302–8. doi: 10.4103/ijc.IJC_365_18
66. Rai PR, Shetty N, Rai PR, Shet D, Shetty A. A study on the frequency and clinicopathological correlates of mismatch repair-deficient colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* (2020) 16:S183–8. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_526_18
67. Koopman MK, Kortman GA, Mekenkamp LL, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* (2009) 100:266–73. doi: 10.1038/sj.bjc.6604867
68. Aasebo KO, Dragomir A, Sundstrom M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eet al. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med* (2019) 8:3623–35. doi: 10.1002/cam4.2205
69. Soliman AS, Bondy M, El-Badawy S, Mokhtar NE, Issa S, Bayoumy S, et al. Contrasting molecular pathology of colorectal carcinoma in Egyptian and Western patients. *Br J Cancer* (2001) 85:1037–46. doi: 10.1054/bjoc.2001.1838
70. Rios-Valencia JC, Cruz-Reyes CG, Galindo-Garcia TA, Rosas-Camargo VG, Gamboa-Dominguez A. Mismatch repair system in colorectal cancer. frequency, cancer phenotype, and follow-up. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* (2022) 87:432–8. doi: 10.1016/j.rgmxen.2022.05.017

71. Lopez-CorreaPELino-SilvaLSGamboa-DominguezAZepeda-NajarCSalcedo-HernandezRA. Frequency of defective mismatch repair system in a series of consecutive cases of colorectal cancer in a national cancer center. *J Gastrointest Cancer* (2018) 49:379–84. doi: 10.1007/s12029-018-0132-1
72. ChoiYY. Genomic analysis for discovering genetic alterations in young Korean patients with double primary cancers of the stomach and colon, graduate school, yonsei university. (2019).
73. LoughreyMBMcGrathJColemanHGBankheadPMaxwellPMcGreadyCet al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology* (2021) 78:401–13. doi: 10.1111/his.14233
74. Noepel-DuennebackeSJuetteHFederISKluxenLBasaraNHillerWet al. High microsatellite instability (MSI-h) is associated with distinct clinical and molecular characteristics and an improved survival in early colon cancer (CC); real world data from the AIO molecular registry colopredict plus. *Z Gastroenterol* (2020) 58:533–41. doi: 10.1055/a-1156-4433
75. LungulescuCCroitoruVMVolovatSRCazacuIMTurcu-StiolicaAGheoneaDIet al. An insight into deficient mismatch repair colorectal cancer screening in a Romanian population-a bi-institutional pilot study. *Medicina (Kaunas)* (2021) 57:847. doi: 10.3390/medicina57080847
76. Ashktorab H Ahuja S Kannan L Llor X Ellis NA Xicola RMet al. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer. *Oncotarget* (2016) 7:34546–57. doi: 10.18632/oncotarget.8945
77. Sinicrope, F. A., et al. (2006). DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(13), 972-980.
78. Szostek, J.; Serafin, M.; Mąka, M.; Jabłońska, B.; Mrowiec, S. Right-Sided Versus Left-Sided Colon Cancer—A 5-Year Single-Center Observational Study. *Cancers* **2025**, *17*, 537.
79. Huang CW, Tsai HL, Huang MY, Huang CM, Yeh YS, Ma CJ, et al. Different clinicopathologic features and favorable outcomes of patients with stage III left-sided colon cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13:257. doi:10.1186/s12957-015-0640-4

80. Wang X. Epidemiological characteristics and prevention and control strategies of colorectal cancer in China and America. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2019;25(1):1–5.
81. McVey JC, Sasaki K, Margonis GA, Nowacki AS, Firl DJ, He J, Berber E, Wolfgang C, Miller CC, Weiss M, Aucejo FN. The impact of resection margin on overall survival for patients with colon cancer liver metastasis varied according to the primary cancer location. *HPB (Oxford)*. 2019 Jun;21(6):702-710. doi: 10.1016/j.hpb.2018.11.001. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30501989.
82. Zhang L, Deng Y, Liu S, Zhang W, Hong Z, Lu Z, Pan Z, Wu X, Peng J. Lymphovascular invasion represents a superior prognostic and predictive pathological factor of the duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2023 Jan 3;23(1):3. doi: 10.1186/s12885-022-10416-7. PMID: 36593480; PMCID: PMC9808960.
83. Shalkamy MSA, Bae JH, Lee CS, Han SR, Kim JH, Kye BH, Lee IK, Lee YS. Oncological impact of vascular invasion in colon cancer might differ depending on tumor sidedness. *J Minim Invasive Surg*. 2022 Jun 15;25(2):53-62. doi: 10.7602/jmis.2022.25.2.53. PMID: 35821690; PMCID: PMC9218406.
84. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. cancer statistics: Colorectal cancer stat bite. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/colorectal-cancer-stat-bite.html>
85. Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Kim C, Kim JH, Heo SJ, Park HS, Kim JH, Kim NK, Min BS, Kim H, Koom WS, Shin SJ. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer*. 2016 Jun 28;115(1):25-33. doi: 10.1038/bjc.2016.161. Epub 2016 May 26. PMID: 27228287; PMCID: PMC4931375.
86. McCabe M, Perner Y, Magobo R, Magangane P, Mirza S, Penny C. Microsatellite Instability assessment in Black South African Colorectal Cancer patients reveal an increased incidence of suspected Lynch syndrome. *Sci Rep*. 2019 Oct 21;9(1):15019. doi: 10.1038/s41598-019-51316-4. PMID: 31636305; PMCID: PMC6803663.
87. Bai W, Ma J, Liu Y, Liang J, Wu Y, Yang X, Xu E, Li Y, Xi Y. Screening of MSI detection loci and their heterogeneity in East Asian colorectal cancer patients. *Cancer*

- Med. 2019 May;8(5):2157-2166. doi: 10.1002/cam4.2111. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30945461; PMCID: PMC6536949.
88. El Agy F, Otmani IE, Mazti A, Lahmidani N, Oussaden A, El Abkari M, Benjelloun EB, Moukit W, El Bouhaddouti H, Toughrai I, Hassani KM, Maazaz K, Benbrahim Z, Mellas N, El Rhazi K, Ouldim K, El Bardai S, Adil Ibrahimi S, Ait Taleb K, Bennis S, Laila C. Implication of Microsatellite Instability Pathway in Outcome of Colon Cancer in Moroccan Population. *Dis Markers*. 2019 Dec 7;2019:3210710. doi: 10.1155/2019/3210710. PMID: 31885734; PMCID: PMC6925747.
 89. Baidoun F, Saad AM, Abdel-Rahman O. Prognostic and predictive value of microsatellite instability status among patients with colorectal cancer. *J Comp Eff Res*. 2021 Nov;10(16):1197-1214. doi: 10.2217/cer-2021-0013. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34608819.
 90. Tikidzhieva A, Benner A, Michel S, Formentini A, Link KH, Dippold W, von Knebel Doeberitz M, Kornmann M, Kloor M. Microsatellite instability and Beta2-Microglobulin mutations as prognostic markers in colon cancer: results of the FOGT-4 trial. *Br J Cancer*. 2012 Mar 13;106(6):1239-45. doi: 10.1038/bjc.2012.53. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22353804; PMCID: PMC3304421.
 91. De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, Govaere O, Tousseyn T, Van Cutsem E, Prenen H, Tejpar S, Spaepen M, Matthijs G, Decaestecker C, Moles Lopez X, Demetter P, Salmon I, Sagaert X. Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *Br J Cancer*. 2015 Jul 28;113(3):500-9. doi: 10.1038/bjc.2015.213. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26068398; PMCID: PMC4522625.
 92. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(9):e0019. doi: 10.1097/MD.00000000000010019. PMID: 29489646; PMCID: PMC5851768.
 93. Rantanen P, Keränen A, Barot S, Ghazi S, Liljegren A, Nordenvall C, Lindblom A, Lindfors U. The prognostic significance of microsatellite instability in colorectal cancer: a Swedish multi-center study. *Int J Colorectal Dis*. 2023 Jul 17;38(1):197. doi: 10.1007/s00384-023-04480-z. PMID: 37458848; PMCID: PMC10352163.
 94. Nazemalhosseini Mojarad E, Kashfi SM, Mirtalebi H, Taleghani MY, Azimzadeh P, Savabkar S, Pourhoseingholi MA, Jalaiekhoo H, Asadzadeh Aghdaei H, Kuppen PJ,

- Zali MR. Low Level of Microsatellite Instability Correlates with Poor Clinical Prognosis in Stage II Colorectal Cancer Patients. *J Oncol.* 2016;2016:2196703. doi: 10.1155/2016/2196703. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27429617; PMCID: PMC4939356.
95. Krishna Nair, Divya Shetty, Anita Sharan. Dr. D. Y. Patil Medical College, Hospital and Research Centre A Comparative Study of MSI and MSS Colorectal Carcinomas: Histopathological and Clinical Findings from a Single-Center Retrospective Analysis in India. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6591137/v1>.
96. Vogelaar FJ, Erning FNV, Reimers MS, Linden HV, Pruijt H, Brule AJCVD, Bosscha K. The Prognostic Value of Microsatellite Instability, *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* Mutations in Stage II Colon Cancer Patients. *Mol Med.* 2016 May;21(1):1038-1046. doi: 10.2119/molmed.2015.00220. Epub 2016 May 9. PMID: 26716438; PMCID: PMC4982476.
97. Andersen HS, Bertelsen CA, Henriksen R, Campos AH, Kristensen B, Ingeholm P, Gögenur I. The pathological phenotype of colon cancer with microsatellite instability. *Dan Med J.* 2016 Feb;63(2):A5198. PMID: 26836800.
98. Baidoun F, Saad AM, Abdel-Rahman O. Prognostic and predictive value of microsatellite instability status among patients with colorectal cancer. *J Comp Eff Res.* 2021 Nov;10(16):1197-1214. doi: 10.2217/ce-2021-0013. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34608819.
99. Hong Y, Kim J, Choi YJ, Kang JG. Clinical study of colorectal cancer operation: Survival analysis. *Korean J Clin Oncol.* 2020 Jun;16(1):3-8. doi: 10.14216/kjco.20002. Epub 2020 Jun 30. PMID: 36945303; PMCID: PMC9942716.
100. Xu Y, Liu K, Li C, Li M, Zhou X, Sun M, Zhang L, Wang S, Liu F, Xu Y. Microsatellite instability in mismatch repair proficient colorectal cancer: clinical features and underlying molecular mechanisms. *EBioMedicine.* 2024 May;103:105142. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105142. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38691939; PMCID: PMC11070601.

ИНДЕКС НА КРАТЕНКИ

MSS	Микросателитска стабилност (Microsatellite Stable)
MSI	Микросателитска нестабилност (Microsatellite Instability)
PCR	Полимеразна верижна реакција (Polymerase Chain Reaction)
pTNM	Патохистолошка TNM класификација (Pathologic Tumor–Node–Metastasis staging)
IHC	Имунохистохемија (Immunohistochemistry)
CRC	Колоректален карцином (Colorectal Cancer)
AJCC	Американски заеднички комитет за рак (American Joint Committee on Cancer)
ДНК	Дезоксирибонуклеинска киселина
MMR	Mismatch repair
CIN	Хромозомска нестабилност Chromosomal Instability