T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE MOLEKÜLER FARKLILIKLARIN ANALİZİ VE PROGNOSTİK SONUÇLARI

ÖMER FARUK ÖZKAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVGİ KALKANLI TAŞ

MOLEKÜLER ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI
MOLEKÜLER ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
MAYIS/2023

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Moleküler Onkoloji Doktora Programındaki eğitimim süresince bilgi, görgü, eğitim ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Duman'a sonsuz saygı, şükran ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmamın planlamasında ve yürütülmesinde bana yardımcı olan, destek, ilgi ve anlayışını hiçbir zaman sakınmayan tez hocam sayın Prof. Dr. Sevgi Kalkanlı Taş hocama ve tezimde olan tüm katkıları ve yardımları nedeniyle sayın Doç. Dr. Melike Özçelik'e,

Bu süreçte 4 yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde beraber olduğum doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getirirken hiçbir fedakarlığı esirgemeyen her an varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer F. Özkan

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KOLON VE REKTUMUN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 2
2.2. KOLOREKTAL FİZYOLOJİ 5
2.3. KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ 6
2.4. KRK PATOGENEZİ 7
2.4.1. Genetik Yolak 8
2.4.2. Kolorektal Kanserlerde Metastaz 10
2.5. KRK 11
2.5.1. Histomorfoloji 11
2.5.1.1. Histolojik tip: 11
2.5.1.2. Histolojik derecelendirme (Grade): 11
2.5.2. Laboratuvar Testleri 12
2.5.3. Kolonoskopi 13
2.5.4. Görüntüleme 13
2.5.5. Patolojik Evreleme 14
2.5.6. Cerrahi Teknik 16
2.5.7. KRK'de Cerrahi Sonrası Evreye Göre Adjuvan Tedavi 17
2.5.7.1. KRAS/NRAS 19
2.5.7.2. BRAF 19
2.5.7.3. Anti-VEGF ve Anti-EGFR ajanlar 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22
4. BULGULAR 23
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER 23
4.2. GENETİK ANALİZLER 26

4.2.1. Spesimenlerin Diferansiasyon; Lenfatik, Vasküler ve Perinöral İnvazyon Açısından Değerlendirilmesi 27
4.2.2. Metastaz Organlarına İlişkin Verilerin Analizi 28
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 37
KAYNAKLAR 38
EK 42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: AJCC KRK Evreleme Sistemi 15

Tablo 4.1: Yaş dağılımı 24

Tablo 4.2: Cinsiyete göre yaş dağılım tablosu 25

Tablo 4.3: Tedavi protokolleri dağılım tablosu 29

Tablo 4.4: Genetik analizlerin ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması 30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Kolorektal kanser gelişiminde genetik. APC: Adenomatous polyposis coli. .. 8

Şekil 4.1: Yaş dağılım grafiği 23

Şekil 4.2: Cinsiyete göre yaş dağılım grafiği 24

Şekil 4.3: Cinsiyet dağılım grafiği 25

Şekil 4.4: Evre dağılım grafiği 26

Şekil 4.5: Yaş-evre dağılım grafiği 27

Şekil 4.6: Lenfovasküler infiltrasyon dağılımı 28

Şekil 4.7: Perinöral invazyon dağılımı 28

Şekil 4.8: Metastaz dağılım grafiği 29

Şekil 4.9: Kras analizine göre sağkalım eğrisi 31

Şekil 4.10: Toplam sağkalım eğrisi 31

Şekil 4.11: Nras analizine göre sağkalım 32

Şekil 4.12: Braf ve sağkalım 32

Şekil 4.13: Tümör yerleşim yerine göre sağkalım 33

Şekil 4.14: MSI analizine göre sağkalım 33

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU : 5-Florourasil

AAP : Ailevi Adenomatöz Polipozis

AJCC : The American Joint Committee on Cancer

APC : Adenomatous polyposis coli

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CEA : Karsinoembriyojenik Antijen

CIMP : Cpg Ada Mutilator Fenotip

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EAS : Eksternal Anal Sfinkter

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ERUS : Endorektal Ultrason

GGK : Gaytada Gizli Kan

HNPCC : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

IAS : İnternal Anal Sfinkter

IMA : İnferior Mezenter Arter

IMV : İnferior Mezenter Ven

KRK : Kolorektal Kanserler

LV : Lökovorin

MSI : Mikrosatellit Instabilite

PDK : Piruvat Dehidrojenaz Kinaz

PMMR : Mismatch Repair-Proficient

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SMA : Süperior Mezenter Arter

SPSS : Statistical Package for The Social Sciences

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Factor

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE MOLEKÜLER FARKLILIKLARIN ANALİZİ VE PROGNOSTİK SONUÇLARI

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserler DSÖ verilerine göre en sık görülen 3. kanser türüdür, kansere bağlı ölüm nedenlerinde 2. sıradadır. Kemoterapiye eklenen hedefe yönelik tedavilerle genel sağkalımda iyileşme sağlanmıştır. Monoklonal antikorlar en sık uygulanan hedefe yönelik tedavilerdir. Anti-VEGF tedaviler, moleküler biyobelirteçten bağımsız olarak etkinlik gösterirken; anti-EGFR tedaviler EGFR-RAS-RAF-MEK yolağında mutasyon olmadığı durumlarda etki gösterirler. Tümörün moleküler özelliklerine göre seçilen tedavilerle sağkalım sonuçları daha iyidir. Metastatik kolorektal kanserlerde moleküler farklılıkların analizi ve sonucuna göre seçilen tedavilerin sağkalım sonuçlarını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, metastatik kolorektal kanser tanısı doğrulanmış, performans statusu intensif kemoterapi kombinasyonuna uygun hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik (Metastaz yeri, sistemik tedaviler, sağkalım süreleri), moleküler ve patolojik datalar (Histolojik tip, diferansiasyon, tümör yerleşim yeri, mikrosatellit instabilite durumu, tanıda erken evre olup sonradan metastatik olanlar için T, N evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) retrospektif olarak dosyalardan elde edildi.

Bulgular: Metastatik kolorektal kanseri olan 102 olgunun median sağkalım süresi 33,80±4,83; 5 yıllık sağkalım oranı %38 olarak bulunmuştur. Kras mutant olan hastalarda median sağkalım süresi 29,32±5,33 kras-wild olanlarda 134,17±68,66 olarak gözlenmiştir (p=0,005). Nras mutant olan hastalarda median sağkalım süresi 19,02±0,00; Nras wild hastalarda 33,80±4,83'tür (p=0,62). Braf mutant olanlarda median sağkalım süresi 26,28±12,14; Braf wild olan hastalarda 33,80±8,39 bulunmuştur (p=0,055).

Sonuç: Metastatik kolorektal kanserlerde yeni tedavi stratejileri uygulanabilmektedir. Monoklonal antikorlar en sık uygulanan hedefe yönelik tedavilerdir. VEGF'yi hedefleyen bevacizumab, aflibercept ve EGFR'yi hedefleyen cetuximab, panitimumab bunlara örnektir. Anti-VEGF tedaviler, moleküler

biyobelirteçten bağımsız olarak etkinlik gösterirken, anti-EGFR tedaviler EGFR-RAS-RAF-MEK yolağında mutasyon olmadığı durumlarda etki gösterirler.

Anahtar Kelimeler: BRAF, Kolorektal kanser, KRAS; Metastaz, Monoklonal Antikorlar, NRSAS, Prognoz

EVALUATION OF MOLECULAR DIFFERENCES IN METASTATIC COLORECTAL CANCERS AND THEIR IMPACT ON PROGNOSIS

ABSTRACT

Aim: Colorectal malignancies are the third most common cancer type according to the World Health Organization and are the second leading cause in cancer-related deaths. Additionally, adding targeted therapies to standard chemotherapy provided better survival than chemotherapy alone. As in many other malignancies, better survival results are achieved in colorectal cancers with treatments tailored according to the molecular characteristics of the tumor. In this study, we aimed to analyze the effects of selected treatments on survival which are tailored according to the molecular differences in metastatic colorectal cancers.

Materials and Methods: Patients who are aged 18 years or older, have pathologically confirmed metastatic colorectal cancer diagnosis and whose performance status are suitable for intensive combination chemotherapy (ECOG 0-2), are enrolled in the study.

Demographic findings, clinical status (metastatic site, systemic treatments administered initially or in further steps, progression-free survival and overall survival), molecular findings and pathology-related data (histological type, differentiation, tumor location, microsatellite instability status, T and N stage, lymphovascular invasion, perineural invasion for early-stage cancers at diagnosis which became metastatic later) are extracted from patients' files and evaluated retrospectively.

Results: The median survival time of 102 patients with metastatic colorectal cancer was 33.80±4.83 and the 5-year survival rate was 38%. The mean survival time with kras mutant was 29.32±5.33 and 134.17±68.66 with kras wild. (p=0.005) While the median survival time was 19.02±0.00 in patients with Nras mutant, it was 33.80±4.83 in patients with Nras wild. (p=0.62) While the median survival time was

26.28±12.14 in patients with Braf mutant, it was found as 33.80±8.39 in patients with Braf wild (p=0.055).

Conclusion: Survival without treatment is extremely low in metastatic colorectal cancers, and new treatment strategies can be applied according to the molecular behavior of the tumor. Monoclonal antibodies are the most preferred targeted therapies. Examples of these antibodies are bevacizumab and aflibercept, which target VEGF, and cetuximab and panitimumab, which target EGFR. Among these treatments, anti-VEGF molecules are effective regardless of the presence of molecular biomarkers, while anti-EGFR treatments are only effective in the absence of mutations in the EGFR-RAS-RAF-MEK pathway.

Key Words: BRAF, Colorectal Cancer, KRAS, Metastasis, Monoclonal Antibodies, NRSAS, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon ve rektum kanserleri sık görülen malignitelerdir ve özellikle ileri evrelerde kötü prognozla seyretmektedirler (1). Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinde ciddi gelişmeler olması, tarama programlarının uygulanması ve özellikle multidisipliner yaklaşımın olumlu faydaları olsa da halen metastatik olguların oranları azımsanmayacak düzeydedir. Metastatik olgularda yeni kuşak kemoteratikler ve cevaba göre uygulanan cerrahi stratejilerle olumlu sonuçlar bu grup hastalarda alınabilmektedir (2).

Tedavi stratejisi açısından bakıldığında kolon kanserinin yönetimimde cerrahi tedavi, kemoterapatikler, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi uygulanabilmektedir. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde fluoropirimidin kombinasyon rejimlerinin en iyi destek tedaviye kıyasla sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (3). Kemoterapiye eklenen hedefe yönelik tedaviler ile de sadece kemoterapiye kıyasla genel sağkalımda iyileşme sağlanmıştır (4). Monoklonal antikorlar en sık uygulanan hedefe yönelik tedavilerdir. Vasküler endotelyal growth factor (VEGF)'i hedefleyen bevacizumab, aflibercept ve epidermal growth factor receptor (EGFR)'yi hedefleyen cetuximab, panitimumab bunlara örnektir. Bu tedaviler arasından anti-VEGF tedaviler, moleküler biyobelirteçten bağımsız olarak etkinlik gösterirken, anti-EGFR tedaviler EGFR-RAS-RAF-MEK yolağında mutasyon olmadığı durumlarda etki gösterirler (5).

Bu çalışmadaki metastatik KRK hastalarında hedefe yönelik sık uygulanan Monoklonal antikorlar, vasküler endotelyal growth factor (VEGF)'i hedefleyen bevacizumab, aflibercept ve epidermal growth factor receptor (EGFR)'yi hedefleyen cetuximab, panitimumab kullanılan hastalardaki prognostik durum ve survivala olan katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON VE REKTUMUN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Kolon anatomik olarak çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olarak dört bölüme ayırılır. Tenyaların kaybolması ve appendiks epiploikaların yokluğu ile karakterize distalde rektum olarak devam eder ve anal kanal olarak sindirim sistemi sonlanır.

Tüm kolon boyunca üç adet tenya denilen yapı olduğu görülür. Bu tenyalar esasen kolonun longitudinal kas tabakalarının toplanması olup haustraların oluşumunu sağlarlar (7). Bu haustralar rektuma geçişle birlikte kaybolur ve longitudinal kas anal kanalın eksternal sfinkterinin yapısına katılır (6). Bu kas tabakasından daha iç katmanda sirküler kas tabakası yer alır ve anal kanalda da devam ederek internal anal sfinkteri oluşturur. Çıkan kolon ve inen kolon retroperitoneal yerleşimli olup serozası bulunmaktadır.

Transvers kolon ise intraperitoneal yerleşimli olup seroza ile kaplıdır. Seroza kolonik katların en dış tabakası olup esasen visceral peritonun kendisidir ve bu nedenle peritoneal refleksiyonun altında bulunan orta ve distal rektum segmentlerinde bulunmaz (1). Kolonun daha iç katlarında ise submukoza ve mukoza bulunmaktadır.

Çıkan ve inen kolon uzunluk olarak 15-25 cm arasındadır. Kolonun uzunluğu en değişken yeri olan transvers kısmının ise uzunluğu 50 cm'i geçebilmektedir (6). İnen kolon ve rektum arasında ise yine intraperitoneal yerleşimi ve değişken uzunluğu ile karakterize sigmoid kolon bulunmaktadır. Kolonun çapı proksimalden distal doğru azalmaktadır. Çekumun ortalama çapı 4-6 cm iken sigmoid kolonda bu çapın 2-3 cm olduğu görülmektedir (7). Rektumun ise uzunluğu ortalama 15 cm olup genelde 5'er cm'lik proksimal-orta-distal rektum olarak sınıflandırılır. Morgagni kolumlarının başlangıcından itibaren ise cerrahi olarak anal kanal başlamış kabul edilir. Bu nokta anal geçiş bölgesinin başlangıcı olup rektumun kolumnar epiteli yerini skuamoz epitele bırakmaya başlar. Morgagni kolumlarının arkasında pektinat çizgiyle aradaki mesafede hemoroidal venler ve buranın da dış katmanında internal anal sfinkter bulunmaktadır. Pektinat çizgiden itibaren tamamen keratinize skuamoz epitel görünür ve buradan anal

verge olarak adlandırılan tüylü derinin başlangıcına kadar olan bölge anatomic anal kanal olarak adlandırılır (8).

Histolojik olarak kolon ve rektumda villus bulunmamaktadır. Aynı zamanda mukoza goblet hücrelerinden zengindir (9). Lenfatiklerden zengin submukozada Meissner pleksusu ve sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan Auerbach pleksusu kolonun innervasyonunda rol alırlar.

Embriyolojik olarak kolon orta ve arka bağırsak kökenli olup vasküler dallanmaları da bu embriyolojiye göre olmaktadır (10,11). Çıkan ve transvers kolon midguttan gelişir ve temel olarak superior mezenterik arter (SMA)'den çıkan ileoçekal arter ve midkolik arterden beslenirler. Sağ kolik arter %60 oranında görülebilmekte olup ileoçekal arter, midkolik arter veya SMA'dan köken alabilir. İnen kolon ve distali arka bağırsaktan gelişmekte olup inferior mezenterik arter (IMA) dallarından beslenir. IMA ilk olarak sol kolik arter dalını verir ve bu arter inen kolonu besler. Sigmoid kolonu besleyen sigmoidal dalları da verdikten sonra üst ve orta rektumu besleyen superior rektal arter olarak devam eder.

Orta rektum aynı zamanda internal iliak arterden çıkan orta rektal arter tarafından da beslenebilmektedir ancak bu arter varyasyonel olup her bireyde gözükmemektedir. Alt rektum ise internal iliak arter dalı olan pudenda internanın rektal dalı tarafından beslenir.

Venöz dönüş de yine bu embriyolojik ayrıma göre olup sağ kolon ve transvers kolonun drenajı ileokolik ven ve midkolik ven vasıtası ile superior mezenterik vene (SMV) olmaktadır. İnen kolon, sigmoid ve üst-orta rektum venleri de inferior mezenterik veni (IMV) oluşturur. IMV önce splenik venle sonra SMV ile birleşerek portal veni oluşturur. Alt rektum drenajı ise internal iliak ven üzerinden direk sistemik dolaşıma olmaktadır. Özellikle distal rektum kanserlerinde görülebilen akciğer metastazlarının temelini de bu anatomik ayrım oluşturmaktadır (12). Kolon ve rektumda lenfatikler ekseriyetle vasküler yapıları takip ederler. Temel olarak epiploik, parakolik, orta ve preterminal olmak üzere 4 lenf istasyonu üzerinden paraaortik lenf nodlarına drene olurlar (6). Anal kanalın lenfatikleri ise inguinal lenf nodlarına drene olmaktadır.

Orta bağırsak kökenli kolon segmentleri sempatik innervasyonunu T5-T12, parasempatik innervasyonunu da vagal sinirden alırlar. Arka bağırsak kökenli olan

kolon kısımları ve rektum ise sempatik innervasyonunu lumbar ve sakral köklerden, parasempatik innervasyonunu da S2-S4 arasından alır (7).

2.2. KOLOREKTAL FİZYOLOJİ

Kolon ve rektumun üç temel görevi olup bunlar; dışkının taşınması ve depolanması, su ve elektrolit emilimi, kısa zincirli yağ asitlerinin emilimi olarak sıralanabilir. Temel olarak emilim ile ilgili fonksiyonlar çıkan kolonda diğer fonksiyonlar sol kolonda ve depolama rektumda gerçekleşir. Kolonda bulunan düz kas hücrelerinin membrane dinlenim potansiyelleri -50 ve -60 mV arasında bulunmaktadır (l). -40 mV'dan daha pozitif hale geldiği zaman kalsiyum hücre içine girerek kontraksiyon başlar ve bu olaya depolarizasyon denilir. Depolarizasyon temel olarak kas hücrelerinin gerilmesi, asetilkolin ve hormonel etkilerle olmaktadır. Tam tersi durum da hiperpolarizasyon olarak adlandırılır ve adrenerjik hormonlarla tetiklenir.

Kolonik motilitede birden fazla mekanizma rol oynamakla birlikte temel olarak gaytanın transportunu sağlayan antegrad basınç dalgalarıdır ve bunlar gün içerisinde birkaç defa meydana gelirler. Ekseriyetle uykudan uyanıldığında ve yemek sonrası tetiklenirler ve uyku esnasında inhibe olurlar. Bu şekilde gayta rektuma ilerletilerek burada rezervuara alınır. Rektumdaki gaytanın belli bir hacmi geçmesi ile rektoanal inhibitor refleks meydana gelir ve internal anal sfinkter (IAS) kasının gevşemesi ile gayta anal kanala iletilir (14). Bu sayede gaytanın nature belirlenir ve bu aşamadan sonra kontinans dışkılamanın yapılacağı uygun bir ortama geçilene kadar istemli bir şekilde eksternal anal sfinkter (EAS) kası ile sağlanır.

Kolona giren bir gıdanın anal kanaldan atılması arasında geçen süreye kolonik transit zamanı denir ve sağlıklı bireylerde dört güne kadar normal olarak kabul edilir. Bu süre diyet, yaş, diyabetes mellitus gibi hastalıklar ve çeşitli hormonel etkilerle birlikte değişebilmekte ve kişilerde özellikle ilerleyen yaşlarda kronik kabızlık şikayetleri oluşabilmektedir.

Günlük ortalama 1500-2000 mL sıvı kolona iletilir ve yine ortalama 150-500 cc kadar sıvı dışkı ile atılır (1). Dışkıyla atılan sıvı miktarındaki dalgalanmalar coğrafi bölgelere ve kişinin diyetine göre değişmektedir. Kolon lümeninde aktif transportla sodium ve klor emilerek potasyum ve bikarbonat ekskrete edilir. Diyetle alınan lif kolondaki bakteriler tarafından anaerobic fermentasyona uğrayarak kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülür. Bu yağ asitleri kolonositler için önemli bir enerji kaynağını oluşturur.

2.3. KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Kolorektal kanserler (KRK) çeşitli coğrafyalara göre görülme oranlarında değişiklik gösterseler de günümüzde tanı konulan kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenleri arasında gösterilmektedirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre KRK dünya üzerinde en sık görülen 3. kanser türü ve en sık mortalite ile sonuçlanan 2. kanser türü olup bu oranlar erkek popülasyonda daha yüksektir (9). Endüstriyel ülkelerde (Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya vs.) KRK görülme sıklığı Asya ve Afrika ülkelerine göre daha sıktır (15). Tüm dünya ortalaması alındığında hayat boyu KRK'ne yakalanma riski bir bireyin ortalama %1-%1,5 arasında olup risk özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda artmaktadır (16).

SEER verilerine göre Evre 1 KRK'de 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerinde iken Evre 4 ve metastatik hastalıkta bu oran %10'a kadar düşmektedir (17). KRK'nin %90'ı sporadiktir. Kalan %10'luk kısmı ise genetik ve herediter KRK sendromları ile ilişkilidir. KRK etiyolojisindeki faktörler değiştirilebilir faktörler ve değiştirilemez faktörler olarak ikiye ayrılır.

Değiştirilebilir risk faktörleri:

1. Sigara kullanımı
2. Obezite ve sedanter yaşam
3. Kırmızı ve işlenmiş et tüketimi
4. Günde iki veya daha fazla bardak alkol ve likörlü içecek tüketimi
5. İnsulin rezistansı ve diyabetes mellitus KRK gelişimi riskini arttırmaktadır.

Lifli gıdalardan zengin beslenme; kalsiyum, lif ve d vitamin tüketimi; ayrıca uzun süreli aspirin gibi nonsteroidal antiinflamatuar ilaç kullanımını KRK gelişimi riskini azaltmaktadır.

Değiştirilemez risk faktörleri:

1. İleri yaş (özellikle 50 yaş ve üzeri)
2. Erkek cinsiyet
3. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
4. Kistik Fibrozis

5. Abdominal radyasyon öyküsü

6. Kolesistektomi öyküsü

7. Erkek hastalarda androjen baskılayıcı tedavi veya orşiyektomi öyküsü KRK gelişimi riskini arttırır.

Ayrıca ailesel KRK sendromları da değiştirilemez risk faktörleri statüsünde olup bunlar (18):

1. Ailevi Adenomatöz Polipozis (AAP) Sendromu (Attenüe formu da dahil)

2. AAP varyantı olan Gardner ve Turcot sendromları

3. MUTYH ilişkili Polipozis Sendromu

4. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu (Lynch Sendromu)

5. Jüvenil Polipozis Sendromu

6. Peutz-Jeghers Sendromu

7. Cowden Sendromu

8. Ailevi Kolorektal Kanser Tip X olarak sıralanabilir.

2.4. KRK PATOGENEZİ

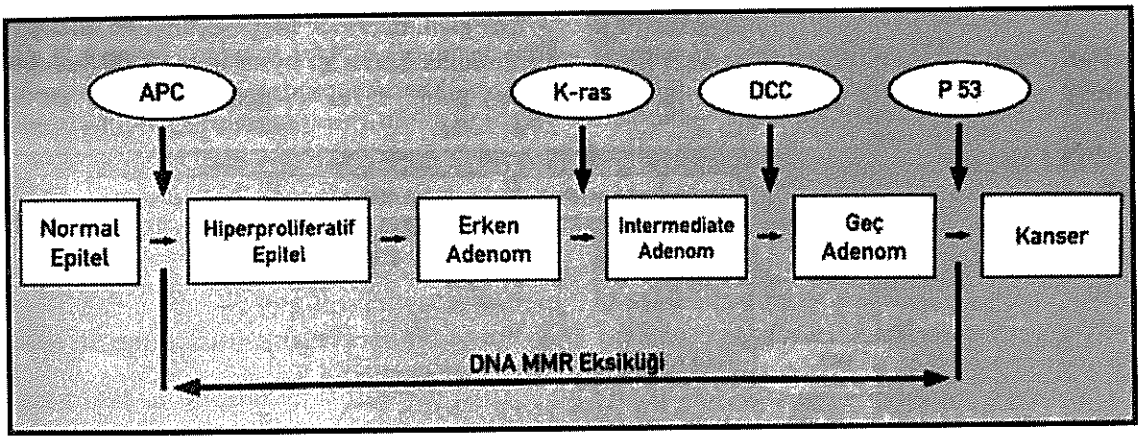
Kalın bağırsak ve rektumda görülen tüm neoplazilerin içerisinde en sık görüleni adenokarsinomlardır. Bu organların lenfatik drenajı submukozadan itibaren başladığından dolayı submukozaya aşmış neoplastik hücreler genel olarak metastaz yeteneği de kazanmış kabul edilip kolorektal kanserler olarak adlandırılırlar. Mukozaya sınırlı neoplazi odaklarına ise intraepitelyal neoplazi, şiddetli displazi veya intramukozal karsinom isimleri verilir. Bu nedenle özellikle rektum neoplazmlarında submukozaya taşmış odaklarda endoskopik rezeksiyon planlanıyorsa olası metastaz ihtimali akılda tutulmalıdır.

Yaşam boyu intestinal lümene alınan toksinler kolonik epitelyal hücrelerde hasara yol açarlar. Alınan toksin maddelerin artması, bağırsak florasında meydana gelen değişiklikler, kolon transit zamanının uzaması gibi faktörlerle epitelyal hücreler harabiyete daha çok maruz kalırlar. Kanserinde temel patogenezinde kronik irritasyonun rol oynadığı düşünülürse yukarıda bahsedildiği gibi %80 sporadik olarak nitelendirilen kolorektal kanserlerin etiyolojisi daha iyi anlaşılmaktadır. Temel olarak kolorektal

kanserlerde adenoma karsinom sekansı rol oynamakta olup adenoma aşamasında bu yapılar polipler olarak kolonoskopi, BT kolonoskopi veya kapsül enteroskopide tespit edilebilmektedirler. Kalan %20'lik kısmın %70-80'i ailesel iken geri kalan toplamda %5'lik kısım ise kalıtsal sendromlarla ilişkili olup bunların en sık görüleni HNPCC ve sonrasında FAP sendromlarıdır (19).

2.4.1. Genetik Yolak

İnsan DNA'sında tumor oluşumunu aktifleştiren genlere onkogen, bu oluşumu baskılayıcı genlere ise tumor süpresör genler denir. KRK oluşumunda her iki gen grubunda meydana gelen mutasyonlar da rol oynamakta olup bunlar arasında en sık görülenleri tumor süpresör genlerden APC ve p53, onkogenlerden ise K-RAS'tır (1). Bu mutasyonlar sonucunda adenoma-karsinom sekansı aktifleşmekte ve KRK gelişmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Kolorektal kanser gelişiminde genetik. APC: Adenomatous polyposis coli.

Adenom-karsinom sekansının başlangıç mutasyonu APC (Adenomtaöz polipozis koli) geninde meydana gelmekte olup bu genin inaktif hale gelmesidir. Bu mutasyon ilk olarak FAP hastalarında tanımlanmıştır ve sporadik KRK hastalarının çoğunda da bu genin varlığı gösterilmiştir (20). İlk olarak FAP hastalarında tanımlanmıştır. Tek bir alelde meydana gelen mutasyon kanserle sonuçlanmamaktadır. Sekansın başlaması için her iki alelde de mutasyon gerekmekte ve sekansın devamı için diğer mutasyonların bunu izlemesi gerekmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) üzerinde etkili olan K-ras genindeki mutasyon bu genin aktivasyonuna ve

kontrolsüz hücre bölünmesine yol açar. Nihayetinde p-53 geninde meydana gelen mutasyon ile p-53 geni inaktive olur ve bu kontrolsüz çoğalan defektif hücrelerin apoptozu gerçekleştirilemeyerek sekans tamamlanır.

KRK gelişiminin genetik etiyogenezini 3 temel grupta toplamak mümkündür.

Bunlar:

1. Kromozomal İnstabilite

2. Mikrosatellit instabilite (MSI)

3. CpG Ada mutilator fenotip (CIMP)'dir.

Kromozomal instabilite: Kromozom sayı veya yapısındaki bozulmalar olarak tanımlanan bu grup tüm KRK gelişiminin %70-%80'inden sorumludur. APC, KRAS, p53 geni mutasyonları bu grupta yer alırlar. Erkek hastalarda, ileri yaşlarda ve sol kolonda görülme sıklıkları daha fazladır.

Mikrosatellit İnstabilite (MSI): DNA'da tekrarlayan ve herhangi bir protein sentezinde rol oynamayan bölümlere mikrosatellit ismi verilir. DNA'nın parmak izi olarak da nitelendirilebilen bu bölümler DNA replikasyonu sırasında çeşitli değişimlere uğrarlar ve uygunsuz eşleşim düzeltme (MMR) genleri tarafından onarılırlar. MMR genlerindeki mutasyonlar sonucunda bu onarım gerçekleşemez. Ortalama %15 KRK bu yolakla gelişmektedir. MSH2, PMS1, PMS2 ve MSH6/GTBP genlerindeki mutasyonlar MSI ile sonuçlanmaktadır. Bu tümörler daha çok sağ kolon yerleşimli olup prognozları kromozomal instabilite zemininde gelişen tümörlere göre daha iyidir.

CIMP: Hipermetilasyon ile özellikle tümör süpresör genlerin ve MMR genlerinin inaktivasyonu ile kanser gelişim sekansına verilen isimdir. Örneğin MLH1 bir MMR geni olup mutasyonu MSI yolağında rol oynarken hipermetilasyon sonucu fonksiyon kaybı da yine neoplazi ile sonuçlanmaktadır. BRAF onkojenindeki mutasyonda bu yolağa örnek gösterilebilecek olup bu yolaktan kaynaklanan tümörler daha çok tırtıklı adenomlardan gelişirler, sağ kolon yerleşimlidirler ve kadınlarda daha fazla görülürler.

2.4.2. Kolorektal Kanserlerde Metastaz

Bir tümörün bir organa metastaz yaparken diğer bir organa metastaz yapmaması organotropizm olarak adlandırılır ve organın epitel özelliklerinden integrinlere, kanser hücresi fenotipinden dokunun vaskülarizasyon paternine kadar birçok faktör bu yolakta rol oynamaktadır. Metastatik KRK'lerin esasında %40 kadarı sadece peritonla sınırlıdır. Diğer en çok metastaz olan organ ise karaciğerdir (21). P120 Catenin genindeki mutasyon tümör hücrelerinin E-kaderine tutunmasını kolaylaştırarak karaciğer organotropizmini arttırır ancak KRK'nin akciğer metastazlarındaki etkinliğinde önemi gösterilememiştir (22). Keza KRK'de de varlığı gösterilen LFA-1 karaciğere tutunmayı sağlayan bir integrin olup karaciğer organotropizmini arttırmaktadır. KRK'lerin karaciğerde tutunmasını sağlayacak bir diğer mekanizma da hipoksiye dayanıklılığı arttıran ve neovaskülariasyonu uyaran piruvat dehidrojenaz kinaz-1 (PDK1)'deki değişimler olup hipoksik kalan tümör hücrelerinden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımında ve nihayetinde karaciğer organotropizminde tümörün hayatta kalmasını sağlamada önemli rol oynamaktadır (23). Karaciğere metastaz yapmış KRK kök hücrelerinde ayrıca CD133, CD44 ve ß-katenin ekspresyonu izlenmekte olup peritoneal metastazlarda bu yapılara rastlanılmamıştır.

KRK metastazı şu beş aşamadan oluşmaktadır (24):

1. Tümör hücrelerinin çevre matrikse yayılması

2. Tümör hücrelerinin dolaşım sistemine karışması

3. Sistemik transportasyon

4. Uzak organa ekstravazasyon

5. Uzak organda makroskopik tümör odaklarının oluşumu.

Bu süreçte iki temel teori öne çıkmaktadır;

1. Tümör kök hücre teoremi: Metastaz yapan hücreler tüm tümör hücreleri değil tümör kök hücreleridir. Bu şekilde uzak organda differensiye olarak invazyona ve büyümeye devam ederler.

2. Epitelyal-mezenkimal dönüşüm: Dolaşım sistemine katılmak için epitelyal nitelikteki tümör hücreleri mezenkimal hücrelere dönüşürler. Organotropizmin olduğu alana gelindiğinde ise tekrar epitelyal dönüşüm gerçekleşerek hedef organa tutulum ve

invazyon sağlanır. Metastatik KRK'lerde gösterilen E-kaderin ekspresyonunda azalma ve N-kaderin ekspresyonunda artma gibi faktörler bu teoriyi daha ön plana çıkarmışlardır.

2.5. KRK

2.5.1. Histomorfoloji

2.5.1.1. Histolojik tip: KRK histolojik tipleri arasında adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, medüller karsinom, iğsi hücreli karsinom, differensiye olmayan karsinom, komedo tip karsinom gibi birçok alt tip bulunmaktadır (25). Bunların arasında adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomlar %90'dan fazla görülme sıklığı ile sın sık histolojik alt tipleri oluştururlar.

Adenokarsinom %50'den fazla ekstrasellüler müsin üretiyorsa müsinöz adenokarsinom olarak adlandırılır. Müsinöz alt tip Lynch sendromu ile daha yakından ilişkili olup çoğunda MSI bulunmakta ve bu nedenle prognozu normal adenokarsinoma göre daha iyi olarak addedilmektedir (26).

Hücrelerin %50'den fazlasının taşlı yüzük paterninde olduğu tümörlere taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar denilir. KRK'lerde görülme sıklığı %1'den az olup non-differensiye tümörlerdir ve kötü prognoz gösterirler. Çok nadir görülmekle birlikte yüksek MSI düzeyi ile daha iyi prognoz gösteren medüller tip kanser özellikle HNPCC ile ilişkili tümörlerde görülür.

2.5.1.2. Histolojik derecelendirme (Grade): Tümör hücrelerinin glandüler yapı sergileme oranlarına göre normal hücrelere benzerlikleri belirlenir. Örneğin G1 (İyi differensiye) tümörler %95'ten fazla glandüler yapı sergilerken G4 (Nondifferensiye) tümörlerde bu oran %5'ten azdır. WHO klasifikasyonuna göre G1 (İyi differensiye) ve G2 (Orta differensiye) tümörler düşük dereceli, G3 (Az differensiye) ve G4 (Nondifferensiye) tümörler yüksek dereceli olarak nitelendirilir (27). Yüksek dereceli tümörlerin prognozlarının daha kötü olduğu bilinmektedir.

KRK değerlendirmesi de diğer tüm hastalıklar gibi anamnez ve fizik muayene ile başlar. Henüz tanı konulmamış bir hastaya yaklaşımda hastanın şikayetleri

ve aile öyküsü sorgulanmalı buna göre gerekli tarama metotlarına başvurulmalıdır. Ayrıca hastanın komorbiditeleri, geçirilmiş cerrahi girişimler titizlikle not edilmelidir. Fizik muayenede batında hassasiyet ve distansiyon, palpabl kitle formasyonu, rektal tuşe ile kitle lokalizasyonu ve anal kanala olan mesafesi ayrıca özellikle yaşlı hastalarda tuşe esnasında hastadan makatını sıkması istenerek kontinans ile bilgi sahibi olunması fizik muayene esasını oluşturmaktadır.

2.5.2. Laboratuvar Testleri

Gaytada Gizli Kan (GGK): Ülkemizde rutin olarak 50 yaş üstü bireylerde her iki senede bir rutin olarak kolorektal kanser taraması amaçlı yapılmaktadır (28). Gastrointestinal sistemdeki herhangi bir yerden olan kanama testi pozitifleştirebilir. Asetilsalisilik asit, selektif seratonin reuptake inhibitörleri, warfarin, kumadin, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, unfraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı heparin işlemden bir hafta önce kesilmelidir (29). İşlemden üç gün öncesinden itibaren et, taze sebze ve meyve tüketimi durmalıdır (30). Aksi halde test yalancı pozitif sonuç verebilmektedir. Aynı zamanda günde 250 mg'dan fazla C vitamini tüketimi de yalancı negatiflik ile ilişkili bulunmuştur (30). Bu testin pozitif çıkması ileri kolonoskopik araştırmayı beraberinde getirmektedir. Günümüzde ise modifiye Amsterdam ve Bethesda kriterlerine göre yüksek riskli addedilen hastalarda tarama amaçlı bu testin kullanılması önerilmemektedir.

Tümör Belirteçleri: KRK taramasında kullanılan herhangi bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Ancak küratif tedavi sonrası takipte erken dönemde nüksleri saptamak amacı ile karsinoembriyojenik antijen (CEA) kullanılmaktadır. Bunun nedeni bu glikoproteinin sigara kullanan hastalarda, pankreatit ve inflamatuar bağırsak hastalıklarında da yükselebilmesi ve KRK'ye spesifik olmamasıdır. Postoperatif dönemde düşmeyen CEA düzeyi yetersiz cerrahiyi veya okkült hastalığı, düştükten bir süre sonra yükselen CEA değerleri de rekürrensi işaret etmektedir. KRK tespit edilmiş olgularda preoperatif CEA düzeyi bakılması önerilmektedir zira 5 ng/mL'den yüksek olgularda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (31). Tedavi sonrası tarama sıklığında 2-3 ayda bir CEA bakılması önerilmektedir.

2.5.3. Kolonoskopi

GGK testi pozitif veya yüksek riskli addedilen hastalarda mutlaka pankolonoskopi yapılmalıdır. BT kolonografi, kapsül endoskopi gibi yöntemler yeni yeni rutin kullanımda yayılmaya başlasa da henüz kolonoskopinin yerini alamamışlardır. Bunun nedeni kolonoskopinin aynı zamanda küratif amaçlı kullanılabilmesi ve 1 cm'den küçük lezyonların gösterilmesinde BT kolonografiden daha hassas olmasıdır (32). Eğer preoperatif dönemde lezyon kolonoskopik geçişe izin vermiyorsa intraoperatif kolonoskopi veya postoperatif dönemde kolonoskopi tekrarı mutlaka yapılmalıdır zira KRK'de senkron tümör oranının %2,3-%12,4 arasında olduğu bildirilmektedir (33). Aynı zamanda kolonoskopi polipektomi tabanına mürekkep ile işaretleme gibi operasyona yardımcı imkanlar da sağlamaktadır. Kolonoskopi ile dikkat edilmesi gereken husus ise özellikle distal tümörlerde kolonoskopi uzaklık ölçümünün yüksek yanılma payı ile ilişkilidir.

2.5.4. Görüntüleme

Endoskopik incelemede malignite saptanan hastalarda kitle rektumda ise IV kontrastlı torakoabdominal BT, kitle kolonda ise abdominal BT ve göğüs direkt grafisi alınması görüntülemenin ilk aşamasıdır. Eğer akciğer grafisinde şüpheli bir lezyon görülürse bu lezyon BT ile teyit edilebilir. BT incelemenin sensitivitesi %90'a yakın olmakla birlikte özellikle 5 mm 'den küçük peritoneal metastazların saptanmasında sensitivite %10'a düşmektedir (34). Karaciğerde şüpheli lezyon tespit edilmesi durumunda veya rektum malignitesinin lokal evrelemesinin belirlenmesinde yumuşak dokuyu göstermede daha üstün olması nedeni ile MR tercih edilmelidir.

Özellikle karaciğerdeki lezyonların ayrımında %100'e yakın sensitivite ve %90'a yakın spesifitesi bulunmaktadır ancak peritoneal karsinöz indeksinin preoperatif radyolojik gerçekleştirilmesinde MR'ın yeri hala tartışmalıdır (35).

Özellikle rektum kanserlerinde T ve lokal N evrelemesinin belirlenmesi amaçlanmakta ise endorektal ultrason (ERUS) diğer yöntemlerden daha yüksek sensitivite ve spesifite ile öne çıkmaktadır ancak RT sonrası nüks vakalarda kullanım yeri yoktur (36). Tedavi sonrası yükselen CEA kaynağının araştırılması, metastaz şüpheli lezyonun ayırıcı tanısı, lokal rekürren olguların ve metastatik olguların cerrahi tedavilerinin öncesinde ise PET-BT görüntüleme yöntemi uygulanmalıdır. PET-BT

yönteminin pozitif prediktif değerinin kitlenin müsinöz komponentinin oranı yükseldikçe düştüğü ise akılda tutulmalıdır (37).

2.5.5. Patolojik Evreleme

Günümüzde patolojik evreleme TNM klasifikasyonuna (Tablo 2.1) göre yapılmaktadır (38):

Tx: Primer tumor değerlendirilememektedir

T0: Primer tümöre ait bulgu bulunmamaktadır

Tis: İntramukozal karsinom. Lamina propriayı invaze etmiş ancak muskularis mukozaya taşmamış

T1: Submukozaya invazyon

T2: Muskularis Propriaya invazyon

T3: Perikolorektal dokulara taşmaya başlamış tumor

T4a: Visseral periton invazyonu

T4b: Çevre doku ve organlara direk invazyon

Nx: Rejyonel lenf nodu değerlendirilememekte

N0: Rejyonel Lenf nodu metastazı yok

N1a: 1 rejyonel lenf nodu metastazı var

N1b: 2-3 rejyonel lenf nodu metastazı var

N1c: Rejyonel lenf nodlarında metastaz yok ama subseroza, mezenter, nonperitonize perikolik veya perirektal dokularda tumor depositi mevcut

N2a: 4-6 rejyonel lenf nodu metastazı var

N2b: 7 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı var

M0: Uzak metastaz yok

M1a: Peritoneal tutulum olmadan bir organ veya Alana sınırlı metastaz

M1b: Peritoneal tutulum olmadan 2 veya daha fazla organ ve/veya alana metastaz

M1c: Peritoneal metastaz var

Tablo 2.1: AJCC KRK Evreleme Sistemi

Evre	TNM
0	Tis
I	T1/2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1/2, N1/1c, M0 T1, N2a, M0
IIIB	T3/4a, N1/1c, M0 T2/3, N2a, M0 T1/2, N2b, M0
IIIC	T4a, N2a, M0 T3/4a, N2b, M0 T4b, N1/2, M0
IVA	M1a
IVB	M1b
IVC	M1c

2.5.6. Cerrahi Teknik

KRK'de cerrahi teknik lezyonun yerine, yapılacak işlemin palyatif veya küratif amaçlı olmasına, hastanın stabilitesi ve performansına ayrıca yapılan işlemin acil veya elektif olmasına göre değişkenlik göstermektedir. Onkolojik rezeksiyonda modern cerrahi tekniği ve retroperitoneal disseksiyonu Hohenberger ve ark. tanımlamış aynı zamanda komplet mezokolik ve mezorektal eksizyon kavramlarını da cerrahi pratiğe kazandırmışlardır (39). Günümüzde birçok küratif rezeksiyon minimal invaziv yöntemlerle de tecrübeli merkezlerde uygulanabilmektedir. Genel olarak uygulanan ameliyat çeşitleri aşağıdaki gibidir:

- İleokolik rezeksiyon: Terminal ileum ve çekum rezeke edilir. Küratif amaçlı kullanılan bir operasyon değildir. Benign hastalıklarda daha çok tercih edilir.
- Sağ hemikolektomi: Hepatik fleksura proksimalindeki çıkan kolon maligniteleri için uygulanan bir ameliyattır. İleokolik arter ve ven bağlanır. Sağ kolik arter eğer mevcutsa bağlanır.
- Genişletilmiş sağ kolektomi: Hepatik fleksura veya proksimal transvers kolon tümörleri için uygulanan yöntemdir. Sağ hemikolektomiden farklı olarak midkolik arter ve ven kökten bağlanır.
- Transvers kolektomi: Orta ve distal transvers kolon malignitelerinde midkolik damarlar bağlanarak transvers kolonun çıkarılması işlemidir. Modern cerrahi yaklaşımda bu yöntem artık küratif amaçlı uygulanmamaktadır.
- Sol hemikolektomi: İnen kolon ve proksimal sigmoid kolon lezyonlarında uygulanan bir yöntemdir. Sol kolik arter ve IMV bağlanır. Ayrıca midkolik arterin sol dalı da bağlanarak inen kolon ve distal transvers kolon eksizyonu yapılır.
- Genişletilmiş sol hemikolektomi: Splenik köşe ve distal transvers kolon tümörleri için uygulanan yöntemdir. Sol hemikolektomiden farklı olarak midkolik arter ve ven kökten bağlanır. Proksimal transvers kolon ve sigmoid kolon arası segment rezeke edilir.
- Sigmoid kolektomi: Sigmoid kolon tümörleri için uygulanan bir yöntemdir. IMA ve IMV kökten bağlanarak kesilirerek sigmoid kolon rezeke edilir.

- Total/Subtotal kolektomi/Total proktokolektomi: Sigmoid kolona kadar olan tüm kalın bağırsak ansı rezeke ediliyorsa buna subtotal kolektomi, sigmoid kolon da dahil edilerek rektuma kadar olan tüm segment rezeke edilecekse buna da total kolektomi denilir.
- Restoratif proktokolektomi: Total proktokolektomiye ek olarak ince bağırsaktan poş yapılması ve bu şekilde intestinal bütünlüğün sağlanması işlemidir. Genellikle ülseratif kolit tedavisinde kullanılır.
- Yüksek anterior rezeksiyon: Pelvik refleksiyon açılmadan üst rektum ve sigmoid kolonun rezeke edilme işlemidir. IMA AORT çıkım 1 cm distalinden ve IMV Treitz lateralinden bağlanır. Genelde rektosigmoid bileşke maligniteleri için uygulanır.
- Aşağı anterior rezeksiyon: Orta ve distal rektum tümörlerinde pelvik refleksiyonun altına inen rezeksiyonlara verilen genel isimdir. Fasya propria rekti hizasından anteriorda Denonviller açılarak distale, posteriorda Waldeyer fasyasına kadar disseksiyon yapılır.
- Abdominoperineal Rezeksiyon (MILES): Distal yerleşimli rektum tümörlerinde neoadjuvan tedavi sonrası dahi sfinkter korunamayacaksa, yine distal yerleşimli rektum tümörlerinde anal inkontinans mevcut ise ve ileri yaşlı hastalarda anal kanalın da eksize edilerek pelvisin kapatılması ve Hartmann kolostomi açılması işlemidir.

2.5.7. KRK'de Cerrahi Sonrası Evreye Göre Adjuvan Tedavi

Güncel NCCN rehberlerine göre kolon ve rektum kanserinin evrelerine göre tedavisi bu başlık altında ayrı ayrı özetlenmiştir (40,41). Kolon Kanserinde evreleme aşağıdaki şekildedir:

Evre I: Hastalar takibe alınır. Adjuvan tedavi gerekmez.

Evre II: Düşük riskli MMR defekti olmayan hastalar adjuvan tedavisiz izlenebilir veya oral kapesitabin tedavisi başlanabilir. MMR defekti olan hastalarda veya sistemik rekürrens açısından risk taşıyan hastalarda ise klasik olarak 6 ay FOLFOX veya 3 ay CAPEOX adjuvan rejimleri uygulanırdı. Bu uygulama günümüzde yerini 6 ay 5-florourasil (5-FU) ve Lökovorin (LV) kombinasyon rejimine bırakmıştır.

Evre III: Düşük riskli, T4 ve N2 olmayan hastalar için 3 ay CAPEOX / 3-6 ay FOLFOX. Oksaliplatini tolere edemeyen hastalarda ise 6 ay tek ajan kapesitabin veya 5-FU/LV kombinasyonu kullanılabilir.

Yüksek riskli ve/veya T4 ya da N2 olan hastalar için 3-6 ay CAPEOX / 6 ay FOLFOX. Oksaliplatini tolere edemeyen hastalarda ise yine 6 ay tek ajan kapesitabin veya 5-FU/LV kombinasyonu tercih edilebilir.

Evre IV: FOLFOX veya FOLFIRI tedavilerinin birbirine üstünlüğü metastatik hastalıkta progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım yönünden gösterilememiş. Performansı iyi hastalarda ise FOLFOXIRI tedavisinin bu iki yönden üstünlüğü gösterilmiş olup bu rejim tercih edilmelidir. Progresyonlar arasındaki dönemde verilen tedaviye idame tedavisi denilmekte olup kapesitabin/bevasizumab tedavisi özellikle RAS/BRAF mutasyonu olmayan veya BRAF V600E mutasyonu olan hastalarda fayda sağlamaktadır. KRAS mutasyonu olmayan hastalarda bevasizumab ile birlikte erlotinib de idameye eklenmelidir.

Rektum Kanserinde ise evreleme aşağıdaki şekildedir:

Evre I: Cerrahi sonrası izlem. Adjuvan tedavi yok.

Evre II: Eğer tümör üst rektumda ise, mezorektuma 2 mm'den daha az invazyon gösteriyor ise, lenfatik veya venöz damar tutulumu yok ise, iyi veya orta differensiye ise adjuvan tedavi verilmeden beklenebilir. Bunlar haricinde T3 tümörlerde KT+RT veya sadece KT uygulanır. KT rejimi olarak FOLFOX veya CAPEOX toplamda 6 aya varan sürelerde tedavide kullanılır. T4 tümörlerde ise önce KT sonra KT+RT sonra tekrardan KT yine toplamda 6 ay süre ile uygulanır (Aynı KT rejimi).

Evre III: FOLFOX/CAPEOX, ardından 5-FU/kapesitabin + RT veya önce KRT sonra FOLFOX/CAPEOX. Toplam tedavi süresi yine 6 aydır.

Evre IV: Metastatik rektum kanserli hastalarda eğer hasta cerrahiye uygun değilse FOLFOXIRI rejimi ile tedaviye başlanarak sonrasında hasta cerrahi açıdan değerlendirilir. Rutin kullanıma yeni girmeye başlayan antiVEGF ve antiEGFR ajanları ile hastaların sağkalımında yaşanan gelişmeler bu tezin de ana konusunu oluşturması nedeni ile ayrı bir başlık olarak incelenmiştir.

2.5.7.1. KRAS/NRAS: RAS GTPase ailesi (KRAS, NRAS, HRAS) solid tümörlerde en fazla mutasyona uğrayan onkogenlerden biridir (42). RAS normalde, epidermal growth factor receptor (EGFR), hepatocyte growth factor, and insulin-like growth factor gibi büyüme faktörlerinin bağlanması ile başlayan sinyal iletim sisteminin bir parçası olarak fonksiyon görür. Aktif hale geldiğinde Raf, Braf, MEK1 and 2, ERK, PIK3CA, AKT, mTOR gibi intrasellüler efektör protein kinazların aktif hale gelmesini ve hücre çekirdeğine proliferasyon, bölünme, anjiogenez uyarılarının iletilmesini sağlar. Kolorektal karsinomlarda en sık ve ikinci en sık görülen RAS mutasyonları sırasıyla, KRAS ve NRAS'tır. Ekzon 2'deki Kodon 12 ve 13 mutasyonları en sık KRAS gen mutasyonlarıdır ve kolorektal kanser tanılı hastaların %40'ında bulunur. NRAS mutasyonları ise en sık melanom ve hematopoietik sistem kanserlerinde görülmekle birlikte kolorektal kanserlerin de %3-5'inde mevcuttur. RAS mutasyonunun bulunması epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) 'nü hedefleyen tedavilere (Örn: setuksimab, gefitinib veya erlotinib) yanıt için negatif prediktif değere sahipken (43), immün checkpoint inhibitörlerine yanıt açısından pozitif prediktif etkiye sahiptir. Prediktif rolünün yanı sıra, çalışmalarda RAS mutasyonu varlığı, mutasyonu olmayan tümörlerle karşılaştırıldığında daha kısa DFS ile ilişkili bulunmuştur (44). Günümüzde prognostik amaçlı testin yapılması önerilmemekle birlikte, RAS durumunun bilinmesi tedavi seçiminde çok önemli bir yer tuttuğundan, kılavuzlar metastatik kolorektal kanser tanısı konulan her hastada RAS testinin yapılmasını önermektedir (45).

2.5.7.2. BRAF: Kolorektal kanserlerin yaklaşık %5-9'unda BRAF mutasyonu mevcuttur (46). BRAF-V600E, kolorektal kanserdeki dominant BRAF mutasyonudur. BRAF mutant tümörlerin yaklaşık %90'ında görülür. BRAF mutasyonu yüksek tümör grade'i, sağ-kolon yerleşimli primer tümör, kadın cinsiyet, ileri yaş, dMMR statüsü ve sık peritoneal ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Bu tip tümörler tedaviden bağımsız olarak kötü prognoza sahiptirler (47). RAS mutasyonları gibi BRAF mutasyonu da EGFR'yi hedefleyen tedavilere yanıtsızlık ile ilişkilidir. Dokuz faz III çalışmanın yer aldığı bir meta analiz, BRAF mutasyonu olan metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda kontrol kollara kıyasla EGFR inhibitörü tedavilerin eklenilmesinin progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve objektif yanıt oranlarına herhangi bir katkısının olmadığı yönünde sonuçlanmıştır

(48). Günümüzde metastatik kolorektal kanser tanısı konulan her hastaya tedavi seçimine yön vereceğinden BRAF testinin yapılması kılavuzlarca önerilmektedir.

2.5.7.3. Anti-VEGF ve Anti-EGFR ajanlar: Anjiogenez, tümör progresyonu için gerekli temel unsurlardan bir tanesidir. Anti-anjiojenik bir ajan olan bevasizumab vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. VEGF'in inhibe edilmesi ile mevcut tümör vasküler ağı regresyona uğrar, yeni kan damarlarının gelişimi engellenir ve böylelikle tümör büyümesi sınırlanmış olur. 2003'te metastatik kolorektal kanser tanılı hastaları içeren bir çalışmada bevacizumabın kemoterapiye eklenmesi ile elde edilen sağkalım faydası bu ajanın FDA tarafından onaylanmasını sağlayıp antianjiojenik tedavilerin solid tümörlerde kullanılmasının yolunu açmıştır (49). Bunu takiben anjiojenik sinyali hedefleyen monoklonal başka antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri kanser tedavisinde onay almıştır. Günümüzde bevacizumabın etkisini predikte ettirmeye yarayacak bir biyobelirteç yoktur.

EGFR'yi hedefleyen setuksimab ve panitimumab ise RAS mutasyonu görülmeyen (RAS wild tip) hastalarda kemoterapiye eklendiğinde sağkalımda anlamlı iyileşme sağlayan monoklonal antikorlardır. EGFR ekspresyonunda artış kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'inde görülür. Anti-EGFR tedavi ajanları, EGFR'nin ekstraselüler kısmına bağlanıp büyüme faktörü olan ligandın bağlanmasını engelleyerek tümör büyümesini bloke ederler. Panitumumab insan kaynaklı monoklonal antikor iken, setuksimab kimerik bir monoklonal antikordur. Randomize klinik çalışmaları içeren meta analizlerde setuksimab ve panitimumab arasında etkinlik farkı saptanmamıştır, her iki ajan da RAS wild tümörlerde net bir sağkalım yararı göstermişlerdir (50,51).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar sağ ve sol kolon orijinli tümörlerin klinik karakteristiklerinde, anatomik yapılarında, embriyolojik orijinlerinde ve genetik mutasyon profillerinde önemli farklılıklar ortaya koymuştur (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurulu onayı sonrasında çalışmamızda Ocak 2016 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji kliniğinde metastatik kolorektal kanser tanısı ile tedavi olan hastalar değerlendirildi. Verilerinde herhangi bir eksiklik olan ve ciddi komorbid hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. Toplam 102 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi işlem bölümünden alındı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, metastatik kolorektal kanser tanısı patolojik olarak doğrulanmış, performans statusu intensif kemoterapi kombinasyonuna uygun hastalar (ECOG 0-2) dahil edildi.

Hastalara ait demografik (Yaş, cinsiyet, ECOG performans statusu), klinik (Metastaz yeri, 1. basamak ve sonraki basamaklarda uygulanan sistemik tedaviler, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri) moleküler (KRAS, NRSAS, BRAF mutasyon varlığı) ve patolojik datalar (Tümör histolojik tip, diferansiyasyon, tümör yerleşim yeri, mikrosatellit instabilite durumu, tanıda erken evre olup sonradan metastatik olanlar için T, N evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilerek analiz edildi. Hastaların prognostik durumu Kaplan Meier ile hesaplandı.

Çalışmamızın birincil amacı, retrospektif olarak elde ettiğimiz veriler ışığında, günümüzde kolorektal kanserlerde kullanılan anti-VEGF ve anti-EGF tedavilerinin sonuçları, sağ ve sol kolon arasındaki moleküler farklılıklar ve bunların sonuçlarını sağkalım analizleri ile değerlendirmektir. İkincil amaçlar ise mevcut metastatik hastalıklardaki BRAF, KRAS ve NRAS mutasyon oranlarının değerlendirilmesi, hastaların yaş, cinsiyet, opere olan olgularda çıkan patoloji spesimenlerindeki lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon değerlerini mevcut literatür eşliğinde karşılaştırmaktır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada verilerin analizinde istatistikî yöntem olarak; tanımlayıcı analizler (frekans dağılımları, yüzde, ortalama, standart sapma, %95 güven aralıkları, medyan) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk grafiksel gösterim ve Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı.

Verilerin normal dağılıma uygun olmadığı durum için gruplar arasında farkı ölçmek için Kruskal Wallis H test, Mann Whitney U test, Kesikli değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare test ile araştırıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Sonuçlar için kullanılan tanımlayıcı analizler frekans dağılımları, yüzde, ortalama, standart sapma (ort±SS), %95 güven aralıkları, medyandır.

Kullanılan kemoterapi rejiminin, moleküler analiz sonuçlarının ve evrenin sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir log rank analizi kullanılarak kullanılan kemoterapi rejiminin ve genetik mutasyon sonuçlarının sağkalım üzerindeki etkisi tanı esnasındaki evreye göre düzeltme uygulanarak hesaplandı.

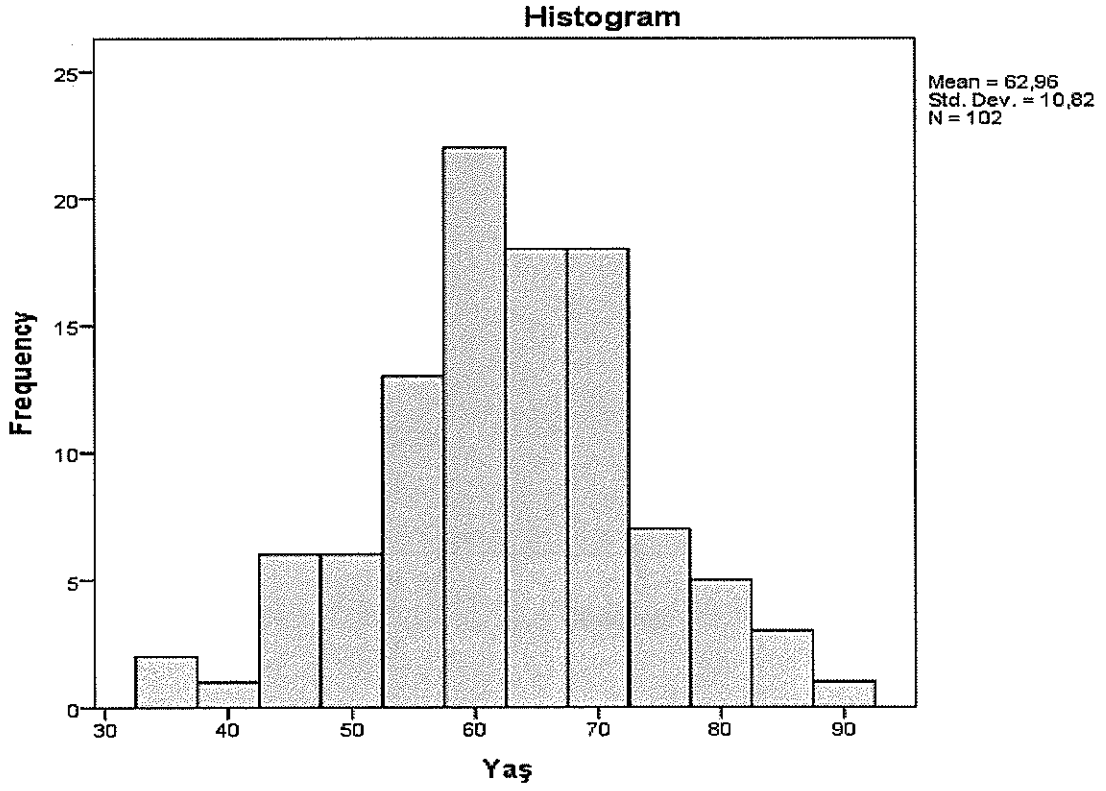
Verilerin analizinde, SPSS ve Microsoft Excel bilgisayar programları kullanıldı.

4. BULGULAR

Araştırmada Ocak 2016 ve Haziran 2021 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji kliniğinde metastatik kolorektal kanser tanısı ile tedavi olan hastalar değerlendirildi. Toplam 102 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

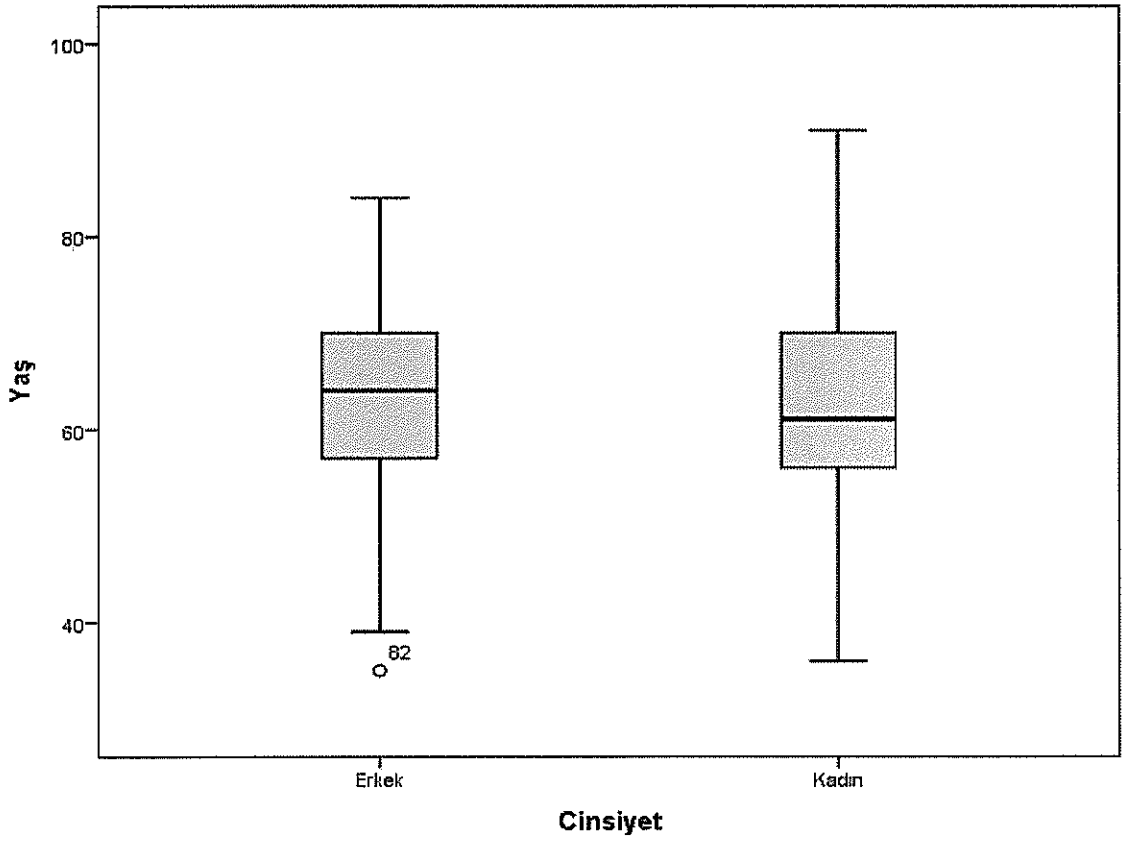
Tüm hastaların yaş ortalaması 62,96±10,82 olup (Şekil 4.1, Tablo 4.1), erkek hastaların yaş ortalaması 63,27±10,62 iken kadın hastaların 62,48±11,23 idi (Şekil 4.2, Tablo 4.2). Cinsiyete göre yaş farlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,82). Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde hastaların 62'si (%60,8) erkek, 40'ı (%39,2) kadın idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.1: Yaş dağılım grafiği

Tablo 4.1: Yaş dağılımı

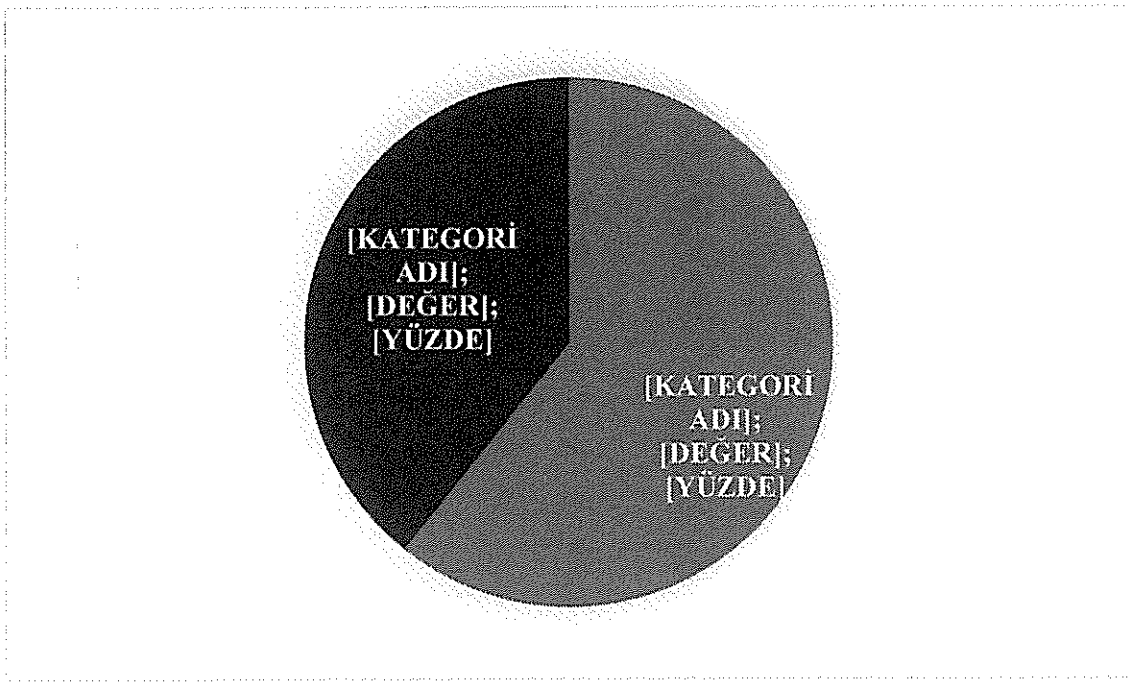
		62,96
%95 Güven Aralığı	Alt Sınır	60,84
	Üst Sınır	65,09
Medyan		63
Std. Sapma		10,82
Minimum		35
Maximum		91
Range		56
Interquartile Range		13



Şekil 4.2: Cinsiyete göre yaş dağılım grafiği

Tablo 4.2: Cinsiyete göre yaş dağılım tablosu

		Cinsiyet	
		Erkek	Kadın
Ortalama		63,27	62,48
%95 Güven Aralığı	Alt Sınır	60,58	58,88
	Üst Sınır	65,97	66,07
Medyan		64	61
Std. Sapma		10,62	11,23
Minimum		35	36
Maximum		84	91
Range		49	55
Interquartile Range		13	15

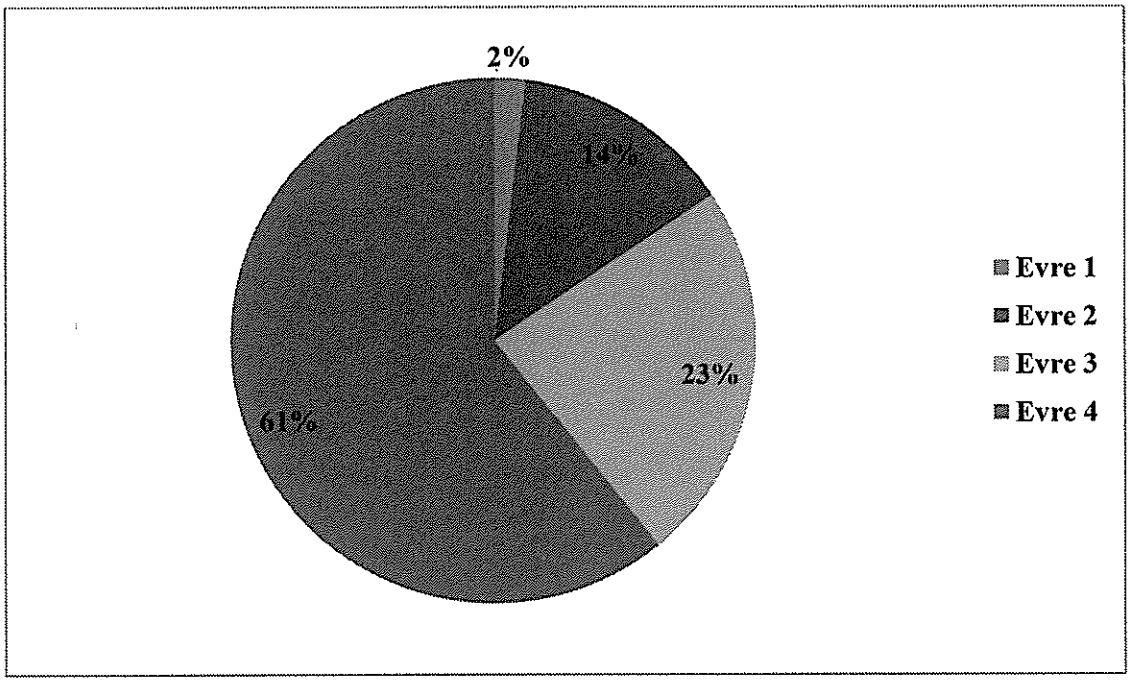


Şekil 4.3: Cinsiyet dağılım grafiği

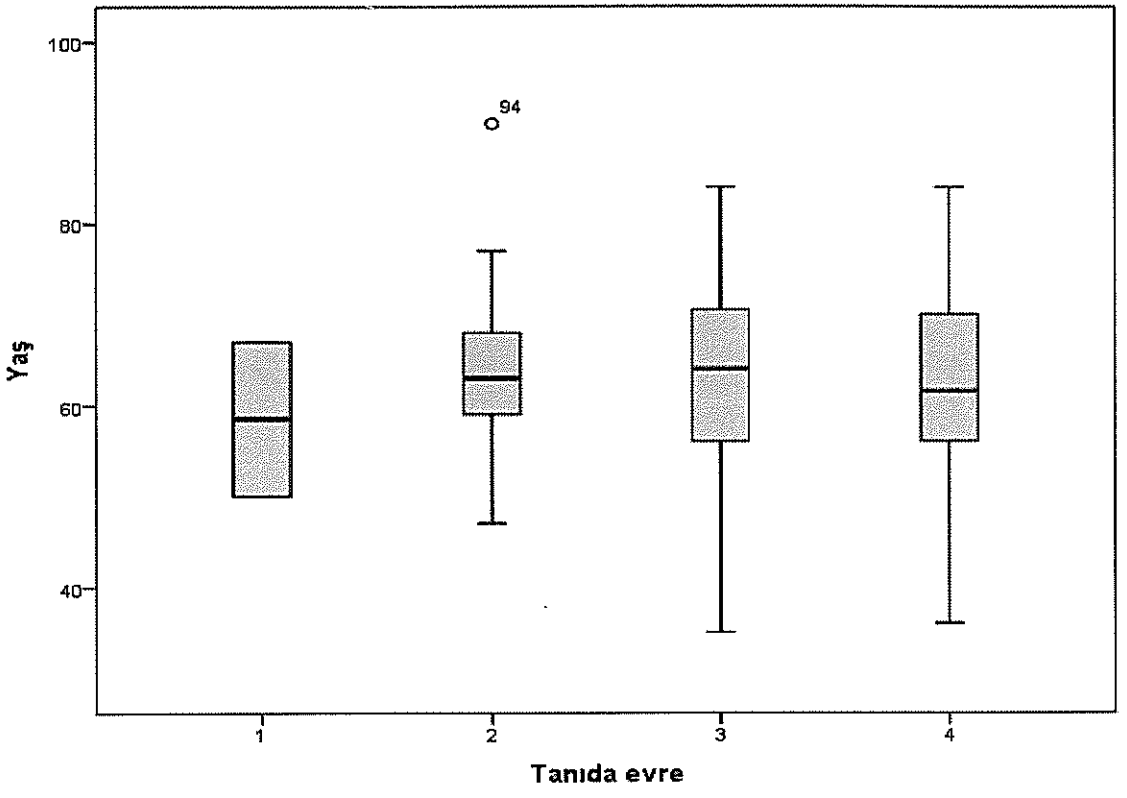
4.2. GENETİK ANALİZLER

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yapılan genetik analizlerine baktığımızda 43 hastada (%42,2) Kras mutasyonu, 3 hastada (%2,9) Nras mutasyonu, 8 hastada (%7,8) Braf mutasyonu saptandı. MSI saptanan 63 (%61,8) hastanın 53'ünde (%52) düşük 10 hastada (%9,8) yüksek düzeydeydi.

AJCC evreleme sistemine göre yapılan TNM evresine göre dağılımda; 2 (%2,0) hastada Evre 1, 14 (%13,7) hastada Evre 2, 24 (%23,5) hastada Evre 3, 62 (%60,8) hastada Evre 4 olarak bulundu (Şekil 4.4). Olguların yaş-evre dağılımına ait grafik Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



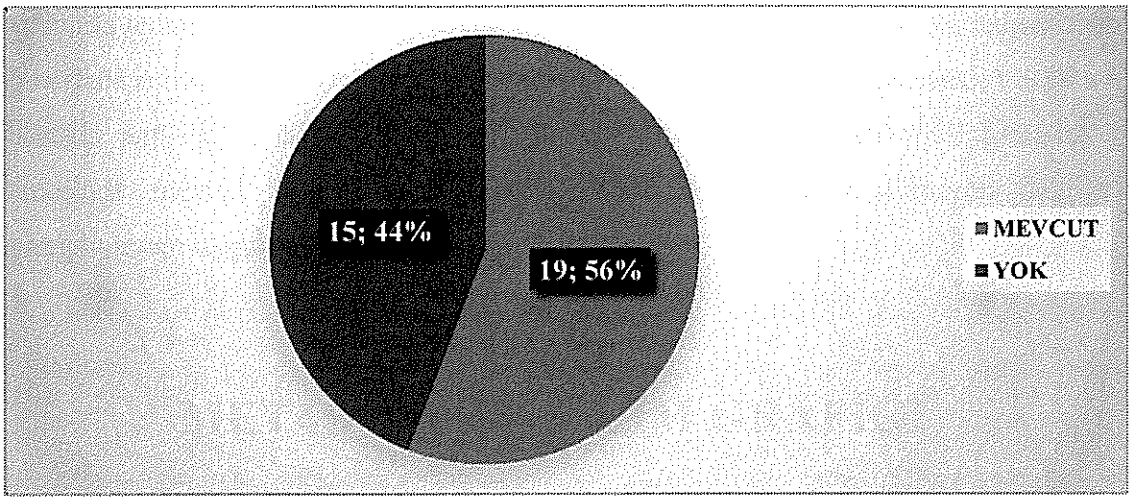
Şekil 4.4: Evre dağılım grafiği



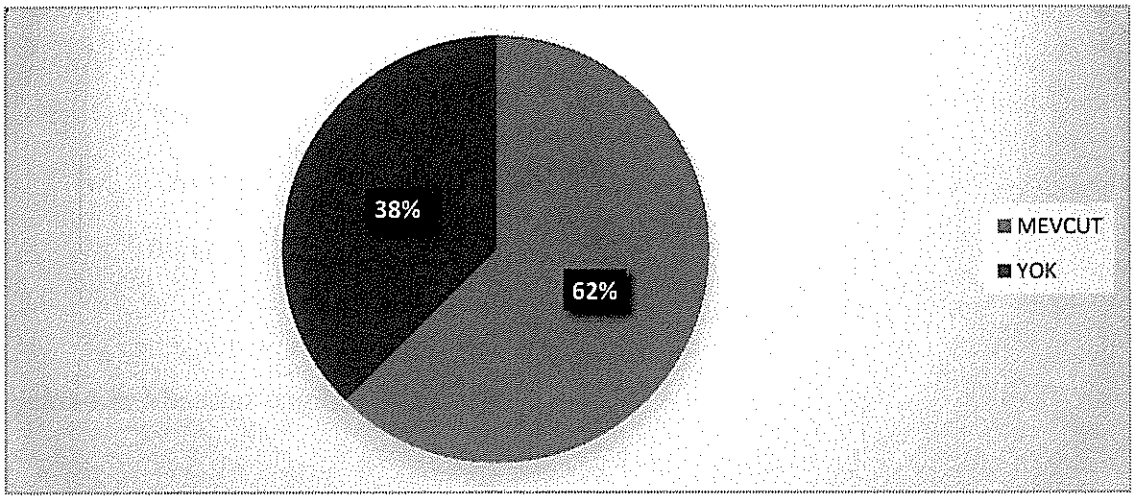
Şekil 4.5: Yaş-evre dağılım grafiği

4.2.1. Spesimenlerin Diferansiasyon; Lenfatik, Vasküler ve Perinöral İnvazyon Açısından Değerlendirilmesi

Opere edilen 40 olgunun lenfovasküler invazyon oranı incelendiğinde; lenfovasküler invazyonun yokluğu 15 (%24,5) olguda, pozitifliği 25 (%24,5) olguda saptandı (Şekil 4.6). Perinöral invazyon açısından yapılan incelemede perinöral invazyonun yokluğu 21 (%20,6) olguda, pozitifliği 19 (%18,6) olguda saptandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.6: Lenfovasküler infiltrasyon dağılımı

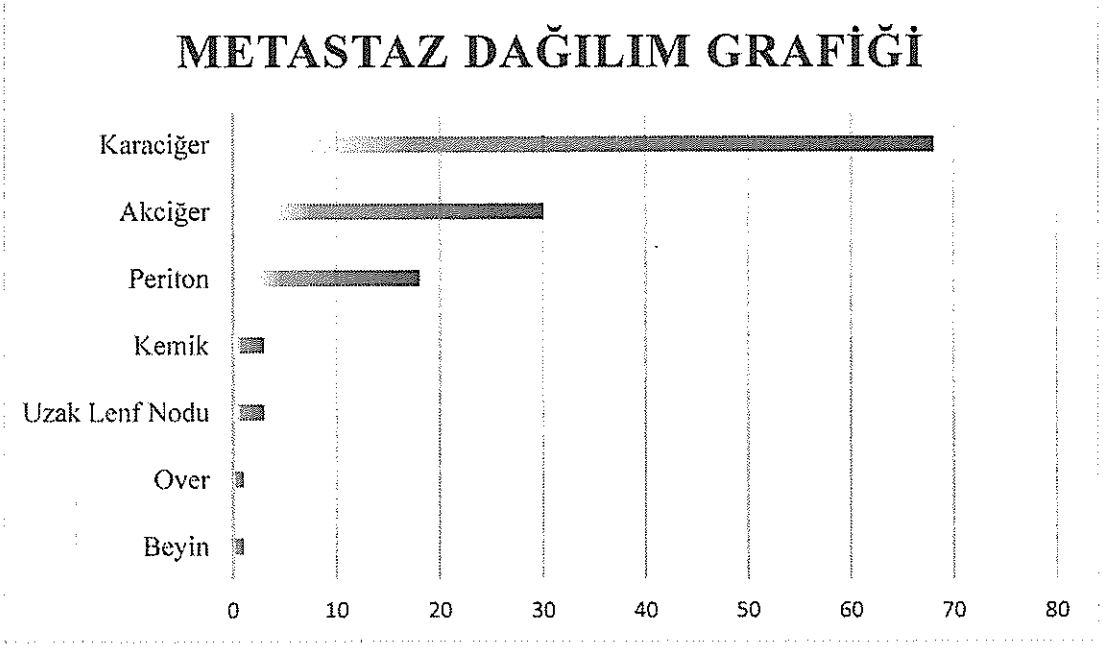


Şekil 4.7: Perinöral invazyon dağılımı

4.2.2. Metastaz Organlarına İlişkin Verilerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen 102 hastadan 19 hastada (%18,6) periton metastazı, 2 hastada (%2,0) kemik metastazı saptandı. Metastaz dağılımına ilişkin grafiksel gösterim Şekil 4.8'de belirtilmiştir. Birinci basamak tedavi protokollerinde 3 hasta (%2,9) rutin kemoterapi tedavisi alırken FOLFOX (Folinik asit (Leucovorin), fluorouracil (5-FU) ve oxaliplatin) veya FOLFIRI (Folinik asit (Leucovorin), fluorouracil ve irinotekan) 57 hasta (%55,9) bu tedavi protokollerine ek olarak bevacizumab (Anti-VEGF), 42 hasta (%41,3) panitimumab veya cetuximab (Anti-EGF) alarak 3. kuşak kemoterapötik

ajanlarla tedavisi sağlandı. Progresyon gösteren 43 olguda ikinci basamak tedavi olarak 6 hastada rutin kemoterapi protokolleri ile devam edilirken, 28 hastada anti-VEGF ve 9 hastada anti-EGF ajanlar eklenmiştir. 3. kez progresyon saptanan 19 hastanın 17 tanesinde mevcut moleküler ve genetik analizler sonrası endikasyon dahilinde immunoterapi uygulanmıştır (Tablo 4.3).



Şekil 4.8: Metastaz dağılım grafiği

Tablo 4.3: Tedavi protokolleri dağılım tablosu

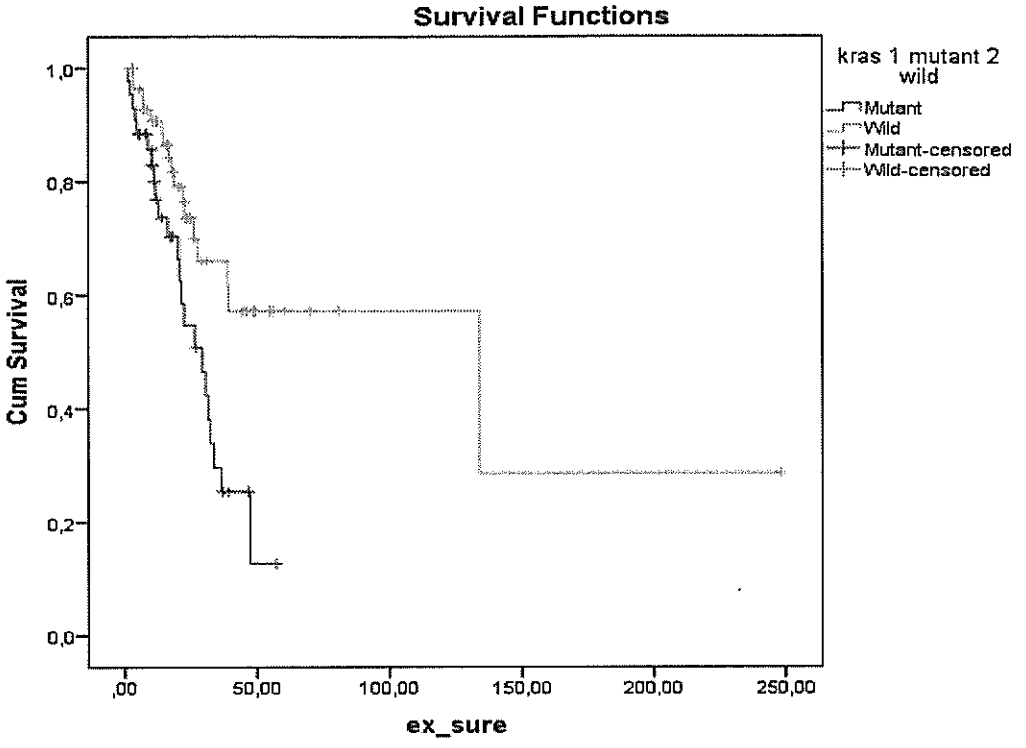
	n (%)
Birinci Basamak Tedavi	
Rutin Kemoterapi	3 (%2,9)
KT + anti-VEGF	57 (%55,9)
KT+ anti-EGF	42 (%41,3)
İkinci Progresyon	
Rutin Kemoterapi	6 (%14)
KT + anti-VEGF	28 (%65,1)
KT+ anti-EGF	9 (%20,9)
Üçüncü Progresyon	
Rutin KT	1 (%5,6)
İmmunoterapi	17 (%94,4)

Yapılan sağkalım analizlerinde median sağkalım süresi 33,80±4,83 ve 5 yıllık sağkalım oranı %38 olarak bulunmuştur. Kras mutant olan hastalarda median sağkalım süresi 29,32±5,33 kras wild olan hastalarda 134,17±68,66 olarak gözlenmiştir (p=0,005). Nras mutant olan hastalarda median sağkalım süresi 19,02±0,00 iken Nras wild olan hastalarda 33,80±4,83'tür (p=0,62). Braf mutant olan hastalarda median sağkalım süresi 26,28±12,14 iken Braf wild olan hastalarda 33,80±8,39 olarak bulunmuştur (p=0,055). Kras, Nras ve Braf analizleri ile sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması, 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları ayrıntılı şekilde Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

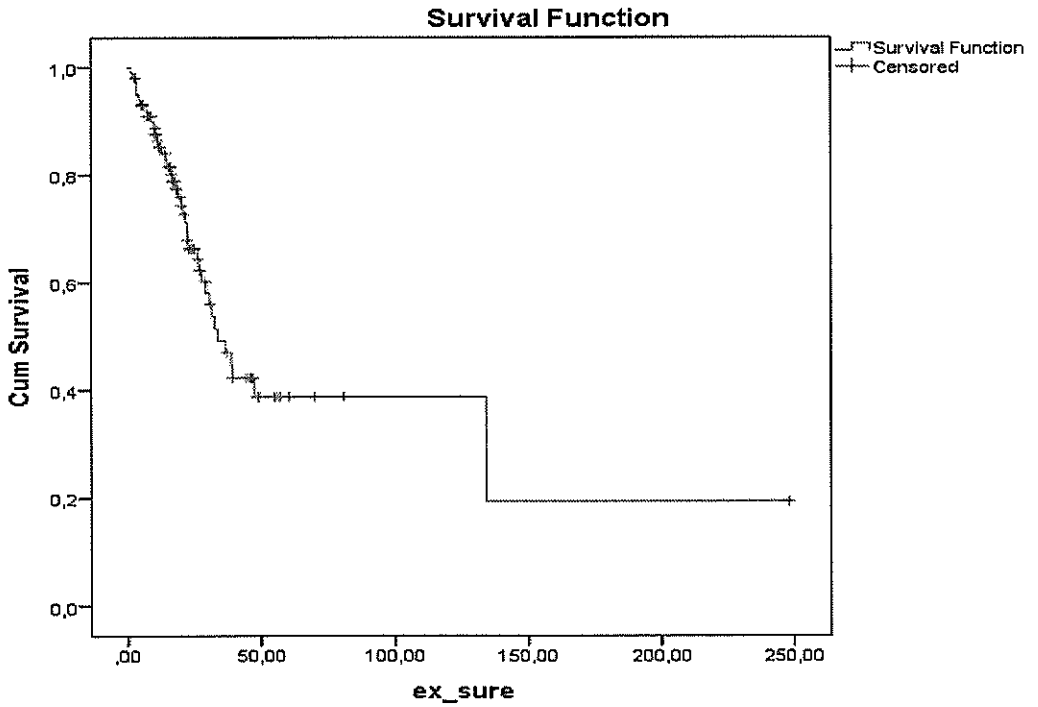
Genetik analiz sonuçlarına göre yapılan Kaplan-Meier eğrisi grafikleri Şekil 4.9-4.14'te belirtilmiştir.

Tablo 4.4: Genetik analizlerin ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması

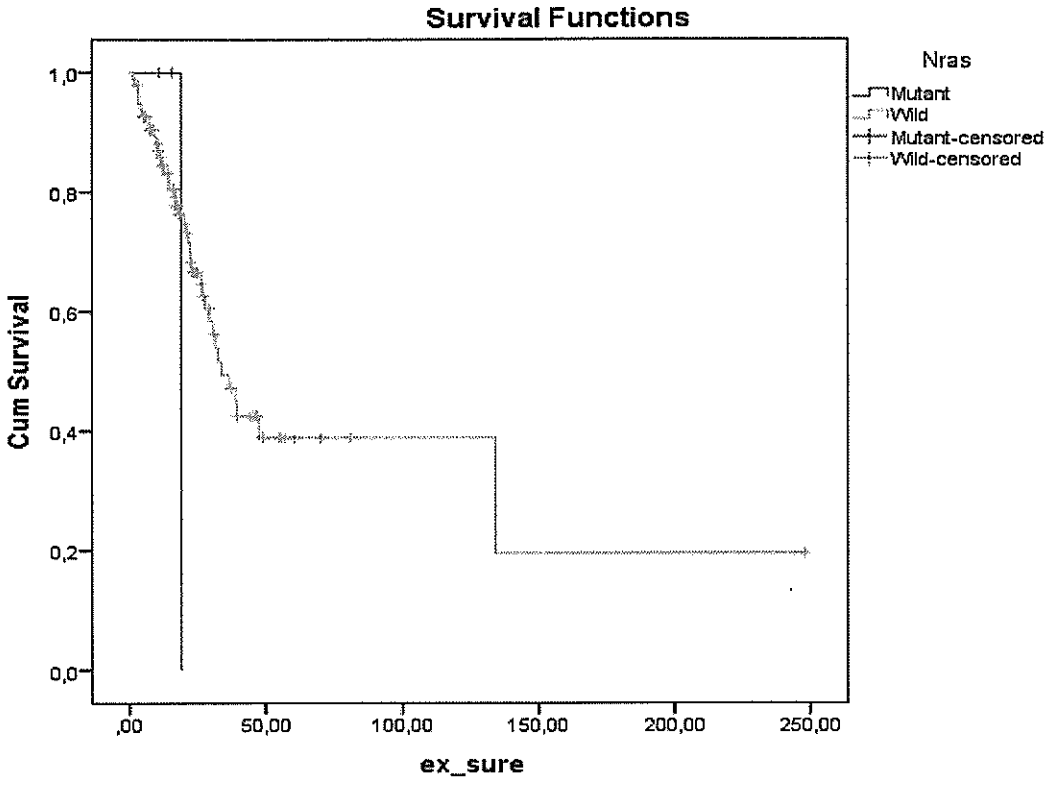
		Survival % (Year)			p
	Median Survival Months (n±SD)	1-year	3-year	5-year	
Overall Survival	33,80 ± 4,83	85 %	49 %	38 %	
Yerleşim Yeri					*0,597*
Sağ Kolon	32,65 ± 3,01	79 %	44 %	29 %	
Sol Kolon	47,40 ± 0,0	88 %	55 %	46 %	
Rektum	33,80 ± 7,31	82 %	36 %	36 %	
Kras					***0,005***
mutant	29,37 ± 5,33	76 %	29 %	12 %	
wild	134,17 ± 68,66	90 %	66 %	57 %	
Nras					*0,628*
mutant	19,02 ± 0,0	NA	NA	NA	
wild	33,80 ± 4,83	84 %	49 %	39 %	
Braf					***0,055***
mutant	26,28 ± 12,14	72 %	38 %	NA	
wild	33,80 ± 8,39	86 %	49 %	43 %	
MSI					***0,029***
negatif	26,71 ± 4,48	78 %	37%	24%	
low	134,17 ± 0,0	92 %	74 %	59 %	
high	21,52 ± 8,27	78 %	31%	NA	



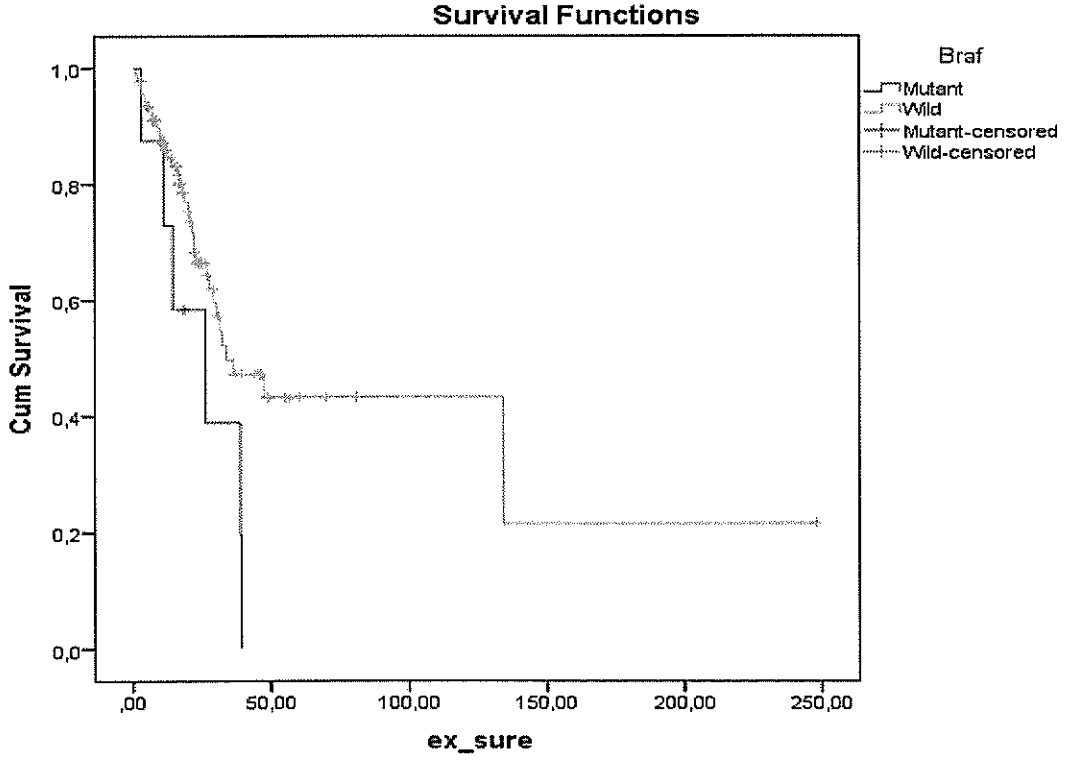
Şekil 4.9: Kras analizine göre sağkalım eğrisi



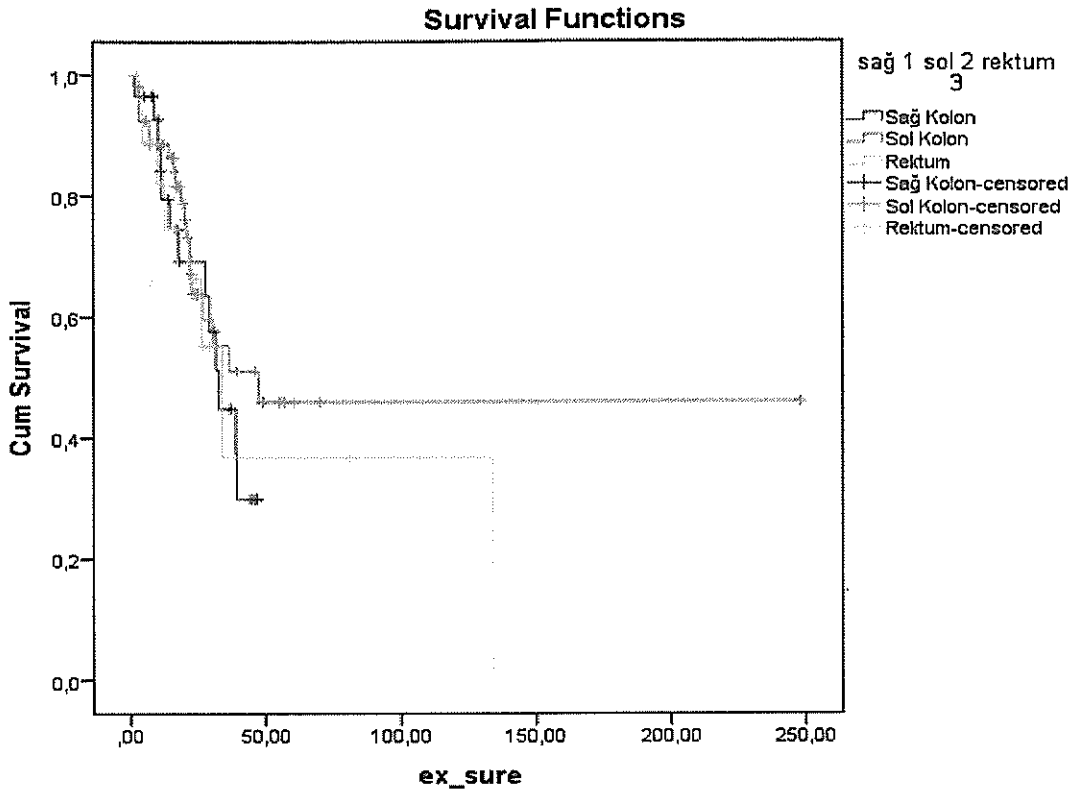
Şekil 4.10: Toplam sağkalım eğrisi



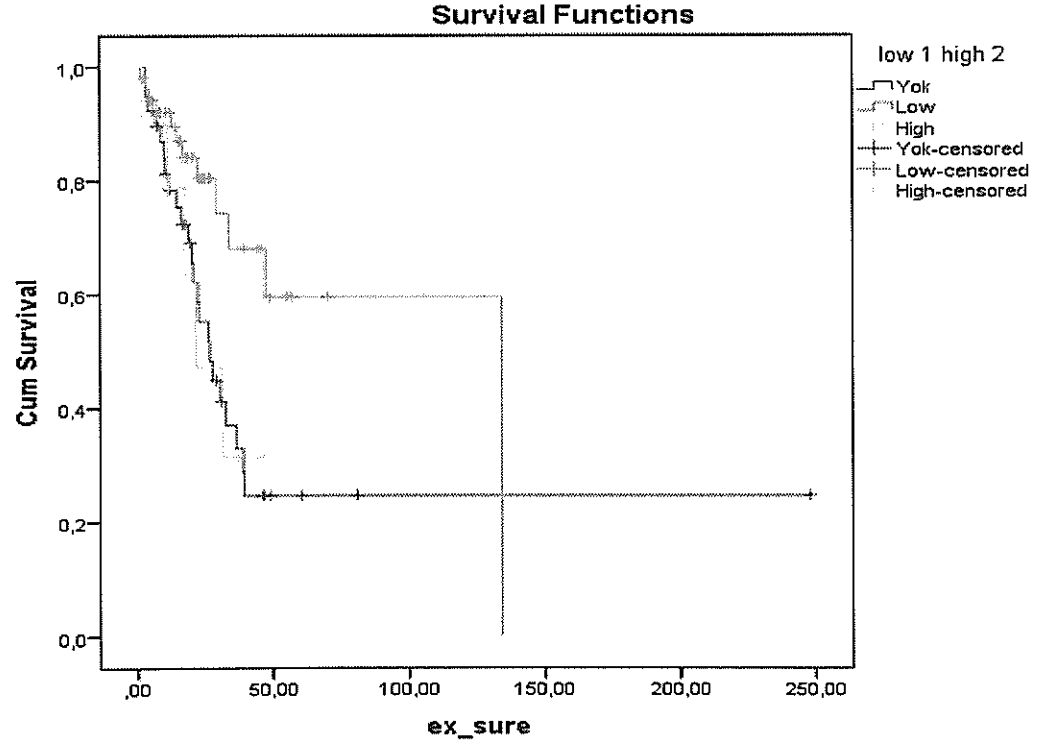
Şekil 4.11: Nras analizine göre sağkalım



Şekil 4.12: Braf ve sağkalım



Şekil 4.13: Tümör yerleşim yerine göre sağkalım



Şekil 4.14: MSI analizine göre sağkalım

5. TARTIŞMA

Dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında kardiyak nedenli patolojilerden sonra kanserler halen etkinliğini ve sıklığını korumaktadır. Kanserin erken evrede yakalanması ve kanserden korunmayla ilgili çok sayıda bilimsel çalışma yapılmaktadır. KRK de sık görülen kanserler arasında olup tüm dünyada kanser nedenli morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir (48). Bu bilgiler ışığında 2018 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında kolorektal kanserler (1,8 milyon vaka), akciğer ve memeden sonra üçüncü sırada iken, kansere bağlı ölümler arasında KRK akciğerden sonra ikinci sıradadır (862000 ölüm) (50). Kolorektal tümörlerin çoğunluğu kromozomal instabilite ve tümör süpressor genler ve onkogenlerdeki mutasyonlar sonucu meydana gelir (53). RAS onkogen mutasyonları kolorektal kanserlerin yaklaşık %50 sinde bulunur. Kolorektal tümörlerin yaklaşın %5-10'unda ise BRAF onkogen mutasyonları mevcuttur. RAS ve BRAF genleri EGFR sinyal yolağında bulunan intraselüler proteinleri kodlar. Bu nedenle bu genlerdeki mutasyonlar EGFR'yi hedefleyen tedavilere karşı direnç gelişimine sebep olurlar. VEGF'ü hedefleyen tedaviler ise metastatik kolorektal kanserde herhangi bir biyobelirteçten bağımsız olarak kemoterapi ile kombine edildiğinde sağkalım faydası gösterirler. Metastatik kolorektal kanserde birinci basamakta kullanılan standart sistemik tedavi irinotekan veya okzaliplatin ile kombine edilen fluoropirimidin-bazlı kemoterapi ile beraber anti-VEGF veya anti-EGFR antikorlarını içeren hedefe yönelik ajanlardır (54). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak hastaların %45'inde RAS mutasyonu ve %7,8'inde BRAF mutasyonu mevcuttu. Moleküler özelliklerin dışında, çalışmamıza dahil edilen hastalar klinik olarak intensif kemoterapi rejimi için uygun aday olan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların tamamına birinci sıra sistemik tedavi stratejisi olarak fluoropirimidin ile beraber okzaliplatin veya irinotekan uygulandı. 3 hasta dışında anti-EGFR (%41,3) ve anti-VEGF (%55,9) hedefe yönelik tedaviler de kemoterapi kombinasyonuna ilave edilerek uygulandı.

Mutant KRAS geni bulunan hastalar wild tip gene sahip hastalardan daha kötü prognoza sahiptirler (44). Bununla birlikte KRAS'ta mutasyon olmaması EGFR'yi hedefleyen ilaçlara (Anti-EGFR ajanlar) duyarlılığı da predikte eder (55). Bu çalışmada, bugüne kadar yürütülmüş çalışmaların çoğunluğuna benzer şekilde

RAS mutasyonu olan hastalarda genel sağkalım, RAS wild tip tümörü olan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha kısa bulundu. Kras mutant olan hastalarda median sağkalım süresi 29 ay iken, kras wild olan hastalarda 134 aydı (p=0,005).

Yakın geçmişte RAS wild mKRK'de ilk sırada kullanılan anti-EGFR-bazlı tedavi rejimlerinden en çok faydayı görecek hasta popülasyonunu belirlemede, RAS mutasyonel durumdan başka neler olabileceği araştırıldı. Kemoterapi + anti-EGFR vs. kemoterapi + anti-VEGF vs. sadece kemoterapi etkinliği karşılaştırılan randomize çalışmaların subgrup analizlerinde anti-EGFR etki ile primer tümör lokasyonu arasında ilişki bulunduğu gösterildi (52). Sol kolon orijinli RAS wild tip tümörlerde anti- EGFR kullanımı ile klinik önemli sağkalım yararı elde edildi. 5 randomize klinik çalışmanın havuzlanmış datasında (FIRE-3, CRYSTAL, PRIME, PEAK, and CALGB/SWOG 80405) sadece sol kolon orijinli tümörlerde kemoterapi ile kombine setuksimab veya panitumumab anlamlı PFS (Hazard ratio [HR], 0,78; P =0,002) ve OS faydası (HR, 0,75; p<0,001) gösterdi (56). FIRE-3 çalışmasında (FOLFIRI Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer), FOLFIRI/Setuksimab ile FOLFIRI/bevacizumab'a kıyasla OS faydası (38,3 vs 28,0 months; HR, 0,63; p=0,002) sol kolon kaynaklı tümörlerde mevcuttu. Sağ kolon orijinli tümörlerde ise anlamlı farklılık görülmemişti (p=0,28). Sonuçta, sol kolondan kaynaklanan tümörü lan hastalar için fluoropirimidin-bazlı kemoterapi ile beraber setuksimab veya panitumumab kombinasyonu tercih edilen ilk sıra tedavi opsiyonu oldu. Aksine, sağ kolon orijinli tümör söz konusu olduğunda anti-EGFR tedavilere intrinsik direnc sebep olan başka moleküler değişikliklerin mevcudiyeti nedeni ile, bu hastalar için fluoropirimidin-bazlı kemoterapi ile beraber anti-VEGF ajanların kullanımı tercih edilen ilk sıra tedavi rejimi olarak kılavuzlarda yerini aldı. Çalışmamızda primer tümörün yerleşim lokalizasyonu da stratifikasyon faktörlerinden biriydi.

İçinde bulunduğumuz kişiselleştirilmiş tedavi çağında, yeni prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin keşfi, tüm solid tümörlerde olduğu gibi kolorektal kanserde de çok önemlidir. Bu biyobelirteçlerden bir tanesi de mikrosatellit instabilite (MSI) dir. Çoğu metastatik kolorektal kanserde mikrosatellit instabilite durumu microsatellite instability-stabile (MSS) veya mismatch repair-proficient

(pMMR)'dir. Tüm kolorektal kanserlerin %2-4'ünde microsatellite instability-high (MSI-H) / mismatch repair-deficient (dMMR) özellik görülür. MSI-H/dMMR özellik gösteren kolorektal kanserlerde birinci sıra standart sistemik tedavi ile görülen fayda kısıtlıdır (Medyan genel sağkalım 13,6-21,5 ay) (58). MSS/pMMR tümörler immunsupresif mikroçevrelerinden ötürü immunoterapilerden fayda görmezler iken, MSI-H/dMMR tümörlerde immunoterapi ile klinik önemli fayda gösterilmiştir (59). Bir anti-PD1 monoklonal antikor olan pembrolizumabın standart fluoropirimidin-bazlı kemoterapi ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada, MSI-H/dMMR tümörlerde pembrolizumab ile daha az yan etki görülürken, klinik ve istatistiksel olarak anlamlı sağkalım faydası elde edildi (Medyan PFS, sırasıyla: pembrolizumab vs. chemotherapy, 16,5 vs 8,2 months; HR, 0,60 [95% CI, 0,45-0,80]; p=0,0002) (60). Bizim çalışmamızda MSI durumunun ne olduğu hastaların tamamından elde edilemedi. MSI durumu bilinen hastalar arasında MSI-H olan tümör oranı %9 olarak saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunan bu değerin çalışmanın örneklem büyüklüğünün yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. MSI-H/dMMR tümörlerdeki medyan sağkalım ise önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak MSS/pMMR tümörlere kıyasla daha uzun bulunmuştur.

Retrospektif dizayna sahip bu çalışmada en önemli kısıtlılık çalışma tabiatının neden olduğu seçim yanlılığıdır. Bundan başka, hastaların tamamında MSI durumunun elde edilememesi, yine bir diğer önemli biyobelirteç olan Her-2 ekspresyonunun değerlendirilmemiş olması çalışmada daha ileri analizlerin yapılamamasına neden olmuştur. Çalışma popülasyonunun göreceli olarak sayıca az olması da istatistiksel anlamlılık derecelerini etkileyebileceğinden, çalışmanın bir başka kısıtlılığıdır. Bununla birlikte, RAS, BRAF mutasyonları ve mikrosatellit instabilite testlerinin tek merkezce yapılmış olması da homojenitenin sağlanması bakımından, çalışmanın önemli bir yanıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tek merkez retrospektif çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde moleküler farklılıkların analizi ve prognostik sonuçları üzerine, klinik pratik kaynaklı gerçek yaşam verilerini sunduk. Çalışmamızın sonuçları tedavi etkinliğini optimize etmede primer tümör lokalizasyonu ve moleküler özellik durumlarına göre hasta seçiminin desteklenilmesinin, onkolojik sonlanım noktalarında anlamlı iyileşme sağlayacağını düşündürerek, daha önce yapılmış randomize çalışmaların bu yöndeki sonuçları ile örtüşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Xi Y, Xu P. (2021) Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Transl Oncol.2021 Oct;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174. Epub PMID: 34243011; PMCID: PMC8273208.
2. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, et al. (2018) Promising New Agents for Colorectal Cancer. Curr Treat Options Oncol. 11;19(6):29. doi: 10.1007/s11864-018-0543-z. PMID: 29752549; PMCID: PMC6499928.
3. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. (1992) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate by the advanced colorectal cancer meta-analysis project. J Clin Oncol ;10:896–903. https://doi.org/10.1200/ JCO.1992.10.6.896
4. Piawah S, Venook AP. (2019) Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer. Dec 1;125(23):4139-4147. doi: 10.1002/cncr.32163. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31433498.
5. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, et al. (2016) Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol. 15;8(9):642-55. doi: 10.4251/wjgo.v8.i9.642. PMID: 27672422; PMCID: PMC5027019.
6. Herold A, Lehur PA, Matzel KE, et al. (2017) Coloproctology. 2nd ed. Springer.
7. Steele SR, Hull TL, Read TE, et al. (2016) The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 3rd ed. Spriner.
8. Fenger C. Histology of the anal canal. Am J Surg Pathol. 1988 Jan;12(1):41-55. doi: 10.1097/00000478-198801000-00006. PMID: 3337339.
9. Specian RD, Oliver MG. Functional biology of intestinal goblet cells. Am J Physiol. 1991 Feb;260(2 Pt 1):C183-93. doi: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C183. PMID: 1996606.
10. Carethers JM. (2011) One colon lumen but two organs. Gastroenterology. Aug;141(2):411-2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.029. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21708155; PMCID: PMC3424279.
11. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. (2006) Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. Surg Oncol. Dec;15(4):243-55. doi: 10.1016/j.suronc.2007.03.002. PMID: 17531744.
12. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. (2016) Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. Sci Rep. Jul 15;6:29765. doi: 10.1038/srep29765. PMID: 27416752; PMCID: PMC4945942.
13. Koh SD, Ward SM, Sanders KM. (2012) Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles. Neurogastroenterol Motil. 2012 Aug;24(8):705-18. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01956.x. Epub 2012 Jun 24. PMID: 22726670; PMCID: PMC4405144.
14. O'Riordain MG, Molloy RG, Gillen P, Horgan A, Kirwan WO.(1992) Rectoanal inhibitory reflex following low stapled anterior resection of the rectum. Dis Colon Rectum. Sep;35(9):874-8. doi: 10.1007/BF02047876. PMID: 1511649.
15. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017 Apr 1;3(4):524-548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688. Erratum in: JAMA Oncol. 2017 Mar 1;3(3):418. PMID: 27918777; PMCID: PMC6103527.
16. Rawla P, Sunkara T, Barsouk (2019) A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019;14(2):89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072.
17. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2015 Sub (1973–2013 varying) – Linked To County Attributes – Total U.S., 1969–2014 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2016, based on the November 2015 submission.

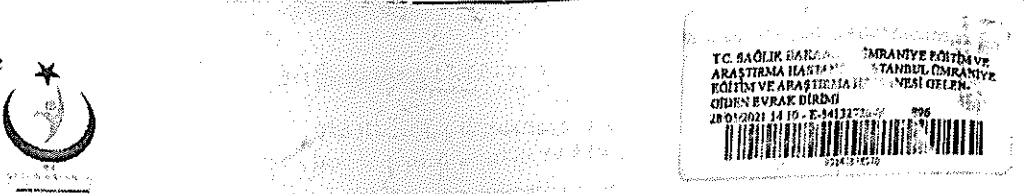
18. Kanth P, Grimmett J, Champine M, et al. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. Am J Gastroenterol. 2017 Oct;112(10):1509-1525. doi: 10.1038/ajg.2017.212. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28786406.
19. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/
20. Lüchtenborg M, Weijenberg MP, Roemen GM, et al. APC mutations in sporadic colorectal carcinomas from The Netherlands Cohort Study. Carcinogenesis. 2004 Jul;25(7):1219-26. doi: 10.1093/carcin/bgh117. Epub 2004 Feb 19. PMID: 14976131.
21. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. J Oncol. 2019 Sep 19;2019:7407190. doi: 10.1155/2019/7407190. PMID: 31641356; PMCID: PMC6770301.
22. K. M. Mann, J. M. Ward, C. C. K. Yew et al., "Sleeping Beauty mutagenesis reveals cooperating mutations and pathways in pancreatic adenocarcinoma," Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 109, no. 16, pp. 5934–5941, 2012.
23. Stessels F, Van Den Eynden G, Van Der Auwera I, et al., "Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia," British Journal of Cancer, vol. 90, no. 7, pp. 1429– 1436, 2004.
24. Cao H, Xu E, Liu H, et al. "Epithelialmesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: a system review," Pathology-Research and Practice, vol. 211, no. 8, pp. 557–569, 2015.
25. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol. 2012;3(3):153-173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030.
26. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. Ann Surg Oncol. 2008 May;15(5):1429-39. doi: 10.1245/s10434-007-9757-1. Epub 2008 Feb 27. PMID: 18301950.
27. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S (2000) Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton S, Aaltonen L, eds. World Health Organization Classification of Tumors-Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 105–119.
28. Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları. Retrieved from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html#:~:text=Gaitada%20gizli%20kan%20testi%20her,her%2010%20y%C4%B1lda%20bir%20tekrarlan%C4%B1r
29. Narula N, Ulic D, Al-Dabbagh R, et al. Fecal occult blood testing as a diagnostic test in symptomatic patients is not useful: a retrospective chart review. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;28(8):421-6. doi: 10.1155/2014/189652. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25014182; PMCID: PMC4210232.
30. Kaur K, Adamski JJ. Fecal Occult Blood Test. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537138/#
31. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest. 2005;23(4):338-51. doi: 10.1081/cnv-58878. PMID: 16100946.
32. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. (2013) Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1194-202. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62186-2. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23414650.
33. Lee BC, Yu CS, Kim J, et al. (2017) Clinicopathological features and surgical options for synchronous colorectal cancer. Medicine (Baltimore). 2017;96(9):e6224. doi:10.1097/MD.0000000000006224.
34. Koh JL, Yan TD, Glenn D, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol. 2009 Feb;16(2):327-33. doi: 10.1245/s10434-008-0234-2. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19050972.
35. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, et al. (2014) Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. World J Gastroenterol.;20(45):16964-16975. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16964.
36. Cote A, Graur F, Lebovici A, et al. (2015) The accuracy of endorectal ultrasonography in rectal cancer staging. Clujul Med.;88(3):348-356. doi:10.15386/cjmed-481.
37. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. AJR Am J Roentgenol. 2000 Apr;174(4):1005-8. doi: 10.2214/ajr.174.4.1741005. PMID: 10749239.

38. Colorectal Cancer: Stages. Retrieved from: https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/stages#:~:text=Using%20the%20TNM%20system%2C%20the,tumor%20in%20even%20more%20detail
39. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. Colorectal Dis. 2009 May;11(4):354-64; discussion 364-5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19016817.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Colon Cancer, Version 2.2021, January 21, 2021. Retrievable from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Rectal Cancer, Version 1.2021, December 22, 2020. Retrievable from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
Hobbs GA, Der CJ, Rossman KL. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. J. Cell Sci. 2016;129:1287–1292. doi: 10.1242/jcs.182873.
42. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efcacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34
Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, Givel JC, Benhattar J. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. Am J Surg. 1998;175(3):198–202.
43. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. J Mol Diagn 2017;19:187-225.
44. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. (2014) KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). Clin Cancer Res 2014;20:3033-3043.
45. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. (2009) BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med;361:98-99.
46. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011;29:2011-2019.
47. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335–2342
48. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol. 2008;19(3):508–15.
49. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359(17):1757–65.
50. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. Eur J Cancer. (2017) 84:69–80. 10.1016/j.ejca.2017.07.016.
51. Heinemann V, Kraemer N, Buchner H, et al: Somatic DNA mutations, tumor mutational burden (TMB), and MSI status: Association with efficacy in patients(pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) of FIRE-3 (AIO KRK-0306). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3591).
52. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P (2009) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27: 663–671.
53. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 1626–1634.
54. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V:The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 70: 8798, 2017. PMID: 27907852. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
55. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075.

56. Tougeron D, Cohen R, Sueur B, et al (2017): A large retrospective multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. Ann Oncol 28, 2017 (abstr 533P).
57. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020.
58. Diaz LA, Marabelle A, Delord J-P, et al: Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. J Clin Oncol 35,2017 (suppl; abstr 3071).

EK

EK-1.Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/ 157
Konu : Onay Yazısı

HASTANE BAŞHEKİMLİĞİNE
(Prof. Dr. Ömer Faruk ÖZKAN'a iletilmek üzere)

27/05/2021 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul toplantısında " **Metastatik Kolorektal Kanserlerinde Moleküler Farklılıkların Analizi ve Prognostik Sonuçları** " isimli çalışmanızın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.