

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

RAS MUTANT METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EVRİM ATACA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

RAS MUTANT METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. EVRİM ATACA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

İZMİR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN hocalarım ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında görev aldığım süre boyunca ve tez sürecim boyunca hem akademik anlamda bilgi birikimi ve tecrübesiyle desteğini gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN hocama,

Tezimin planlamasından son aşamasına kadar akademik ve sosyal anlamda her an istediğimde ulaşabildiğim ve yardımseverliğiyle katkı sunan Uzm. Dr. Merve KESKİNKILIÇ'a,

Birlikte çalıştığım tüm Dokuz Eylül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin ilerlemesinde ve tamamlanmasında, bana güç veren ve her anlamda destek olan sevgili eşim Dr. Mert Can ATACA'ya,

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren eğitim ve öğretim hayatımda desteklerini her zaman hissettiğim AİLEME,

En içten teşekkürlerimle.

Dr. Evrim ATACA

OCAK 2022, İZMİR

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ iii

ŞEKİLLER DİZİNİ iv

KISALTMALAR vii

ÖZET: xi

SUMMARY: xiii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1.KOLOREKTAL KANSERLER 3

2.1.1.Epidemiyoloji ve İnsidans 3

2.1.2.Etiyoloji ve Risk Faktörleri 3

2.1.3.Tarama 6

2.1.4 Tanı 10

2.1.5.Moleküler Patogenez 11

2.1.6.Patoloji 15

2.1.7.Prognostik Faktörler 16

2.1.8.Evreleme ve Derece 18

2.1.9.Tedavi 20

3.GEREÇ ve YÖNTEM 25

3.1. HASTA SEÇİMİ 25

3.2. TANIMLAMALAR VE VERİLERİN TOPLANMASI 26

3.3.İSTATİKSEL YÖNTEMLER 27

4.BULGULAR 28

4.1.Genel Hasta Özelikleri ve Demografik Veriler 28

4.2.RAS Mutasyon Özellikleri 31

4.3. RAS Mutasyon Durumu ile Klinik ve Sosyodemografik Özellikler Arasındaki İlişki 31

4.4.Tedavi Özellikleri ve Tedavilere Göre Üçüncü ve Altıncı Aydaki Yanıt Oranları 35

4.5. Genel Grup ve RAS Mutasyon Durumlarına Göre Sağkalım Analizleri 38

4.5.1.RAS Mutasyon Durumu ve Primer Tümör Yerleşim Yerinin Sağkalıma Etkisi 44

4.5.2. KRAS Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi 48

5.TARTIŞMA 50
5.1. Genel Hasta Özelikleri ve Demografik Veriler 50
5.2. RAS Mutasyon Özellikleri 51
5.3. RAS Mutasyon Durumu ile Klinik ve Sosyodemografik Özellikler Arasındaki İlişki 51
5.4. Tedavi Özellikleri ve Tedavilere Göre Üçüncü ve Altıncı Aydaki Yanıt Oranları 53
5.5. Genel Grup ve RAS Mutasyon Durumlarına Göre Sağkalım Analizleri 53
6.SONUÇ 56
7.KAYNAKÇA 57
8.DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI 74

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanser Nedenleri 6

Tablo 2:KRK Tarama Testi 9

Tablo 3: TNM Evrelemesi (AJCC 8) 19

Tablo 4: TNM Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC8) 19

Tablo 5: Araştırma Grubunun Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı 28

Tablo 6 :Araştırma Grubunun Kronik Hastalık Varlığına Göre Dağılımı 29

Tablo 7:Araştırma Grubunun Tanı, Tümör Yeri ve Evrelerine Göre Dağılımı 29

Tablo 8:Araştırma Grubunun Tanı Anı Metastaz Yerlerine Göre Dağılımı 30

Tablo 9: Araştırma Grubunun Tüm Takip Süresince Gelişen Metastaz Yerlerine Göre Dağılımı 30

Tablo 10: CEA ve CA 19.9 Tümör Belirteçlerinin Mortalite ile İlişkisi 30

Tablo 11:Tümör Mutasyon Durumlarına Göre Dağılım 31

Tablo 12: RAS Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Sosyodemografik Özellikleri 32

Tablo 13: RAS Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Klinik Özellikleri 32

Tablo 14: KRAS Kodonlarına Göre Primer Tümör Yeri Dağılımı 33

Tablo 15: Araştırma Grubunun Mutasyon Tiplerine Göre Tanı Anı Metastaz Dağılımları 33

Tablo 16: Araştırma Grubunun Mutasyon Tiplerine Göre Tüm Takip Süresince Gelişen Metastaz Dağılımları 34

Tablo 17: Araştırma Grubunun RAS Mutasyonuna Göre Karaciğer ve Akciğer Metastazlarının İlişkisi 34

Tablo 18: CEA ve CA19-9 Tümör Belirteçlerinin RAS Mutasyon Durumuna Göre Değerleri 35

Tablo 19:Araştırma Grubunun Aldıkları Kemoterapilere Göre Dağılımı 35

Tablo 20: Araştırma Grubunun Aldıkları Anti-VEGF, Anti-EGFR ve Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavilerine Göre Dağılımı 36

Tablo 21: RAS Mutasyon Durumuna Göre Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması 37

Tablo 22: Araştırma Grubunun Tedavi Sırasına Bağlı Progresyon Yerine Göre Dağılımı 37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Genel Sağkalım Analizi 38

Şekil 2: 1. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi 38

Şekil 3: 2. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi 39

Şekil 4:3. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi 39

Şekil 5:RAS Mutasyon Durumuna Göre OS Analizi 40

Şekil 6:RAS Mutasyon Durumuna Göre 1. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi 41

Şekil 7: RAS Mutasyon Durumuna Göre 2. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi 41

Şekil 8: RAS Mutasyon Durumuna Göre 3. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi 42

Şekil 9: RAS WT Hastalarda Anti-EGFR Tedavisine Göre OS Analizi 42

Şekil 10:Tüm Hastalarda Anti-VEGF Tedavisine Göre OS Analizi 43

Şekil 11:RAS WT Hastalarda Anti-VEGF Tedavisine Göre OS Analizi 43

Şekil 12:RAS Mutant Grupta Anti-VEGF Tedavisine Göre OS Analizi 44

Şekil 13: RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre OS Analizi 44

Şekil 14:RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 1. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi 45

Şekil 15: RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 2. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi 45

Şekil 16: RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 3. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi 46

Şekil 17: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre OS Analizi 46

Şekil 18: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 1. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi 47

Şekil 19: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 2. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi 47

Şekil 20: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 3. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi 48

Şekil 21:KRAS Alt tipleri ve RAS WT Grubun OS Analizi 49

KISALTMALAR

5-FU: Fluorourasil

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AD:Anabilim Dalı

AFAP: attenue FAP

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

APC: Adenomatozis polipozis koli

BD:Bilim Dalı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA19-9: Karsinojenik Antijen 19-9

CEA: karsinoembriyonik antijen

CIMP: cpG Adacık hipermetilasyonu

CIN: Kromozamal instabilite

CRM: Circumferential radial sınırlar

DCC: Deleted İn Colon Cancer

DM: Diabetes Mellitus

DM: Diyabetes Mellitus

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ERK: Extracellular Signal Regulated Kinase

FAP: Familyal Adenomatozis Polipozis

FIT: Fekal İmmünokimyasal Test

FOLFİRİ: 5-FU, lökoverin, irinotekan

FOLFOX: 5-FU, lökoverin, oksaliplatin

FOLFOXİRİ: 5-FU, oksaliplatin, irinotekan

FU/LV: Fluorourasil /lökoverin

GGK: Gaitada Gizli Kan

HNPCC: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser

HRAS: Harvey Rat Sarcoma

HT: Hipertansiyon

IgG1: İmmünglobulin G 1

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KRAS: Kristen Rad Sarkoma

KRK: Kolorektal Kanser

LV:Lökoverin

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MAP: MUTYH İlişkili Polipozis

MAPK: Mitojenle aktive edilen protein kinaz

mDG: Modifiye De Gramont

MEK: Mitogen Activated Protein Kinase Kinase

MMR: DNA mismacht repair

MRG: Manyetik Rezonans

MSI: Mikrosatellit instabilite

MSI-H: Yüksek mikrosatellit instabil

MSI-L: Düşük mikrosatellit instabil

MSS: Mikrosatellit-stabil

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma

OS: Genel Sağkalım

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

PD1: Programmed Death 1

PET: Pozitron Emülsiyon Tomografisi

PNİ: Perinöral invazyon

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS: Rad Sarkoma

SEER: United States Surveillance, Epidemiology and End Results Reporting

Smad4: Mothers Aganist Decapentaplegic Homolog 4

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SVO: Serebro Vasküler Olay

TGF-β/SMAD: Transforming Growth Faktor-β/Mothers Aganist Decapentaplegic

TNM: Tümör Nod Metastaz

TOMOX: Raltitreksed, oksaliplatin

VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

WNT: Wingless and İntegration 1

WT RAS: Wild Tip Rad Sarkoma

XELOX: kapesitabin, oksaliplatin

ÖZET:

RAS MUTANT METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Evrim ATACA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: RAS mutasyon durumunun kolorektal kanserli hastalarda klinik ve patolojik özelliklerinin aydınlatılması ve genel sağkalıma katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2010-2016 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.18 yaş üstü, tanı anında metastatik olan veya takiplerinde metastaz gelişen hastalar seçilerek; RAS mutasyon durumu değerlendirilmiş 530 hastadan tam verilerine ulaşılabilen 446 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: RAS mutant ve RAS WT hastalar demografik veriler, tanı anı hastalık evresi, tümör lokalizasyonu, tanı anı ve takiplerinde gelişen metastaz yerleri, tümör markerları, genel sağkalım süreleri açısından analiz edildi. 200 hastada (%44,8) RAS mutasyonu saptandı. RAS mutasyonu olan hastalardan 188'inde (%42,1) KRAS mutasyonu saptandı. KRAS mutasyonu saptanan hastalardan 135'inde(%30,3) Kodon 12, 41'inde (%9,2) Kodon 13 mutasyonu saptandı. Hastalığın erken evrede olması ve tanı anında metastaz saptanmamış olması RAS WT grupta daha sık görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). RAS mutant ve RAS WT hastaları karşılaştırıldığında en sık metastaz karaciğerde görüldü; RAS WT grupta akciğer metastazı görülmesi istatiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,006$). RAS WT ve RAS mutant hastaların genel sağkalımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir

fark görülmemekle birlikte RAS mutant ve RAS WT hastaların sağkalım süreleri sırası ile 53,57 ±0,9 ay (%%19,95) ve 52,45 ± 3,88 ay (%18,5) saptanmıştır. RAS mutant hastalarda tedaviye anti-VEGF eklenmesi ile OS'de uzama sağlandığı gözlenmiştir. RAS WT ve RAS mutant grupta primer tümörün sağ taraflı yerleşmiş olması daha kısa OS ile ilişkilendirilmiştir. KRAS mutant hastalar içinde kodon12 mutant olanlar en uzun OS'ye sahiptir.

Sonuç: Tüm bulgular göz önüne alındığında RAS mutasyon durumunun metastatik kolorektal kanserli hastalarda metastaz ve ileri evre açısından fikir verebileceği söylenebilmektedir. Sonuçlarımıza göre RAS mutasyonunun prognoz ve sağkalıma etkisi belirsizdir.

Anahtar Kelimeler: RAS, Kolorektal Kanser, Metastaz

SUMMARY:

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH RAS MUTANT METASTATIC CHOLORECTAL CANCER

Evrim ATACA, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Objectives: It was aimed to elucidate the clinical and pathological attributes of RAS mutation status of patients with colorectal cancer and to investigate its contribution to overall survival.

Method: The files of the patients who were followed up and treated in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 2010 and 2016 were retrospectively searched. We selected patients over 18 years of age, who were metastatic at the time of diagnosis or who developed metastases during their follow-up. Out of 530 patients with RAS mutation evaluations, we included 446 patients whose full data were available.

Results: RAS mutant and RAS WT patients were analyzed in terms of demographic data, disease stage at diagnosis, tumor localization, metastasis sites at diagnosis and follow-up, tumor markers, and overall survival duration. RAS mutation was observed in 200 patients (44.8%). Out of 200 patients, it was observed that 188 patients (%42,1) had KRAS mutation and 135 patients (%30,3) had KRAS Codon 12 mutation and 41 of them (%9,2) had Codon 13 mutation. The fact that the disease was at an early stage and no metastasis was detected at the time of diagnosis was more common in the RAS WT group and was statistically significant ($p<0.001$). When compared RAS mutant to RAS WT patients, liver metastases were most common; lung metastases were found to be statistically more significant than in the RAS WT group ($p<0.006$). Although there was no statistically significant difference between the overall survival durations of RAS WT and RAS mutant patients, the survival times of RAS

mutant and RAS WT patients were 53.57 ± 0.9 months(19.95%) and 52.45 ± 3.88 months(18.5%) respectively. Prolongation of OS was observed with the addition of anti-VEGF to the treatment in RAS mutant patients. Right-sided localization of the primary tumor in the RAS WT and RAS mutant groups was associated with shorter OS. Among KRAS mutant patients, those with codon12 mutants have the longest OS.

Conclusion: Considering all the observations, it can be said that the RAS mutation status may provide some insight into metastasis and advanced stage in patients with metastatic colorectal cancer. According to our results, the effect of RAS mutation on prognosis and survival is uncertain.

Key words: RAS, Colorectal Cancer, Metastasis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK) tüm dünyada en sık görülen kanser türleri arasında üçüncü sırada yer almakta olup; tüm yeni kanserlerin %10'u ve kanser nedenli ölümlerin %8,5 'undan sorumludur. Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanserdir. KRK kanserlerin mortalitesi kanser kaynaklı mortalitelerde ikinci sıradadır (1)(2). İnsidansı erkeklerde kadınlardan %25 daha fazladır(3). Kırk yaş altında kolon kanseri nadir olmakla birlikte 40-50 yaş arasında risk artmaya başlar. Yaş ile ilişkili risk her 10 yaş ile giderek artar(4). KRK tanılı hastaların yaklaşık %50-60'ında metastaz gelişmektedir(5)(6). Metastazların çoğu metasenkron olup karaciğerdedir; ancak tanı anında %20-34 hastanın senkron karaciğer metastazı bulunmaktadır(7)(8). KRK gelişiminde birden fazla risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerinin başında yaş, kişinin inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip olması ve birinci derece akrabalarında KRK olması yer almaktadır. Orta derece arttıran risk faktörleri arasında artmış beden kitle indeksi,artmış kırmızı et tüketimi,sigara içiciliği; azalmış fiziksel aktivite ve düşük miktarda sebze meyve tüketimi gelmektedir(9).

Kolorektal kanserin patogonezinde; normal kolon epitelinin adenoma, adenomdan invaziv kansere, invaziv kanserden metastatik kansere dönüşümünü etkileyen üç tip genomik-epigenomik instabilite tanımlanmıştır. Bunlar; CIN (Kromozamal instabilite), MSI (Mikrosatellit instabilite) ve CIMP (cpG Adacık hipermetilasyonu) olarak adlandırılmıştır(10). Mikrosatellit instabilite (MSI) DNA mismacht repair (MMR) geninde yaptığı mutasyon sonucu bu gende inaktiviteye sebep olup; kromazomal instabilite (CIN) APC geninde mutasyona neden olup WNT sinyal yolunun sürekli aktivasyonu ile KRAS mutasyonuna (Kodon12, kodon13, kodon61 ve kodon149 en sık olmakla birlikte) neden olup BRAF üzerinnden EGFR kullanarak tümör aktivasyonuna sebep olmaktadır(11)(12)(13).

Metastatik KRK hastalarda güncel sistemik tedavi seçenekleri; 5-fluorourasıl/lökoverin (5-FU/LV), kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin ve trifluridin-tipiracilin kemoterapi ilaçlarının tek ajan ya da kombinasyonlarla kullanılmasıdır. Önerilen tedavi hedefe yönelik tedavilerle birlikte ya da birlikte olmaksızın FOLFOX (5-FU, lökoverin, oksaliplatin), FOLFIRI (5-FU, lökoverin, irinotekan), XELOX (kapesitabin, oksaliplatin), FOLFOXIRI (5-FU, oksaliplatin, irinotekan), tek ajan infüzyonel FU/LV ya da oral kapesitabindir(14)(15)(16)(17)(18)(19).

Metastatik KRK hastalarında hedefe yönelik tedaviler olarak anti-VEGFR (vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü), anti-EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) hedefleyen ajanlar, küçük tirozin kinaz inhibitörleri (bevasizumab, ziv-aflibersept, ramusirumab, setuksimab, panitumumab ve regorafenib) kullanılmaktadır.

Metastatik KRK hastalarında EGFR hedefleyen ilaçlar; setuksimab ve panitumumabtır. KRAS ve BRAF mutasyonu olanlarda RAS-RAF-MAPK sinyal yolunu aktive olur ve bu hastalar anti-EGFR tedaviye direnç gösterirler. Ekson-2'de KRAS mutasyonu olması tedaviye yanıtı garanti etmez. Bu nedenle KRAS mutasyonu yerine tüm mutasyonları değerlendirmek tedavi yanıtını ön görmede daha yardımcı olabilir(20). KRAS mutasyonu olan hastalarda anti EGFR tedavilerinden olan setuksimab ve panitumumab kullanılmamaktadır. BRAF mutasyonu olan hastalarda ise anti EGFR tedavilerinde olan setuksimab ve irinotekan kullanılmamaktadır(12). Yapılan araştırmlarda KRAS mutasyonu olan metastatik kolorektal kanserli hastaların prognozlarının, mutasyon saptanmayan (WT RAS) hastalardan daha kötü olduğu ve sağkalımlarının daha az olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde KRAS kodon13 mutasyonu olan hastaların; kodon-12 mutasyonu olan hastalara göre prognozu daha kötü bulunmuş olup sağkalım süreleri daha az saptanmıştır(21)(22)(23)(24)(25).

Metastatik KRK hastalarında VEGFR hedefleyen ilaçlar; bevasizumab, ziv-aflibersept, ramusirumab hem RAS mutasyonu olan hem de mutasyon saptanmayan hastalarda kemoterapi kombinasyonları ile kullanılmaktadır. KRAS ve BRAF mutasyonu olanlarda RAS-RAF-MAPK sinyal yolunu aktive olur ve bu hastalar yukarıda da bahsedildiği gibi anti-EGFR tedaviye direnç gösterirler bu nedenle de bu hastalarda özellikle anti-VEGFR ilaçları tercih etmek gereklidir(26).

Metastatik KRK hastalarında küçük tirozin kinaz inhibitörleri olarak regorafenib kullanılmaktadır. Kemoterapiye dirençli olgularda üçüncü sıra ve sonrasında onaylanan bir oral moleküler tedavi ajanıdır(27)(28).

Bu çalışmanın amacı ; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen RAS mutant metastatik KRK tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif taranması; kanserin gelişiminde rol alan ve tedavi sürecini değiştiren RAS mutasyonunun metastatik KRK tanılı hastalarda prognoza katkısı başta olmak üzere,tüm verilerin sağkalıma ilişkisini ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1.Epidemiyoloji ve İnsidans

Kolorektal kanser (KRK) ölümcül bir hastalık olup toplumda sık görülmektedir. KRK ABD'de kadın ve erkeklerde kanser nedenli ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. ABD'de yılda yaklaşık 147.950 yeni vaka kolorektal kanser tanısı almaktadır. Bu vakaların 104.610'u kolon kalanı ise rektal kanserlerdir. Vakaların büyük bir kısmı 50 yaş ve üzerinde bireylerden oluşmasına rağmen, 17.390 yeni KRK vakası (%12) 50 yaş altındaki bireylerde tespit edilmektedir. Buna ek olarak, 2020'de 50 yaş altındaki 3640 kişi (%7) dahil olmak üzere tahmini 53.200 KRK ölümü olacaktır. KRK insidansı erkeklerde kadınlardan %30 daha fazladır(29)(30). ABD ve diğer ülkelerde son yıllarda sağ taraflı kolon kanserlerinde artış saptanmış olup;bu artış en sık çekal lokalizasyondadır(31)(32). ABD'de son 15 yılda KRK insidansı yılda %3-4 oranında azalmıştır. 1980 yılı ortasından itibaren ABD ve birçok batılı ülkede KRK mortalitesinde progresif bir azalma gözlenmekte olup bu azalma tarama programları ile erken saptanan kanserler ve poliplerin rezksiyonu ve etkin tedavilerin erken başlanabilmesi ile ilişkilendirilmiştir. (33)(34).

2.1.2.Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanserler genetik, davranışsal ve çevresel risk faktörlerinin birleşiminden oluşan çok yönlü etiyolojiye sahiptir.

2.1.2.1.Yaş ve Cinsiyet

Birçok kanser türünde olduğu gibi sporodik KRK gelişiminde de yaş önemli bir risk faktörüdür. Risk 40 yaşından sonra artmaya başlamakla birlikte her 10 yaş ile birlikte yaş ile ilgili risk giderek artar. 50 yaş sonrasında bu risk 15 kata kadar ulaşmaktadır(35). United States Surveillance, Epidemiology and End Results Reporting (SEER) veri tabanı ve batı ülkeleri kanser kayıtlarına göre 50 yaş altında KRK insidansı özellikle sol taraf ve rektumda artarken; daha yaşlı grupta insidans azalmaktadır(36)(37)(29). 50 yaş altında insidansta artış olmasına rağmen yine de 50 yaş üstünden çok daha düşüktür (38). ABD'de yaşam boyu KRK insidansı ortalama %5'tir. KRK insidansı erkeklerde kadınlardan %30 daha fazladır(29)(30).

2.1.2.2.Aile Öyküsü

Lynch, FAP gibi kalıtsal sendromlar dışındaki bireylerde de ailede KRK öyküsü olması KRK riskini iki kata kadar arttırmaktadır. Birinci derece akrabalarında KRK tanısı olan hastalar; ailede en erken tanı alan kişiden 10 yıl önce başlanarak ya da 40 yaşından itibaren hangi tarama daha erken yaşta başlayacak ise tarama programına alınırlar(39) .

2.1.2.3.İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları; gastrointestinal sistemin tamamında inflamasyonun aktivasyon ve remisyonla seyrettiği; genellikle genç yaşta tanı alan hastalardan oluşan bir hastalık grubudur. Ülseratif kolit ve Chron olmak üzere iki temel hastalık olarak gruplandırılmaktadır. İnflamasyonun yeri, şiddeti ve süresine göre değişmekle birlikte genel popülasyona göre İBH tanılı hastalarda KRK gelişme riski artmıştır. İnlafmatuvar barsak hastalığı olan KRK kanserli hastalar diğer KRK hasta grubuna göre 15 yaş daha erken tanı almaktadır ve %70 i aynı evredeki diğer KRK hasta grubuna göre daha erken ölmektedir(9)(40).

Ülseratif kolitli hastalarda yıllar içerisinde KRK riski artış göstermektedir. Tanıdan 20 yıl sonra KRK riski %5-10 artmış iken; tanıdan 30 yıl sonra risk %10-20 arasında artış göstermektedir. Chron hastalığında ise kolonik tutulum olmayan hastalarda artmış bir KRK riski yoktur. Kolonik tutulum olan Chron hastalarında ise ülseratif kolite benzer bir risk artışı söz konusudur(41)(42).

2.1.2.4.Tip 2 DM ve Obezite

Obezite ve Tip 2 DM komorbiditleri olan bireylerde erkeklerde daha fazla olmakla birlikte artmış bir KRK insidansı saptanmıştır. Bu risk artışı abdominal obezite ,sedanter yaşam ve sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiş olsa bile Tip 2 DM ayrı olarak da KRK için bir riski faktörüdür (43)(44).

2.1.2.5.Yaşam Tarzı ve Beslenme

Kolorektal kanserlerin çoğunluğunun gelişiminde değiştirilebilir yaşam tarzı yer almaktadır. Düşük fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketimi, kırmızı et ve işlenmiş tüketimi, liften düşük sağlıksız beslenme buna örnek olarak verilmektedir.

KRK ve kolorektal adenom saptanması ile günde iki ve üzeri birimde alkol kullanımı arasında bir ilişki gösterilmiştir(45). 2007'de yapılan bir çalışmada; günde iki birimden daha az alkol tüketenlere göre iki birim ve üzeri alkol tüketenlerde %23'e varan oranda KRK insidansında artış gösterilmiştir. (46).

Diğer kanserlerde de olduğu gibi sigara ile KRK riski arasında özellikle de rektal kanserler arasında güçlü bağlantı kurulmuştur. Bu risk özellikler 25 paket yılı sonrasında artış göstermektedir ve sigara bırakılması sonrasında da risk artışı devam etmektedir. (47)(48).

2.1.2.6.Herediter Kolorektal Kanserler

Aile öyküsü tüm KRK'lerin %20'sinde bulunmaktadır. Mendeliyan katılım ile ilişkilendirilen KRK'ler ise bu grubun küçük bir kısmını oluşturmaktadır. KRK'deki genetik yatkınlık Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal karsinom), familyal adenomatozis polipozis (FAP) gibi genetik sendromlarda kesin olarak tanımlanmıştır(49).

Tüm kolorektal kanserlerin %5 kadarında genetik geçişli sendromlar sorumludur. Herediter kolorektal kanser sendromları iki başlık altında incelenmektedir. Bunlar; adenamatöz poliposiz sendromları ve hamartamatöz poliposiz sendromlarıdır. Adenamatöz poliposiz sendromları içerisinde Familyal Adenamatöz Polipozis (FAP), Attenuated FAP, Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC-Lynch sendromu), Turcot Sendromu, Gardner Sendromu, MUTYH İlişkili Polipozis (MAP) bulunmkatadır. Hamartamatöz poliposiz sendromları ise Peutz Jeghers, Juvenile Polipozis ve Cowden Sendromudur. Herediter kolon kanseri sendromlarından en sık görülenleri FAP ve Lynch Sendromu (HNPCC)dur (50).

Lynch Sendromu (HNPCC) otozomal dominant genetik geçişli olup ; genetik geçişli KRK olgularının %2-4'ünü oluştumakta olup en sık sebebidir(51) .DNA mismatch repair (MMR) genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) germline mutasyon sonucu oluşur(52). Yaşam boyu KRK gelişme riski genotipe göre değişmekle birlikte yaklaşık 70%'tir. Lynch sendromlu hastalarda KRK daha çok sağ yerleşimlidir(53).

Familyal Adenomatozis Polipozis (FAP); klasik FAP ve attenue FAP (AFAP) 5q21-q22 kromozomunda bulunan APC tümör supresör genin germline mutasyonu ile otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Klinik olarak kolorektal bölgede 100'den fazla polip vardır. FAP KRK vakalarının 1%'den daha azını oluşturur. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta

görülmektedir. FAP tanılı hastalarda yaşam boyu KRK riski 100%'dür. Kanser daha çok sol kolondadır(54)(55).

Tablo 1 : Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanser Nedenleri

Ailevi kolorektal kanser nedenleri	**Ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri**
APC gen mutasyonları (%1) -FAP -Attenuated APC - Turcot sendromu	Özgeçmişinde adenomatöz polip öyküsü olanlar
MMR gen mutasyonları (%3) -Herediter nonpolipozis kolorektal kanser tip 1 ve 2 - Muir-Torre sendromu - Turcot sendromu	Özgeçmişinde kolorektal kanser öyküsü olanlar
Hamartomatöz polip sendromu (%<1)	İnflamatuar barsak hastalıkları
Peutz-Jeghers	Radyasyona bağlı kolit
Juvenil polipozis	Üreterosigmoidostomi
Cowden	Akromegali
Mix polipozis	Renal tranplantasyon
Bannayan-Ruvalcaba-Riley	Diğer
Diğer	

2.1.3.Tarama

Kolorektal kanserler çoğunlukla kanser prekürsörü olan poliplerden gelişmektedir. KRK taramalarındaki amaç; tümörü erken evrede prekürsör aşamasında yakalamak ve çıkarmaktır. Kolorektal polipler kolon mukozasından gelişen yüzeyden kabarık çıkıntılı lezyonlardır. Yaşla birlikte polip görülme sıklığı artmaktadır ve 50 yaş üzerinde her üç kişiden birinde görüldüğü tahmin edilmektedir(56)(57).

Polipler neoplastik ve neoplastik olmayan polipler olarak ikiye ayrılmaktadır. Adenomatöz ve serrated polipler neoplastik polipler arasında yer almaktadır. Kolorektal kanserleri çoğunluğu adenomatöz poliplerden köken almaktır. Adenomatöz polipler; tübüler, villöz ve tübülovillöz olmak üzere histolojik olarak üç gruba ayrılmaktadır. Poliplerdeki villöz yapı, displazi ve polip büyüklüğü arttıkça poliplerin malignite potansiyeli artmaktadır. Ortalama 10 yıl içerisinde; saptanmış olan adenomlardan karsinom geliştiği saptanmıştır(58)(59)(60).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre; KRK tarama planlaması için öncelikle hastanın risk durumu belirlenmelidir. Risk durumu belirlendikten sonra rehberlerin çoğu ortalama riske sahip bireylerin 45 yaşından itibaren taranmasını önermektedir.

Ortalama risk grubundaki hastalar: 50 yaş üstü, aile öyküsü, adenomatöz polip veya sesil serrated polip (SSP) öyküsü, KRK öyküsü, inflamatuar barsak hastalığı olmayan hastalardır. Bu grupta taramaya 50 yaştan sonra başlanmalıdır. On yılda bir kolonoskopi, yıllık gaitada gizli kan tetkiki ile beraber ya da tek başına 5 yılda bir sigmoidoskopi tarama yöntemi olarak seçilebilir.

Artmış riskli gruptaki hastalar: özgeçmişinde adenom öyküsü, KRK öyküsü, inflamatuar barsak hastalığı ve aile öyküsü olanlardır.

Polip öyküsü olanlarda; düşük riskli polibi olanlar (2 veya daha az tübüler adenom ya da <1 cm SSP) 5-10 yıl içerisinde tekrar kolonoskopi ile değerlendirilmeli, normal saptanırsa 10 yılda bir kolonoskopik takibe devam edilmelidir. Yüksek greydli adenom veya ≥1 cm SSP, villöz veya tübülovillöz histojide polip, çoklu (3-10) adenomatöz polip ve/veya SSP olan hastalarda ilk kolonoskopiden sonraki ilk 3 yıl içinde kolonoskopi tekrarlanmalı kolonoskopik bulgulara göre 5 yıllık aralıklarla kolonoskopik takibe alınmalıdır.

Önceden KRK tanısı olan kişiler KRK rezeksiyonu sonrası ilk 4-5 yıl için yüksek risklidirler(61). Cerrahiyi takip eden 1 yıl içinde kolonoskopi tekrarlanmalı; değerlendirme normal ise 3 yıl sonra; daha sonra 5 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.

İnflamatuar barsak hastalığı olanlarda klinik tanıdan 8-10 yıl sonra her 1-2 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır.

Aile öyküsü olanlarda;

-Altmış yaş öncesi birinci derece akraba ya da herhangi bir yaşta 2 tane birinci derece akrabada KRK var ise; en erken tanı alan kişiden 10 yaş daha önce başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi tekrarlanmalıdır.

-Altmış yaşından daha sonra KRK tanısı almış birinci derece akraba varsa taramaya 50 yaşında başlanmalı ve kolonoskopi her 5-10 yılda bir yapılmalıdır.

-İkinci derece akraba 50 yaşından önce KRK tanı aldıysa kolonoskopi ile taramaya 50 yaşında başlanmalı ve kolonoskopi her 5-10 yılda bir yapılmalıdır.

-Birinci derece akrabada yüksek greydli adenom var ise akrabada adenom saptanan yaşta ya da 50 yaşında taramaya başlanmalı ve kolonoskopi her 5-10 yılda bir yapılmalıdır.

Yüksek riskli grup hastalar: ailesinde Lynch sendromu ve kendisinde veya ailesinde FAP öyküsü olan kişilerdir. Lynch sendromu öyküsü olanlarda kolonoskopik taramaya 25 yaşında veya ailede görülen en erken KRK yaşından 5 yaş daha erken başlanması ve 2 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. FAP tanılı hastalarda taramaya 10-12 yaşında başlanmalı ve kolonoskopi her yıl tekrarlanmalıdır(62)(63).

Birçok klavuz hastanın yaşam beklenisi 10 yılın altında ise taramanın kesilmesini önermektedir. The US Preventive Services Task Force klavuzu 85 yaşından sonra tarama yapılmamasını; 76-85 yaş grubunda ise hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisine, daha önceki kolonoskopi sonucuna göre değerlendirilmesini önermektedir.

Türkiye'de aile hekimleri ve KETEM tarafından yürütülen 50 yaşında başlayıp 70 yaşında biten ve her 2 yılda bir gaitada gizli kan testi, 5 yılda bir sigmoidoskopi ve 10 yılda bir kolonoskopinin önerildiği bir tarama programı uygulanmaktadır. Yine özellikli olan grupların taramaları İBH,ailede KRK öyküsü ve herediter sendromlar gibi bu tarama programı dışında özel olarak uygulanan tarama programları ile takip edilmektedirler(64).

Tablo 2:KRK Tarama Testi

	Test	Avantaj	Dezavantaj
Non-İnvaziv	Guliac Bazlı Gaitada Gizli Kan (GGK)	Kolon için doğrudan risk yok Bağırsak hazırlığı yok Evde örnekleme yapılabilir. Ucuz	Birçok kanser ve polibi kaçırabilir Test öncesi diyet ve ilaç kullanımı düzenlemesi gerekli Her yıl tekrarlanmalı Yanlış pozitif sonuç verebilir Anormal çıkarsa kolonoskopi gerekmektedir
	Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)	Kolon için doğrudan risk yok Bağırsak hazırlığı yok Evde örnekleme yapılabilir. Test öncesi diyet değişikliği gerekemez Ucuz	Birçok kanser ve polibi kaçırabilir Her yıl tekrarlanmalı Yanlış pozitif sonuç verebilir Anormal çıkarsa kolonoskopi gerekmektedir
	Çok Hedefli Gaita DNA Testi (FIT-DNA)	Kolon için doğrudan risk yok Bağırsak hazırlığı yok Evde örnekleme yapılabilir.	Birçok kanser ve polibi kaçırabilir 3 yılda bir yıl tekrarlanmalı Yanlış pozitif sonuç verebilir Anormal çıkarsa kolonoskopi gerekmektedir
	Bilgisayarlı Tomografi Kolonografi	Hızlı ve güvenli Kolonun tamamını görüntüler 5 yılda bir yapılır Sedasyona gerek olmaz	Küçük polipleri kaçırabilir Bağırsak hazırlığı gereklidir Yanlış pozitif çıkabilir Polipler saptansa bile çıkarılamaz Anormal saptanırsa kolonoskopi gerekir
İnvaziv	Kolonoskopi	Kolonun tamamını görüntüler 10 yılda bir yapılır Poliplerden biyopsi alınabilir ya da çıkarılabilir Başka bağırsak hastalıklarının tanısında da faydalıdır	Küçük polipleri kaçırabilir. Tam bağırsak hazırlığı gerektirir Kanama,perforasyon ve enfeksiyon riski taşır Sedasyon gereklidir
	Sigmoidoskopi	Hızlı ve güvenli Tam bağırsak hazırlığı gerektirmez Sedasyon nadiren gerektirir 5 yılda bir yapılır	Küçük polipleri kaçırabilir Anormal ise kolonoskopi gerekir Kolonun üçte birini görüntüleyebilir
	Kapsül Kolonoskopi	Hızlı ve güvenli Sedasyon gerektirmez 5 yılda bir yapılır	Küçük polipleri kaçırabilir Tam bağırsak hazırlığı gerektirir Anormal saptanırsa kolonsokopi gerekir Tamamlayıcı test olarak kullanılır

2.1.4 Tanı

2.1.4.1.Semptom ve Klinik Bulgular

Kolorektal kanser tanı klinik semptomların başlanması ve taramaları sonucunda konulmaktadır. Hastaların kliniği tümörün yeri, evresi, yayılımı ile birlikte oldukça değişkenlik göstermektedir. Erken dönemde yakalanan kanserlerin çoğu tarama programları sayesinde olmaktadır.

Kolorektal kanser hastalarında semptomların çoğu tümörün lümen içerisinde büyümesi, çevre doku ve organlara penetre olması, metastatik hastalarda metastaz yaptığı organa göre değişen klinik prezentasyonlarla seyretmektedir.

Sağ kolon tümörleri daha ülsero-vejetan yapıda olması dışkının sağ kolonda daha sıvı olması ve kolon çapının daha geniş olması nedeniyle bu bölgede tümörü olan hastalar dışkı alışkanlığında değişimden çok gizli kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi ile başvurmaktadır. Sol kolon tümörlerinde dışkı alışkanlığında değişkenlik ve kabızlık, obstrüksiyon daha sık görülmektedir. Rektal kanserler ise daha çok hematokezya, tenesmus ve dışkı kalibresinde azalma görülmektedir.

Karın ağrısı ise periton metastazına ya da tümörün yaptığı obstrüksiyona bağlı olarak gelişebilir ve sık görülmektedir. İştahsızlık ve kilo kaybı da görülen semptomlar arasındadır.

2.1.4.2.Laboratuvar Bulguları

Kolorektal kanserde rutinde kullanılan tanısal bir laboratuvar tetkiki olmamakla birlikte; demir eksikliği kolorektal kanserde sıklıkla görülmektedir. Karaciğer metastazında kolestatik parametrelerde yükseklik görülebilmektedir.

Kolorektal kanser ile en çok ilişkilendirilen iki serum tümör beliteci CEA (karsinoembriyonik antijen) ve CA19-9'dur. CEA'nın pozitiflik oranı %40-60 ve CA19-9'un pozitiflik oranı %30-50'dir(65). İki belirtecin eşzamanlı kullanımı, terapötik etkinin değerlendirilmesinde ve ilerlemiş kolorektal kanserin nüksünün izlenmesinde faydalıdır. Serum CEA düzeyinin >5ng/mL olması KRK için kötü prognostik faktördür(66). Preoperatif dönemde CEA düzeyi yüksek olup postoperatif dönemde normal aralığa gerilemiyorsa hastalığın persiste ettiği

düşünülüp ileri inceleme yapılmalıdır. Preoperatif CEA ve CA19-9 yüksekliği lenf nodu invazyonunu düşündürmelidir(67).

2.1.4.3.Görüntüleme Yöntemleri

Hastalarda klinik olarak kolorektal kanser düşünülmekteyse kolonoskopi ya da bilgisayarlı tomografi-kolonoskopi planlanabilir. Ancak hastanın ön tanısının kesinlik kazanması ve doku tanısı alabilmesi için patolojik örnek gerekliliği sebebi ile mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır.

Kolorektal tanısı almış olan hastalar cerrahi yapılmadan önce klinik evreleme amacıyla değerlendirilmelidir. Toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmelidir. BT uzak metastazı saptamada nodal tutulumu saptamadan daha sensitiftir. Kontrastsız toraks BT ve abdominopelvik manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) hastalarda görüntüleme için kontrast madde kullanılamayacak ise tercih edilir.(68)(69). Pozitron emisyon tomografisi (PET) preoperatif dönemde BT'den daha fazla avantaj sağlamamaktadır. Metastazektomi planlanan ve CEA seviyesi arttığı halde diğer yöntemlerle nüksün saptanmadığı hastalarda PET-BT kullanılmaktadır.(70).

Rektal tümörlerde diğer yerleşimli tümörlerden farklı olarak cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi gerekliliği ve cerrahi seçeneğini (lokal eksizyon veya radikal rezeksiyon) belirlemek için hastalar dijital rektal muayene, rijid sigmoidoskopi, transrektal endoskopik ultrason ve pelvik MRG ile değerlendirilmelidir.

Tanı patoloji ile kesinlik kazanmakta olup diğer görüntüleme yöntemleri hastalığın hangi evrede olduğu belirlemek ve takiplerinde tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2.1.5.Moleküler Patogenez

Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı adenamatöz polip ve serrated adenomlardan köken almaktadır. Adenomlar normal hücre çoğalmasını kontrol eden mekanizmaların ve DNA onarımının bozulması sonucu ortaya çıkarlar. Normal kolon epitelinden hiperproliferatif epitel gelişmesinde APC, MSH2, MLH1 anormallikleri ve metilasyon bozuklukları yer almaktadır. Hiperproliferatif epitel bu genlerdeki anormallikler sonucu adenoma dönüşmektedir. Bu şekilde spesifik genetik değişikliklerin ve epigenetik değişikliklerin birikmesi; histolojik

değişiklikler olması sonucu adenomo karsinoma sekansı olarak adlandırdırğımız adenomdan karsinoma doğru bir ilerlemeye sebep olur.

Kolorektal kanserlerin gelişiminde temel olarak üç ara yol yer almakla birlikte; farklı genlerden kaynaklanan ve farklı mekanizmalarla çoklu mutasyonların gelişmesi ve birbirine eklenmesi sonucu oluşmaktadır. Bu ara yollar; en sık gözlemlenen kromozomal instabilite (CIN) ara yolu; ikinci sıklıkta mikrosatellit instabilite (MSI) ara yolu ve en az sıklıkta CpG ada metilatör fenotipi (CIMP) ara yolu olarak sınıflandırılmıştır (10)(11)(71).

2.1.5.1.Kromozamal İnstabilite Ara Yolu

Adenoma-karsinoma sekansı olarak da bilinen ve KRK'da en sık görülen genomik instabilite kromozamal instabilite ara yoludur. Bu yolda birçok tümör supresör ve proto-onkogen yer almaktadır ve bu genlerde oluşan birbiri ardına eklenen mutasyonlar sonucu adenomlardan karsinomlar gelişmektedir. (72)(73).

Bu ara yolda yer alan sinyal yolakları; WNT (Wingless and İntegration 1), p53, RAS-MAPK ve TGF-β/SMAD (Transforming Growth Faktor-β/Mothers Aganist Decapentaplegic)dır.

APC proteini WNT sinyal ara yolunda yer almaktadır ve Beta-katenini parçalayarak sitoplazmadaki miktarını azaltıp; Beta-kateninin nükleusa geçişini engelleyerek büyüme sinyalini durdurur. APC geninde oluşan mutasyon sonucu Beta-katenin düzeyinin artması proliferasyonda artışına neden olur ve sonuçta adenom oluşur. APC genindeki mutasyon FAP sendromunda görülmektedir. Ayrıca ailesel olmayan KRK ve adenomların yarısında fazlasında APC geninde en az bir adet somatik mutasyon bulunmaktadır (74).

p53 geni ;17. Kromozumun kısa kolunda yer alır. Tümör süpresör gen olarak tanımlananan bu gen insan kanserlerinin yarısından fazlasında görülmektedir. Normal p53 işlevinin bozulmasıyla birlikte kontrollü hücre ölümünün azalması, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve çoğalması sonucu kontrolden çıkmış genetik olarak stabil olmayan hücre toplulukları oluşmaktadır. Adenomların %10'unda p53 geninde mutasyon gözlenirken bu oran adenokarsinomlarda %30-70 arasında gözlemlenmektedir. Tümörde p53 pozitif saptanması ileri evre ve özellikle karaciğer ve lenf nodu metastazları ile ilişkili bulunmuştur(75).

Epitelyal hücreler için bir proliferasyon inhibitörü olan TGF-β mutasyonu sonucu hücrelerde kanserleşme süreci başlamaktadır. DCC (deleted in colon cancer) ve Smad4 (Mothers Aganist Decapentaplegic Homolog 4) geni TGF- β 'nın yolağında yer alan tümör süpresör genlerdir. DCC mutasyonları sonucunda kolorektal karsinomların ilerlemesi, invazyonu ve metastazı oluşmaktadır. Büyüme regülasyonu ve apopotozda etkili olan Smad4 geninin mutasyonu sonucu adenomdan karsinoma ilerleme görülmektedir. Özellikle metastatik karsinomların %95'inde wild tip allel kaybı saptanmıştır(76).

RAS-MAPK sinyal ara yolu; bir kinaz kaskadı oluşumu ile sonuçlanacak çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri, diferansyasyon faktörleri tarafından kullanılmaktadır. Büyüme faktörüleri reseptörlerine bağlandıktan sonra RAS proteinleri sırası ile RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma), MEK (Mitogen Activated Protein Kinase Kinase) ve ERK (Extracellular Signal Regulated Kinase) proteinleri aracılığıyla fosforillenerek aktif hale gelir. Aktif hale gelen RAS RAF proteinini bağlayarak hücrede farklılaşma ve çoğalmayı başlatır(77).

RAS geninde oluşan nokta mutasyonlar genin protoonkogene dönüşmesine neden olarak pek çok kanser mekanizmasının temelini oluşturur. Birçok RAS geni bulunmakla birlikte tümörlerde sıklıkla gözlenen onkogenler; HRAS (Harvey Rat Sarcoma), KRAS (Kirsten Rat Sarcoma), NRAS (Neuroblastoma Rat Sarcoma)tır(78) .

KRAS mutasyonları sıklıkla kodon 12, 13, 59 ve 61'de görülmektedir. EGFR yolunun aktifleşmesi sonucunda KRAS sırası ile GTPaz aktivistesi sonucu RAF-MEK1-MEK2-ERK1-ERK2 fosforilasyonuna neden olarak hücre içi büyüme sinyal yolağını aktifleştirir. Nükleusa iletilen bu sinyaller hücrenin kontrolsüz büyüme ve çoğalmasına neden olurlar. (79).

Kolorektal kanserlerde KRAS mutasyonu %35-40 , NRAS mutasyonu %2 oranında görülmekle birlikte KRAS mutasyonu genellikle APC mutasyonu ile birlikte bulunur(80). %8 oranında görülen ve 600. kodonda nokta mustasyonu sonucunda olaşan BRAF mutasyonunda; valin aminoasidi yerine glutamik asit geçmesi ile sonuçlanır. V600E olarak isimlendirilmektedir(81) .Kolorektal kanserde KRAS ve BRAF mutasyonları genellikle bir arada bulunmamaktadır(82).

2.1.5.2.Mikrosatellit İnstabilite Ara Yolu

Mikrosatellit instabilite ara yolu (MSI), DNA yanlış eşleşme mismatch tamir (MMR) genlerinin aktivitesinde azalma sonucu oluşur. Yanlış eşleme tamir genlerindeki MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2'deki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır, oluşan mutasyonlar sonucu hipermetile olan genlerin aktivasyonunu kaybetmesi sonucu tamir yetenğinde bozulma görülmektedir(77). Mikrosatellit, DNA'nın ardışık tekrarlanmalar içermesidir. DNA kopyalanması esnasında oluşan delesyon ve insersiyonlar MMR tarafından düzeltilmektedir. DNA kopyalanması sırasında mikrosatellit oluşabilmekte ve hataya neden olmaktadır. Bu hatalar MMR ile onarılmaktadır. MMR yokluğunda birikime neden olur ve sıklığı belirgin olarak arttığında MSI olarak adlandırılır (83).

MSI açısından kolorektal tümörler; mikrosatellit-stabil (MSS), düşük mikrosatellit instabil (MSI-L) ve yüksek mikrosatellit instabil (MSI-H) olmak üzere üç grupta incelenmektedir. MSS ve MSI-L tümörler benzer genetik profile sahip olup genel olarak sol kolonda yerleşim göstermekte ve agresif seyretmektedir. MSI-H tümörler ise kötü diferansiyasyon ve müsinöz histoloji gibi olumsuz prognostik özelliklere sahip olsa da MSI varlığı iyi bir prognoza işaret eder(84).

Sporadik KRK'lerin %15'inde MSI görülür. Kalıtsal sendromlardan Lynch sendromuna sahip bireylerin 10'undan 8'inde kolorektal kanser gelişmekte olup; DNA MMR genlerinde germline mutasyonu saptanmaktadır(77). Bu ara yolda oluşan kanserelerin öncülü olarak serrated polipler sorumlu tutulmakla birlikte, 'de novo' olarak ya da Lynch sendromunda olduğu gibi adenomlardan da gelişebileceği öngörülmektedir (85).

2.1.5.3.CpG Ada Metilatör Fenotipi Ara Yolu

CpG adaları aktif olan genlerin promotor bölgelerinde bulunmakta olup; metillenmeleri sonucunda ilgili genin susturulmasına neden olurlar. Bu susturulma sonucu genin protein üretimi durmaktadır. CpG adaları kolorektal kanserli hastaların yarısından azında hipermetile ya da hafif artmış metilasyon göstermektedirler(86). Kolorektal kanserlerde CpG Ada Metilatör Fenotipi (CIMP) ara yolunu kullanarak kanserleşmeye neden olan polipler genellikle serrated poliplerdir. Tüm KRK yaklaşık %15'ini oluşturduğu düşünülmektedir.

Kolorektal karsinomların CIMP durumu, MSI, KRAS ve BRAF mutasyon durumlarına göre, CIMP1 ve CIMP2 olmak üzere iki gruba ayrılır. CIMP1 grubu MSI-H ve BRAF mutasyonu olanlardan oluşur. CIMP2 grubu ise MSS ve KRAS mutasyonu olanlar olarak sınıflandırılırlar. CIMP negatif olanlar genellikle MSS kanserlerdir. CIMP-pozitifliği olanların çoğunluğunda BRAF V600E mutasyonu gözlenir ve kadın, ileri yaş, proksimal kolonda yerleşim gösterme ve kötü diferansiyasyon gibi klinik ve patolojik özelliklere sahiptir(87).

2.1.6.Patoloji

Kolorektal kanser cerrahisi sonrası, cerrahi spesmenin patolojik incelemesi ile evrelendirilirler. Patolojik incelemede tümörün derecesini, derinliği, lenf nodu tutulumu, poksimal, distal ve radyal sınırların pozitif veya negatif olması metastaz varlığı, perinöral ve lenfovasküler invazyon, ekstranodal tümör depolanmasının değerlendirmesi bulunmalıdır.

Perikolik ve perirektal yağ dokuda lenf nodu tutulumu olmaksızın; uydu nodüller olarak adlandırılan ekstranodal tümör depozitleri bulunabilir. Lenf nodu metastazı olarak kabul edilmemesine rağmen lenfovasküler invazyon olduğu düşünülmektedir(88).

Proksimal, distal ve circumferential radial sınırlar (CRM) prognostik anlam taşır. CRM, cerrahi olarak diseke edilen retroperitoneal bölüm veya tümörün en derin penetrasyonuna en yakın perineal yumuşak doku kısmıdır.

R0; spesmenin incelenmesinde tüm sınırlar negatif olan, R1; sınırlarda mikroskopik tümör invazyon var olan ve R2; tam olmayan rezeksiyon, makroskopik rezidüel tümör var olan hastalar olarak sınıflandırılır.

Tüm kolorektal kanserler adenomlardan köken almaktadır fakat farklı paternde yayılım ve invazyon gösterebilirler. Sağ ve sol kolon kanserleri farklı klinik bulgu ve makroskobik görünüme sahip olmalarına rağmen benzer histopatolojik özellik göstermektedirler. Lokorejyonel hastalık olarak tanı aldıklarında prognozları benzerdir. Sağ kolon yerleşimli olanlar metastatik olduklarında daha kötü prognoz ile seyretmektedir(89).

Kolorektal kanserler histopatolojik olarak diferansiasyon; glanduler yapı, hücresel atipi, pleomorfizm, mitotik indeks bakılarak değerlendirilir. Yüksek mitotik indeks, hücresel

atipinin pleomorfizmin olması ve glanduler yapılanmanın olmaması kötü diferansiasyonun göstergesidir.

Kolorektal kanserlerin çoğunu adenokarsinomlar oluşturur; diğer histolojik tipler ise nöroendokrin neoplaziler, hamartomlar, mezenkimal tümörler ve lenfomalardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 KRK adenokarsinomları sınıflandırılmasına göre dokuz alt tipi belirlenmiştir. Bunlar; adenom benzeri, mikropapiller, müsinöz, zayıf kohezyonlu, taşlı yüzük hücreli, medüller, adenoskuamöz, undiferansiye, sarkomatoid adenokarsinom olarak tanımlanmıştır.

2.1.7.Prognostik Faktörler

2.1.7.1.Patolojik Faktörler

Tanı anındaki patolojik evre (TNM evrelemesi) kolorektal kanserlerin prognozu için en önemli göstergedir. Surveillance Epidemiology and Results (SEER) kaynaklarından edinilen bilgiler ışığında kolorektal kanserde beş yıllık sağkalım hastalığın lokal, rejional ve metastastatik olmasına göre değişmekte olup sırası ile %90, %72 ve %14'tür.

T evresi olarak adlandırılan tümör penetrasyon derinliği ile sağkalım arasında ters bir korelasyon vardır. Birçok çalışmada da gösteriliği üzere T evresi arttıkça sağkalım azalmaktadır (90).

N evresi olarak değerlendirdiğimiz; rejyonel lenf nodu pozitifliği ve tümörün ekstranodal yayılımı mortalite, histolojik derecesi ve nüks ile ilişkilendirilmiştir. Lenf nodlarının doğru değerlendirilmesi için en az 12 lenf nodunun çıkarılması ve histolojik olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir(91).

Lenfovasküler invazyon (LVİ) , perinöral invazyon (PNİ), cerrahi sınırların pozitif olması (R1, R2) kötü prognostik faktörlerdir(92). LVİ ve PNİ olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir(93).

Kolorektal kanserlerde histolojik tiplerden taşlı yüzük hücreli ve müsinöz olanları klinik olrak agresif seyretmekte olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(94). Histolojik derecelendirme, tümörün farklılaşmasını göstermekte olup ve hastaların prognozunun belirlenmesinde kullanılan faktörlerden biridir.

Farklı embriyonik kökene sahip olan sağ kolon ve sol kolon tümörleri arasında da prognostik açıdan fark görülmektedir. Sağ kolon tümrölerinin sol kolon tümörlerine kıyasla kötü bir sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur(95). Yine sol taraflı tümörlere kıyasla , sağ taraflı tümörlerde ileri yaş ,kadın cinsiyet, ileri evre hastalık, peritoneal metastaz ,taşlı hücreli ve müsinöz alt tip daha sık gözlemlenmektedir(96).

2.1.7.2.Klinik ve Laboratuvar ile İlişkili Faktörler

Lokal hastalık durumunda preoperatif CEA düzeyinin prognostik önemi mevcuttur. CEA düzeyinin 5ng/mL'den yüksek olması evre ile ilişkisiz olarak kötü prognoz göstergesidir. Cerrahi sonrası lenf nodu negatif olup CEA düzeyi yüksek olan hastalar, rezidü hastalık şüphesi ve nüks riski daha fazla olduğu diğer risk faktörleri ile birlikte adjuvan tedavi için değerlendirilmelidirler(97).

Klinik olarak semptomatik gelen, obstrüksiyon ve perforasyon gibi acil cerrahi gerektiren klinik ile başvuran hastalarda tümörlerin daha agresif seyrettiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür(98).

2.1.7.3.Moleküler Faktörler

Kolorektal kanserde çok sayıda moleküler belirtecin prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Günümüzde rutinde kullanılan moleküler belirteçler ise MSI/MMR durumu ve RAS/BRAF mutasyonlarıdır.

Lynch sendromunda ve sporadik kanserlerin %10-20'sinde MMR eksikliği saptanmaktadır. MMR eksiklğinde yüksek oranda DNA replikasyon hatası olur ve bu durum mikrosatellit instabilite (MSI) olarak adlandırılmaktadır. MMR eksikliği KRK için iyi prognostik faktördür. Lokalize kolorektal kanserli hastalarda; MSS veya MSI-L olanlara göre MSI-H olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir(99). MSI-H tümörü olan hastalarda metastaz daha az görülmektedir. MSI-H tümörlerin prognozu MSI-S MSI-L olan hastalara göre daha iyidir. Ancak BRAF mutasyonun da eşlik ettiği bazı MSI-H metastatik hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenmiş olup bu durum BRAF mutasyonuna atfedilmiştir(100).

Güncel TNM evreleme sistemine göre prognostik ve prediktif olarak RAS ve BRAF V600E mutasyonlarının önemi vurgulanmıştır.

Kolorektal kanserlerin %40'ına yakınında KRAS mutasyonu saptanmaktadır. KRAS mutasyonlarının en sık görüldüğü kodanlar Kodon 12 ve Kodon 13 olarak raporlanmıştır. NRAS mutasyonları ise %2-7 ile daha az oranda görülür. RAS mutant kolorektal kanserler; mutant olmayanlara (WT RAS) göre daha kötü prognozludur. Bu durum RAS mutant kolorektal kanserlerin setuksimab panitumab gibi anti EGFR tedaviye yanıtsız olması ile ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde KRAS Kodon-13 mutasyonu olan hastaların; kodon-12 mutasyonu olan hastalara göre prognozu daha kötü bulunmuş olup sağkalım süreleri daha az saptanmıştır(21)(20).

BRAF V600E mutasyonu sporadik kolorektal kanserlerin %10'undan azında görülür. BRAF mutasyonu MSI negatif olan tümörlerde kötü prognostik faktördür. RAS mutant olmayan (WT RAS) ve BRAF mutasyonu olan hastaların da anti EGFR tedaviye olumsuz yanıt verdiği ile ilgili meta-analizler mevcuttur(101).

2.1.8.Evreleme ve Derece

2.1.8.1.Evreleme

Kolorektal kanser tanısı konulduktan sonra tedavi planı ve sağkalımı tahmin etme açısından kanser evrelemesi oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Daha önceleri Dukes ve Modifiye Aster Coller sınıflamaları kullanılmış olsa da günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi tercih edilmektedir.

TNM evrelemesinde "T" boyuta bakılmaksızın tümörün penetrasyon derinliğini, "N" bölgesel lenf nodu tutulumunu, "M" ise metastaz olup olmadığını gösterir.

Tablo 3: TNM Evrelemesi (AJCC 8)

Primer Tümör: T Evresi		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
Tıs	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu	
T1	Tümör submukozaya invaze	
T2	Tümör muskularis propriaya invaze	
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze	
T4	T4a	Tümör viseral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
	T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları : N Evresi		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)i
N2	N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz: M Evresi		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	M1a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
	M1b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölge metastaz
	M1c	Peritonal yüzeyde metastaz

Tablo 4: TNM Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC8)

Evre		T	N	M
0		Tıs	N0	M0
I		T1-T2	N0	M0
II	A	T3	N0	M0
	B	T4a	N0	M0
	C	T4b	N0	M0
III	A	T1-T2	N1	M0
		T1	N2a	M0
	B	T3-T4a	N1	M0
		T2-3	N2a	M0
		T1-2	N2b	M0
	C	T4a	Na	M0
		T3-T4a	Nb	M0
		T4b	N1-N2	M0
IV	A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
	C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.1.8.2.Derece

Derece (Grade): Tümör hücrelerinde gözlenen anaplazinin derecesine, diferansiasyona göre yapılan derecelendirmede puanlama 0-4 arasında değişir.

G1: kanser hücreleri normal kolorektal dokuya benziyor.

G4: Kanser normal doku morfolojisinden uzaklaşmış, anormal görünümde

G2 ve G3 ise G1 ile G4 arasında görünüm olarak değerlendirilmektedir.

Evre ve derece arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

2.1.9.Tedavi

2.1.9.1.Cerrahi Tedavi

Metastatik olmayan kolorektal kanserler için cerrahi rezeksiyon tek tedavi edici yöntemdir. Cerrahi rezeksiyon tümörün , tümörün kanlanmasını sağlayan damarsal yapıların ve tümörün lenfatik drenajını yapan lenf nodlarının çıkarılması ve tümör içermeyen cerrahi sınırlara ulaşılması için yapılmaktadır(102).Tümöral yapı çıkarılabilir bir dokuya invazyon yapıyor ise bu dokuların da çıkarılması ana cerrahi yaklaşımı oluşturmaktadır.

Kolon kanserlerinin %5'inde primer tümöre eşlik eden senkron tümöral yapı varlığını taramak amacıyla cerrahi öncesi mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır. Eğer kolonoskopi cerrahi öncesi mümkün değilse cerrahi sırasında ya da sonrasında mutlaka kolonun kalan kısımları kolonoskopi yapılarak senkron tümör varlığı açısından araştırılmalıdır.

Tanı anında karaciğer veya akciğer metastazı gibi rezeksiyon yapılabilecek organ metastazı olan hastalarda, hastanın klinik durumu da uygun ise cerrahide metastazektomi de düşünülmelidir(103).

Rezeksiyon yapılamayacak metastatik hastalığı olanlarda tümörün obstrüksiyon, perforasyon gibi komplikasyonları olmadıkça cerrahi önerilmemektedir. İzole karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda karaciğere yönelik cerrahi dışı yöntemler de kullanılabilir.Bu yöntemler; termal ablasyon, hepatik arter içi kemoterapi, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve stereotaktik radyoterapi ve radyofrekans ablasyondur.

2.1.9.2.Medikal Tedavi

Cerrahi sonrasında mikrometastazları ortadan kaldırmak, hastalığın nüks riskini azaltmak ve tedavi yanıtını güçlendirmek için adjuvan tedavi uygulanabilir. Adjuvan tedavi; tam olarak rezeke edilmiş Evre-I hastalıkta gerekmemektedir. Adjuvan tedaviden en çok fayda gören kolorektal kanserli hasta grubu Evre-III hastalığı olanlardır(104). Rezeke edilen Evre-II hastalığı olanlarda ise adjuvan tedavi yüksek riskli hastalarda uygulanmaktadur. Yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalar; perforasyon, obstrüksiyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon T4 tümör, cerrahi ile çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den az olması, kötü diferensiye tümör, tümör tomurcuklanması olan hastalardır(63). Evre-II hastalıkta MSI/MMR mutasyon durumuna göre tedavi tercihleri değişmektedir. MSI-H/ dMMR olan hastalarda oksaliplatin ve floropirimidinlerin birlikte kullanılması tercih edilir, floropirimidinler tek başlarına etkisizdir. Evre-II ve Evre-III olup yüksek riskli saptanan hasta grubunda floropirimidin ve oksaliplatin bazlı tedavilerin birlikte kullanıldığı tedavi rejimleri tercih edilmektedir.

Adjuvan kemoterapi cerrahiden 6-8 hafta sonrasında başlanmalıdır ve standart olarak 6 ay uygulanır. Oksaliplatin bazlı tedavilerde en sık gözlenen yan etki olan nöropati nedeniyle daha kısa süreli tedaviler gözden geçirilmeye başlanmıştır. IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) çalışmasında 3 ile 6 aylık tedaviler karşılaştırılmış olup birbirine hastalıksız sağkalım açısından avantaj sağlamamakla birlikte; 3 aylık tedavilerde platin bazlı tedaviden kaynaklanan nöropati yan etkisi daha nadir görülmüştür. Tüm bu çalışmlar göz önüne alındığında Evre-III hastalıkta düşük riskli hastalarda 3 aylık tedavi tercihe dilirken , yüksek riskli hastalarda 6 aylık tedavi rejimlerinin uygulanması önerilmektedir(105).

Hastaların %20'si tanı anında metastatiktir. En yaygın metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer, lenf nodları ve peritondur. İzole akciğer ve karaciğer metastazı olanlar, lokal rekürrensi olan hastalar ve sınırlı intraabdominal hastalığı olanlar cerrahi eksizyondan fayda görürler. Çoğu metastatik kolorektal kanserli hasta için sistemik kemoterapi küratif değil palyatiftir. Tedavinin amacı genel sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

Metastatik kororektal kanserde kullanılan tedavi rejimlerindeki başlıca kemoterapötik ajanlar; okzalaplatin, floropirimidinler (5-Fluorourasil, Kapesitabin) ve irinotekandır. Metastatik KRK

hastalarında EGFR hedefleyen ilaçlar; setuksimab ve panitumumabtır. VEGFR hedefleyen ilaçlar; bevasizumab, ziv-aflibersept, ramusirumab hem RAS mutasyonu olan hem de mutasyon saptanmayan hastalarda kemoterapi kombinasyonları ile kullanılmaktadır. Metastatik KRK hastalarında küçük tirozin kinaz inhibitörleri olarak regorafenib kullanılmaktadır. Kemoterapiye dirençli olgularda üçüncü sıra ve sonrasında onaylanan bir oral moleküler tedavi ajanıdır.

Kapesitabin ve 5-Fluorourasil (5-FU) fluoropirimidin grubu ilaçlar olup; pirimidin nükleotid sentezini inhibe ederler. Lökoverin (Folinik Asit), timidilat sentezi inhibe eden bir ilaçtır ve 5-FU ile beraber kullanılır. Kapesitabin barsak duvarında emilimden sonra 5-FU'ya dönüşen olarak kullanılan bir ilaçtır. İnfüzyonel kullanımda diyare, mukozit, bolus kullanımda ise kemik iliği süpresyonu, kardiyotoksisite (koroner vazospazm) fluoropirimidin grubu ilaçların yan etkileridir. Kapesitabinin ise el-ayak sendromu olarak bilinen palmo-plantar dizestezi yan etkisi bulunmaktadır. Dihidropirimiden dehidrogenaz enziminin eksik olması durumunda bu gruptaki ilaçların metabolizmasında azalma olması nedeniyle ilaçların toksik etkisinde artış olmaktadır. Kümülatif doz ile ilişkili olarak ortaya çıkan periferik nöropati en önemli ve doz kısıtlanmasına neden olan yan etkidir(106).

Topoizomeraz-2 enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozan ilaç ise irinotekandır. Kolinerjik etkisine bağlı diyare, alopesi ve kemik iliği süpresyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır. Karaciğerde metabolize edilen irinotekanın yan etkileri kümülatif dozla ilişkili değildir. Gilbert hastalığı gibi hiperbilirubinemisi olan hastalarda doz azaltımı yapılmalı ya da kullanılmamalıdır(107).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kolorektal kanserin güncel tedavi klavuzuna göre; FOLFOX, XELOX, FOLFİRİ kemoterapi rejimleri önerilmektedir. FOLFOXİRİ tedavisi ise üçlü bir rejim olup genel durumu iyi ECOG 0-1, genç hastalarda ve yüksek risk faktörleri varlığında tercih edilmektedir.

Birinci basamak tedavideki seçim hastalarda beklenen toksisiteye bağlı değişmekle birlikte genellikle FOLFOX veya FOLFİRİ tercih edilmektedir. İlk sıra tedavi olarak FOLFOX veya XELOX alan hastalara progresyon gelişmesi halinde FOLFİRİ, ilk sırada FOLFİRİ ile tedavi edilen hastalara progresyon gelişmesi halinde FOLFOX veya XELOX önerilmektedir.

Metastatik kolorektal kanserde EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikorlarından setuksimab ve panitumumab kullanılmaktadır. Anti-EGFR antikorları EGFR'nin hücre dışı alanına bağlanarak RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolunda blokaj sağlamaktadır. RAS mutasyonları gibi durumlarda bu yolaktaki sinyaller engellenemeyeceği için mutasyon gelişen hastalarda bu monoklanal antikorlarla tedaviye karşı bir direnç gelişir(108). Ciltte akneiform döküntüler sıklıkla görülmekle birlikte; infüzyon reaksiyonları, diyare ve hipomagnezemi Anti-EGFR tedavilerin yan etkileridir. Akneiform lezyonların olması tedaviye yanıt ve artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(109).

CRYSTAL (FOLFIRI plus cetuximab in the Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) ve PRİME (The Panitumumab Randomized trial In combination with chemotherapy for Metastatic colorectal cancer to determine Efficacy) gibi kemoterapi ile anti-EGFR ajanların birlikte kullanımlarını karşılatıran çalışmalarda KRAS mutasyonu olmayan (Wild tip KRAS) ve sol taraflı tümörü olan hasatlarda Anti-EGFR ajanların sağkalımı uzattığı saptanmıştır. Ancak sağ taraflı tümörler için Anti-EGFR ajanların etlenmesi sağkalımda bir avantaj sağlamamktadır (110)(111).

VEGF tümör anjiogenezinde önemli bir rol oynar. Bevasizumab IgG1 yapısında rekombinan humanize bir monokonal antikordur. VEGF'yi bağlayarak endotel proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu engeller(112).

Anti EGFR ve Anti VEGF tedavilerinin kemoterapiler ile kombinasyonlarının karşılaştırıldığı FIRE-3 (FOLFIRI Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment For Patients With Metastatic Colorectal Cancer) ve CALGB 80405 (FOLFIRI/FOLFOX plus bevacizumab or cetuximab) çalışmalarında sağ taraflı tümör yerleşimi olan grubun bevasizumab tedavisi ile genel ve progresyonsuz sağkalımlarında artış olduğu saptanmıştır.Sol taraflı tümrölerde ise Anti-EGFR tedavisinin sağkalıma olumlu katkı yaptığı saptanmıştır(113).

KRAS mutasyonu olmayan (Wild tip KRAS) metastatik kolorektal kanserli hastalarda primer tümör yerleşim yerine göre tedaviye eklenecek monoklonal ajan önerilende farklılık mevcuttur.Klavuz önerilerine göre sol tarflı tümörü olan hastalara Anti-EGFR tedavilerini verilmesi önerilirken, Sağ yerleşimli tümörü olan hastalara ilk sırada kemoterapiye ek olarak Anti-VEGF tedavisinin eklenmesi önerilmiştir.

Regorafenib; standart kemoterapiye dirençli metastatik kolorektal kanserde üçüncü sıra ve sonrasında kullanım onayı almış bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Oral yolla kullanılmakta ve tümör anjiyogenezi ,tümör mikro ortamını ve tümör bağışıklığını hedeflemektedir(28).

MSI-H tümörlerde immünoterapilere yanıt alınmaktadır. MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserler tedavisine PD-1 inhibitörü olan nivolumab ve pembrolizumabın eklenmesi önerilmektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Karar No: Onay 2021/01-07 / 04.01.2021 Dosya no: 5964-GOA). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır. Araştırmamız tek merkezlidir. Hastaların kolorektal kanser cerrahisi ya da biyopsisi patolojik materyalleri, RAS mutasyonu bilgileri, geçmiş klinik bilgilerinin yeniden gözden geçirilmesi ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sırasıyla Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ve Arşiv bölümlerinin ve hastane veri kayıt programı 'Probel' sisteminden yazılı olarak izinleri alınmıştır.

Çalışmamızda patolojik olarak kolorektal kanser tanısı konulmuş hastalarda tanı aldıkları andaki yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ile CEA, CA 19-9 gibi laboratuvar değerleri, ek hastalıkları, tanı anındaki hastalık evreleri, metastaz durumları, RAS mutasyonu durumları, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları, RAS mutasyonlarının tedavi ve sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2010-2016 yılları arasında KRK tanısı ile takip edilen, 18 yaş üzeri 2665 hasta tarandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı ve / veya Onkoloji Enstitüsü Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı tarafından RAS mutasyonu bakılmış olan 598 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar RAS mutasyonu olmayan RAS WT ve RAS mutasyonu olan hastalar olarak iki gruba ayırılarak incelendi. 598 RAS mutasyonu bakılan hastaların 320'sinde RAS WT saptandı bu hastalardan 18'i verilerinin tam olmaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. RAS mutasyonu saptanan 278 hastanın 53'ünün verilerinin ve takiplerinin düzenli olmaması, takiplerinde metastaz saptanmaması nedeniyle bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. RAS mutasyonu bakılmış, tedavisi ve takipleri DEÜTFH Tıbbı Onkoloji Bilim Dalında yapılmış olan ve takiplerinde metastaz gelişen ya da tanı anında metastatik olan 446 hasta ile çalışma yapılmıştır.

3.2. TANIMLAMALAR VE VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların verileri demografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve patolojik inceleme verileri olarak gruplandırılarak kaydedildi.

Demografik verilerde; yaş ve cinsiyet kaydedildi.

Klinik ve izlemdeki verilerde; tanısı kolon kanseri ve rektal kanser olarak, tanı tarihi patolojik tanı aldığı gün/ay/yıl olarak , primer tümörün yeri sağ ve sol yerleşim olarak , tanı anındaki evresi TNM evreleme sitemine göre Evre 0-1,Evre 2-3 ve Evre 4 olarak gruplandırılarak, takip boyunca hastalığın metastaz yaptığı organlar ayrı ayrı ele alınarak karaciğer ,akciğer, lenf nodu, periton, overler, sürrenal bez, beyin, kemik, mesane olarak , sigara kullanımı, ailede kolorektal kanser öyküsü, hastaların komorbiditeleri, progresyon tarihi gün /ay/yıl , progresyon yeri metastaz yaptığı organ ya da organlar şeklinde , progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) tedavinin başladığı tarihten tümörün ilk ilerlemesinin gelişmesine kadar geçen süre ay olarak , tedavi yanıtı RECİST kriterlerine göre yanıtsız ,parsiyel yanıtlı ve tam yanıtlı olarak , sağkalım durumu sağ ve exitus olarak , genel sağkalım (OS) tanı tarihinden ölüme veya kliniğe son ziyarete kadar geçen süre ay olarak kaydedildi.

Laboratuvar bilgilerinde hastaların tanı anında ya da tedaviye başlandığı tarihteki CEA ve CA19-9 düzeyleri kaydedildi.

Tedavi bilgilerinde birinci sıra kemoterapi, ikinci sıra kemoterapi, üçüncü sıra kemoterapi FOLFOX, FOLFİRİ, XELOX, TOMOX, KAPESİTABİN, mDG, FOLFIRINOX, Temozolomid olarak sınıflandırıldı. Anti-VEGF tedaviler bevasizumab ve aflibersept olarak, anti-EGFR tedaviler setuksimab ve panitumumab olarak, tirozin kinaz inhibitörü regorafenib olarak kaydedildi.

Patolojik ve genetik RAS incelemeleri KRAS, NRAS, BRAF olarak gruplandırıldı. KRAS için mutasyon olmayanlar WT, spesifik mutasyon olanlar Kodon12, Kodon13, Kodon61 olarak, NRAS için mutasyon olmayanlar WT, spesifik mutasyon olanlar Kodon12, Kodon13, Kodon61 olarak ve BRAF için mutasyon olmayanlar WT, spesifik mutasyon olanlar Kodon600 ve Kodon464 olarak kaydedildi. RAS mutasyon durumları 2010-2015 yılları arasında Onkoloji Enstitüsü Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı tarafından, 2015-2016

yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından raporlandırılmıştır.

RAS mutasyonu bakılması hastadan alınan örnekten elde edilen DNA materyalinde, KRAS geni kodon 12&13 ve 61 bölgelerine spesifik primerler kullanılarak nested PCR (2 aşamalı) yöntemi ile çoğaltılması işlemi uygulanmıştır. Daha sonra, hedef mutasyon bölgelerinin minisekans (minisequencing) tekniği ile tespit edilebilmesi için bu ürünler floresan işaretli ddNTP ler kullanılarak işaretlenmiştir. Daha sonra, kapiller elektroforez tekniği ile mutasyon analizleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Gen Bankası Veri Tabanı'ndan elde edilen normal bireye ait genom sekansı ve ilgili gene ait mutasyon tablosu ile karşılaştırılmıştır. Tümöre ait örnekten ekstrakte edilen total genomik DNA hedef NRAS mutasyon profili analizi için kullanılmıştır. NRAS için alel spesifik mRT-PCR (COBASz480) tekniği ve valide kitler kullanılarak NRAS geninin 12, 13 ve 61. kodonları hedef mutasyonlar için taranmıştır. Kullanılan teknik klinik ve analitik validasyonları tamamlanmış FDA onaylı IVD sistemdir (COBASz480). Bu testler kapsamında sadece TKI ilişkili hedefe yönelik tedavi yanıtıyla ilişkilendirilen hedef mutasyonlar incelenmiştir. Tümöre ait dokudan ekstrakte edilen total genomik DNA IVD kullanım için FDA onaylı teknik kullanılarak (Alel spesifik mRT-PCR//COBASz480), hedef mutasyon analizi için BRAF geninin 600. kodonu taranmıştır. BRAF mutasyon analizi için kullanılan testin analitik sensitivitesi %1-5'tir. BRAF mutasyon profili incelemesi sadece hedefe yönelik tedavi yanıtıyla ilişkilendirilen hedef mutasyonlarla sınırlıdır.

3.3.İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. $p < 0.05$ bütün analizlerde anlamlı kabul edilmiştir.

RAS mutasyonu ile sosyodemografik özellikler ve klinik bulguların karşılaştırmasında student t testi ve ki kare testi kullanılmıştır. Hastaların genel sağkalım ve birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedaviler sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri hesaplanmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olabilecek değişkenler log-rank testi ile analiz edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 446 hasta dahil edilmiş olup hastaların sosyodemografik özellikleri, tümör özellikleri, aldıkları tedaviler, genel sağkalımları (OS), progresyonsuz sağkalımları (PFS) tüm bu verilerin RAS mutasyon durumuna göre analizleri yapılmıştır.

4.1.Genel Hasta Özelikleri ve Demografik Veriler

Hastaların 293 tanesi (%65,7) 65 yaş ve üzerinde olmakla birlikte tanı aldıklarındaki yaş ortalamaları 59,75±11,625 (min. 19- max. 88) dır. Katılımcıların 281'i(%63,0) erkek cinsiyete sahiptir. Sigara içenler tüm grupta 131 kişi (%29,4), ailede KRK öyküsü olanlar 39 (%8,7) kişidir.

Tablo 5: Araştırma Grubunun Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı

Sosyodemografik özellikler		**N**	**%**
Cinsiyet	Kadın	165	37,0
	Erkek	281	63,0
Yaş	<65	153	34,3
	≥ 65	293	65,7
Sigara	İçmiyor	315	70,6
	İçiyor	131	29,4
Ailede KRK öyküsü	Yok	407	91,3
	Var	39	8,7
Toplam		446	100,0

Araştırma grubunda 188 kişi (%42,2) HT, 98 kişi (%22,0) DM, 60 kişi (%13,5) KAH hastasıdır. Her 10 kişiden biri ise KOAH tanısı almıştır.

Tablo 6 :Araştırma Grubunun Kronik Hastalık Varlığına Göre Dağılımı

Kronik hastalık		**N**	**%**
HT		188	42,2
DM		98	22,0
KAH		60	13,5
KOAH		45	10,1
KBY		16	3,6
SVO		4	0,9
Demans		4	0,9
İBH		2	0,4
Peptik Ülser		1	0,2
Diğer komorbiditler	Prostat CA	7	1,6
	Siroz	6	1,3
	AC CA	3	0,7
	Meme ca	3	0,7
	Lenfoma	3	0,7
	Mesane ca	1	0,2
TOPLAM		446	100,0

Araştırma grubunun büyük kısmında tanı kolonda (%85,2), tümör yeri sol (%77,6) taraftadır. Evre 4 olanlar %60,5, evre 2-3 olanlar ise %37,2 oranındadır. Her on hastadan dördünde metastaz bulunmamakla birlikte metastazı olanlar %38,6 ile en sık karaciğerde lokalizedir.

Tablo 7:Araştırma Grubunun Tanı, Tümör Yeri ve Evrelerine Göre Dağılımı

		N	**%**
Tanı	**Rektum**	66	14,8
	Kolon	380	85,2
Tümör yeri	**Sağ**	100	22,4
	Sol	346	77,6
Evre	**Evre 0-1**	10	2,2
	Evre 2-3	166	37,2
	Evre 4	270	60,5

Tablo 8:Araştırma Grubunun Tanı Anı Metastaz Yerlerine Göre Dağılımı

		N	%
Tanı anı metastaz	**Yok**	175	39,2
	Karaciğer	172	38,6
	Akciğer	43	9,6
	Lenf nodu	4	0,9
	Periton	29	6,5
	Sürrenal	1	0,2
	Kemik	1	0,2
	Over	17	3,8
	Mesane	4	0,9
TOPLAM		446	100,0

Tablo 9: Araştırma Grubunun Tüm Takip Süresince Gelişen Metastaz Yerlerine Göre Dağılımı

		N	%
Tüm Takip Süresince Gelişen Metastaz	**Karaciğer**	322	72,2
	Akciğer	263	59,0
	Lenf Nodu	236	52,9
	Periton	197	44,2
	Kemik	69	15,5
	Sürrenal	38	8,5
	Beyin	23	5,2
	Over	22	4,9
	Mesane	14	3,1
TOPLAM		446	100,0

CEA ve CA 19.9 tümör belirteçlerinin mortalite ile ilişkisini analiz etmek için yapılan t testine göre; istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 10: CEA ve CA 19.9 Tümör Belirteçlerinin Mortalite ile İlişkisi

		N	Ortalama	t	p
CEA	Sağ	86	41,87±140,92	-1,297	0,195
	Exitus	360	1169,08±8049,34		
CA 19.9	Sağ	86	89,31±414,76	-0,777	0,438
	Exitus	360	2805,49±32406,59		

4.2.RAS Mutasyon Özellikleri

Araştırma grubunda RAS mutasyon durumuna göre hastalar RAS mutant (KRAS ve NRAS'ta mutasyon saptanan hastalar dahil edilip, BRAF mutasyonu bu gruba dahil edilmemiştir) ve RAS WT olarak iki grupta incelendi. RAS mutasyonu %44,8 oran ile 200 hastada saptanmıştır. RAS mutasyonu olan hastaların %42,1'inde(188 hasta) KRAS mutasyonu saptanmıştır. KRAS mutasyonu saptanan grup içinde Kodon 12 mutasyonu %30,3 (135 hasta) ile en sık gözlenen mutasyondur. Bunu %9,2 (41 hasta) ile Kodon 13 mutasyonu izlemektedir. BRAF mutasyonu %3,8 (17 hasta) görülmektedir. NRAS mutasyonu %3,58 (16 hasta) ile en az görülen mutasyondur.

Tablo 11:Tümör Mutasyon Durumlarına Göre Dağılım

Mutasyon		**N**	**%**
KRAS	**WT**	258	57,8
	KODON 12	135	30,3
	KODON 13	41	9,2
	KODON 61	12	2,7
NRAS	**WT**	430	96,4
	KODON 61	7	1,6
	KODON 13	5	1,1
	KODON 12	3	0,7
	KODON 12 ve KODON 13	1	0,2
BRAF	**WT**	429	96,2
	BRAF KODON 600	15	3,4
	BRAF KODON 464	2	0,4
RAS	**RAS WT**	246	55,2
	RAS Mutant	200	44,8

4.3. RAS Mutasyon Durumu ile Klinik ve Sosyodemografik Özellikler Arasındaki İlişki

Tablo 12'ye göre cinsiyet, yaş ve sigara içme ile RAS mutasyonu ile arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Tablo 12: RAS Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik özellikler		**RAS WT N(%)**	**RAS Mutant N(%)**	**p**
Cinsiyet	Kadın	88 (53,3)	77 (46,7)	0,553
	Erkek	158 (56,2)	123 (43,8)	
Yaş	≥ 65	81 (52,9)	72 (47,1)	0,497
	<65	165 (56,3)	128 (43,7)	
Sigara	İçmiyor	178 (56,5)	137 (43,5)	0,374
	İçiyor	68 (51,9)	63 (48,1)	

RAS mutasyon durumuna göre hastaların klinik özelliklerini analiz etmek için yapılan ki kare analizine göre tanı ve tümör yerinin RAS mutasyonu ile anlamlı bir ilişkisi yoktur.

Evre ve tanı anında metastaz olması ile ise RAS mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Buna göre RAS WT saptanan hastaların metastazının olmaması ve evre 2-3 grubunda olma oranı daha yüksektir. RAS WT ve RAS mutant saptanan hastaların evreleri 0-1 olan hastalar arasında eşit oranda görülmüştür. Evre 2-3 olan RAS WT ve RAS Mutant hastaların oranı sırası ile %68,7 (114 hasta) ve %31,3 (52 hasta) olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p <0,001). Yine RAS WT ve RAS mutant hastaların tanı anı metastatik olmaları durumu değerlendirildiğinde metastaz saptanmamış olma oranları sırası ile %67,4 (118 hasta) ve %32,6 (57 hasta) saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,001).

Tablo 13: RAS Mutasyon Durumuna Göre Hastaların Klinik Özellikleri

		RAS WT N(%)	**RAS Mutant N(%)**	**p**
Tanı	**Rektum**	38 (%57,6)	28 (%42,4)	0,669
	Kolon	208 (%54,7)	172 (%45,3)	
Tümör yeri	**Sağ**	57 (%57,0)	43 (%43,0)	0,674
	Sol	189 (%54,6)	157 (%45,4)	
Evre	**Evre 0-1**	5 (%50,0)	5 (%50,0)	**<0,001**
	Evre 2-3	114 (%68,7)	52 (%31,3)	
	Evre 4	127 (%47,0)	143 (%53,0)	
Tanı anı metastaz	**Yok**	118 (%67,4)	57 (%32,6)	**<0,001**
	Var	128 (%47,2)	143 (%52,8)	

KRAS mutant olan hastalarda primer tümör yerinin kodonlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir dağılımı olmamakla birlikte tüm alt tiplerde sol kolonda daha sık yerleşim görülmüştür.

Tablo 14: KRAS Kodonlarına Göre Primer Tümör Yeri Dağılımı

Primer Tümör Yeri	**KRAS**							
	RAS WT		Kodon12 mutant		Kodon13 mutant		Kodon61 mutant	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Sağ	59	22,9	30	22,2	8	19,5	3	25
Sol	199	77,1	105	77,8	33	80,5	9	75
Toplam	258	100	135	100	41	100	12	100

Tanı anında RAS WT olan hastaların yarısına yakınında 118 hasta (%48) metastaz saptanmamıştır. RAS mutant hastaların büyük çoğunluğunda 143 hasta (%71,5) tanı anında metastaz saptanmıştır. RAS mutant olan grubun yarısına yakınında 90 hasta (%45) karaciğer metastazı, 24 hastada (%12) akciğer metastazı saptanmıştır. Tüm takip süresince gelişen metastazlar RAS WT ve RAS mutant grup arasında sıklık sırasına göre karaciğer, akciğer ve lenf nodu metastazı olarak saptanmış olup her iki grubun metastaz yaptıkları organlar arasında fark saptanmamıştır. Ancak RAS mutant grupta metastatik olma oranı daha yüksektir.

Tablo 15: Araştırma Grubunun Mutasyon Tiplerine Göre Tanı Anı Metastaz Dağılımları

Tanı Anında Metastaz	**RAS WT**		**RAS MUTANT**	
	N	**%**	**N**	**%**
Yok	118	48,0	57	28,5
Karaciğer	82	33,3	90	45,0
Akciğer	19	7,7	24	12,0
Periton	14	5,7	15	7,5
Kemik	9	3,7	8	4,0
Lenf nodu	1	0,4	3	1,5
Over	2	0,8	2	1,0
Mesane	2	0,8	2	1,0
Sürrenal	1	0,4	1	0,5
Toplam	246	%100	200	%100

Tablo 16: Araştırma Grubunun Mutasyon Tiplerine Göre Tüm Takip Süresince Gelişen Metastaz Dağılımları

Tüm Takip Süresince Gelişen Metastaz	**RAS WT**		**RAS MUTANT**	
	N	**%**	**N**	**%**
Karaciğer	172	69,9	150	75,0
Akciğer	131	53,3	132	66,0
Lenf Nodu	135	54,9	101	50,5
Periton	104	42,3	93	46,5
Kemik	35	14,2	34	17,0
Sürrenal	23	9,3	15	7,5
Beyin	14	5,7	9	4,5
Over	13	5,3	9	4,5
Mesane	9	3,7	5	2,5
Toplam	246	%100	200	%100

Araştırma grubunun RAS mutasyonunun RAS WT ve RAS mutant olması ile karaciğer metastazı olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bununla birlikte RAS mutasyonu ile akciğer metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,006$). Buna göre RAS mutantlarda tüm takip boyunca gelişen akciğer metastazı RAS WT göre daha sıktır.

Tablo 17: Araştırma Grubunun RAS Mutasyonuna Göre Karaciğer ve Akciğer Metastazlarının İlişkisi

Mutasyon Yeri		**RAS WT N (%)**	**RAS Mutant N (%)**	**p**
Karaciğer	Yok	74 (59,6)	50 (40,4)	0, 244
	Var	172 (53,4)	150 (46,6)	
Akciğer	Yok	115 (62,8)	68 (37,2)	**0,006**
	Var	131 (49,8)	132 (50,2)	

CEA ve CA19-9 tümör belirteçlerinin RAS mutasyon durumuna göre karşılaştırıldığında RAS mutant olan hastalarda CEA ve CA19-9 ortalaması sırası ile 1310,28±9577,81 ve 3127,29±39030,83 olarak saptanmış olup; RAS WT gruba göre daha yüksek ortalamaya sahiptir.

Tablo 18: CEA ve CA19-9 Tümör Belirteçlerinin RAS Mutasyon Durumuna Göre Değerleri

		Ras WT	**Ras Mutant**
CEA	**Ort±SS** 951,72±7243,78	510,70±2010,90	1310,28±9577,81
	(min-max) (0,50113417,85)	(0,50-23729,00)	(0,50-113417,85)
CA 19-9	**Ort±SS** 2281,74± 29127,53	1241,71±4436,71	3127,29±39030,83
	(min-max) (0,50-606800,00)	(0,80-49830,00)	(0,50-606800,00)

4.4.Tedavi Özellikleri ve Tedavilere Göre Üçüncü ve Altıncı Aydaki Yanıt Oranları

Çalışmamızda birinci sıra tedavide 293 hasta (%65,7) FOLFOX almış olup, ikinci sıra tedavide 223 hasta (%62,5) FOLFİRİ tedavisi almıştır. Üçüncü sıra tedavide en sık verilen tedaviler 59(%33,5) ve 57(32,4) hasta ile FOLFOX ve FOLFİRİ grubundadır. 446 hastanın tamamı ilk sıra tedavi alabilmiş olup ikinci ve üçüncü sıra tedavilerde bu sayı 357(%80) ve 176 (%39) hasta olarak saptanmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü sıra kemoterapilere ek olarak 285 hasta (%63,9) Anti-VEGF, 148 hasta (%33,2) Anti-EGFR, 83 hasta (%18,6) Regorafenib tedavisi almıştır.

Tablo 19:Araştırma Grubunun Aldıkları Kemoterapilere Göre Dağılımı

	1. Sıra Tedavi		**2.Sıra Tedavi**		**3. Sıra Tedavi**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
FOLFOX	293	65,7	76	21,3	59	33,5
FOLFIRI	58	13,0	223	62,5	57	32,4
XELOX	52	11,7	14	3,9	5	2,8
Kapesitabin	33	7,4	21	5,9	26	14,8
TOMOX	6	1,3	3	0,8	1	0,6
mDG	4	0,9	17	4,8	21	11,9
FOLFIRINOX	-	-	2	0,6	4	2,3
Temozolomid	-	-	1	0,3	3	1,7
Toplam	446	100,0	357	100,0	176	100,0

Tablo 20: Araştırma Grubunun Aldıkları Anti-VEGF, Anti-EGFR ve Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavilerine Göre Dağılımı

Tedavi		**N**	**%**
Anti-VEGF	**Anti-VEGF Almamış**	161	36,1
	Bevasizumab	273	61,2
	Aflibersept	2	0,4
	Bevasizumab ve aflibersept	10	2,2
	Toplam Anti-VEGF Alan	285	63,9
Anti-EGFR	**Anti EGFR almamış**	298	66,8
	Setuksimab	109	24,4
	Panitumumab	39	8,7
	Toplam Anti-EGFR Alan	148	33,2
Tirozin Kinaz inhibitör	**Tirozin Kinaz İnhibitörü Almamış**	363	81,4
	Regorafenib	83	18,6

RAS mutasyon durumuna göre tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığında mutasyon tipi ile üçüncü aydaki ve altıncı aydaki yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak RAS WT olan hastalarda altıncı aydaki yanıt oranı (tam ve parsiyel yanıt) RAS mutant hastalara oranla daha sık gözükmektedir.

Birinci sıra tedavide sonrasında üçüncü aydaki tam ve parsiyel yanıt RAS WT hastalarda %56,3 ve RAS mutant hastalarda %43,6 saptanmıştır. Birinci sıra tedavide sonrasında altıncı aydaki tam ve parsiyel yanıt RAS WT hastalarda %57,5 ve RAS Mutant hastalarda %42,5 olarak saptandı.

İkinci sıra tedavide sonrasında üçüncü aydaki ve parsiyel yanıt RAS WT hastalarda %56,5 ve RAS mutantlarda %43,5 saptanmıştır. İkinci sıra tedavide sonrasında altıncı aydaki tam ve parsiyel yanıt RAS WT hastalarda %58,5 ve RAS mutantlarda %41,5 olarak saptandı.

Üçüncü sıra tedavide sonrasında üçüncü aydaki tam ve parsiyel yanıt RAS WT hastalarda %56,5 ve RAS mutantlarda %43,5 saptanmıştır. Üçüncü sıra tedavide sonrasında altıncı aydaki tam ve parsiyel yanıt RAS WT hastalarda %56,6 ve RAS mutantlarda %44,4 olarak saptandı.

Tablo 21: RAS Mutasyon Durumuna Göre Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması

		RAS WT N(%)	RAS Mutant N(%)	p
1. sıra KT sonrası üçüncü ay yanıt	Progresyon	12 (40,0)	18 (60,0)	0,081
	Tam ve parsiyel yanıt	234 (56,4)	181 (43,6)	
1. sıra KT sonrası altıncı ay yanıt	Progresyon	69 (50,4)	68 (49,6)	0,164
	Tam ve parsiyel yanıt	177 (57,5)	131 (42,5)	
2. sıra KT sonrası üçüncü ay yanıt	Progresyon	10 (41,7)	14 (58,3)	0,158
	Tam ve parsiyel yanıt	187 (56,5)	144 (43,5)	
2. sıra KT sonrası altıncı ay yanıt	Progresyon	42 (46,7)	48 (53,3)	0,051
	Tam ve parsiyel yanıt	155 (58,5)	110 (41,5)	
3. sıra KT sonrası üçüncü ay yanıt	Progresyon	9 (50,0)	9 (50,0)	0,600
	Tam ve parsiyel yanıt	87 (56,5)	67 (43,5)	
3. sıra KT sonrası altıncı ay yanıt	Progresyon	26 (56,5)	20 (43,5)	0,910
	Tam ve parsiyel yanıt	70 (55,6)	56 (44,4)	

Birinci, ikinci ve üçüncü sıra kemoterapi sonrasında nüksler sırasıyla en sık karaciğerde %52,5 %48,6 %50,6 sonrasında akciğerde %38,3 %40,7 %50 ve lenf nodunda %36,5 %33,7 %32,6 olarak saptanmıştır.

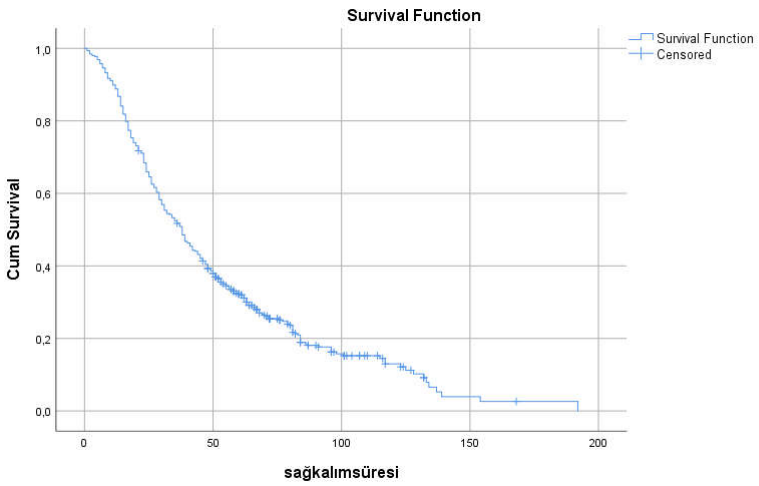
Tablo 22: Araştırma Grubunun Tedavi Sırasına Bağlı Progresyon Yerine Göre Dağılımı

Progresyon	**1. Sıra Tedavi**		**2. Sıra Tedavi**		**3. Sıra Tedavi**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Karaciğer	234	52,5	173	48,6	87	50,6
Akciğer	171	38,3	145	40,7	86	50,0
Lenf Nodu	118	26,5	120	33,7	56	32,6
Periton	72	16,1	101	28,4	58	33,7
Kemik	26	5,8	29	8,1	22	12,8
Sürrenal	13	2,9	18	5,1	10	5,8
Beyin	4	0,9	8	2,2	13	7,6
Mesane	5	1,1	1	0,3	3	1,7
Over	2	0,4	2	0,6	-	-
Toplam	445	100,0	356	100,0	172	100,0

4.5. Genel Grup ve RAS Mutasyon Durumlarına Göre Sağkalım Analizleri

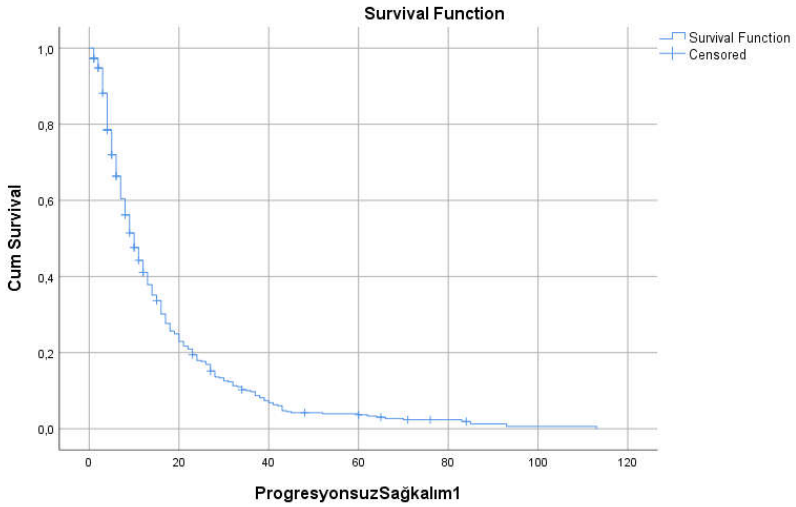
Genel sağkalım analizinde 2010-2020 yılları arasında 10 yıllık sürede OS süresi 53,07 ± 2,44 ay olarak saptanmış olup OS oranı %19,3'tür.

Şekil 1:Genel Sağkalım Analizi



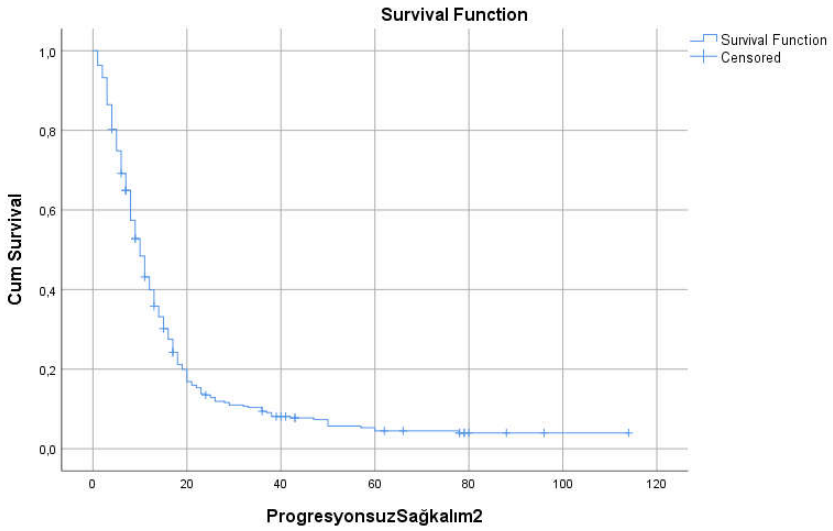
Birinci sıra kemoterapi sonrası PFS ortalama 15,71 ± 0,84 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 2: 1. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi



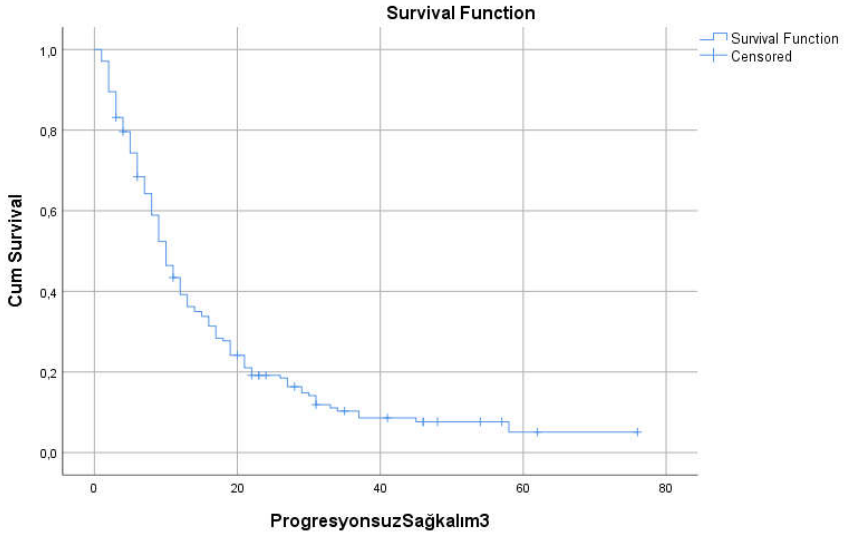
İkinci sıra kemoterapi sonrası PFS ortalama 16,88± 1,28 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 3: 2. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi



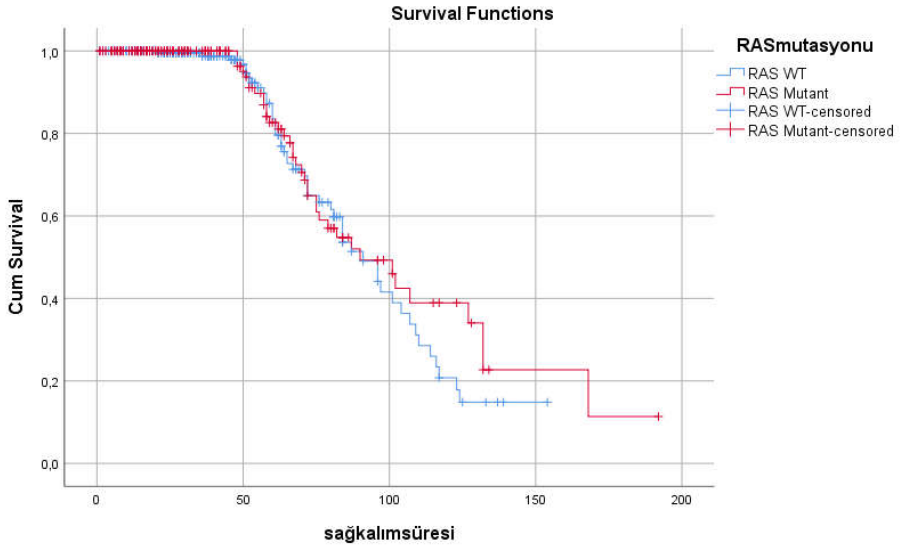
Üçüncü sıra kemoterapi sonrası PFS ortalama 16,40 ± 1,47 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 4:3. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi



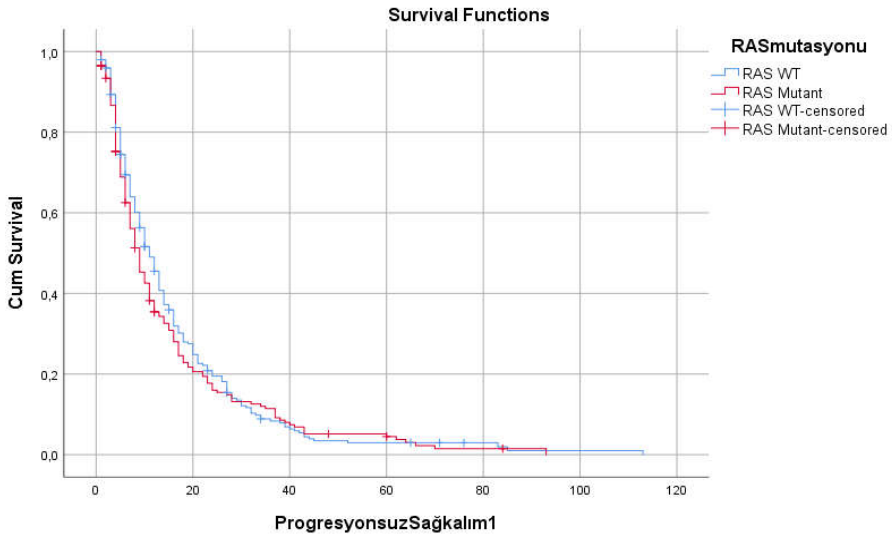
RAS mutasyonu tipine göre OS analizi yapıldığında RAS mutasyonun genel sağkalıma etkisinin olmadığı saptanmıştır. RAS mutant hastalarda OS oranı %19,95 süresi 53,57 ± 0,9 ay olarak saptanmışken; RAS WT hastalarda OS oranı %18,5 süresi 52,45 ± 3,88 ay saptanmıştır.

Şekil 5:RAS Mutasyon Durumuna Göre OS Analizi



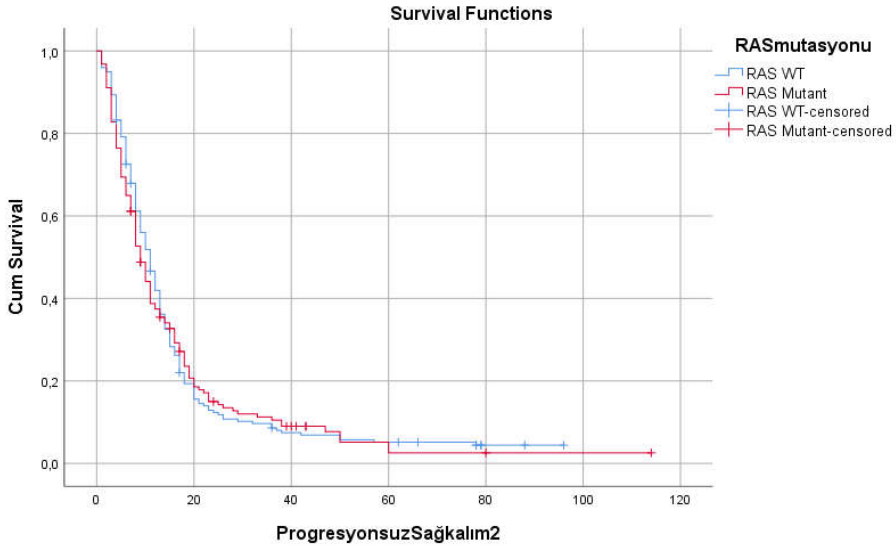
RAS mutasyonunun birinci sıra tedavi sonrası PFS'a etkisi saptanmamıştır. (p=0,30) RAS mutant hastalarda PFS oranı %8,6 süresi 14,99±1,27 ay iken RAS WT hastalarda PFS oranı %7,7 süresi 16,23±1,17 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 6:RAS Mutasyon Durumuna Göre 1. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi



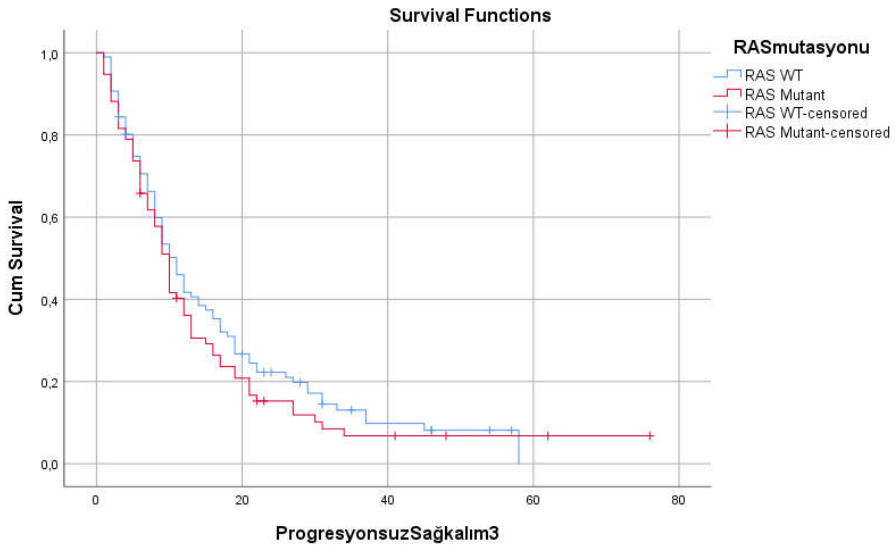
RAS mutasyonunun ikinci sıra tedavi sonrası PFS'a etkisi yoktur (P=0,71). RAS mutant hastaların PFS oranı %7,1süresi 16,36±1,47 ay iken RAS WT olanların PFS oranı %9,6, süresi 16,01±1,82 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 7: RAS Mutasyon Durumuna Göre 2. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi



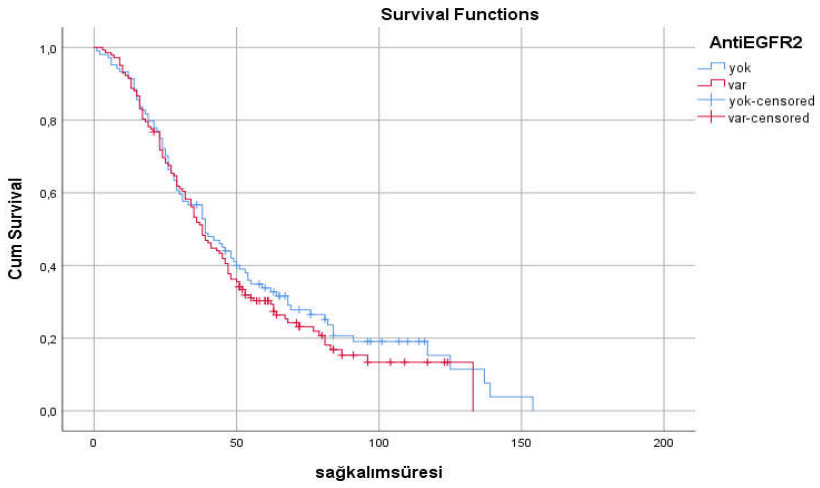
RAS mutasyonu ile üçüncü sıra tedavi sonrası PFS ile arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p=0,33). RAS mutant hastaların PFS oranı %12,5, süresi 16,59±1,68 aydır. RAS WT hastaların PFS oranı %10,5, süresi 15,26±2,18 aydır.

Şekil 8: RAS Mutasyon Durumuna Göre 3. Sıra Kemoterapi Sonrası PFS Analizi



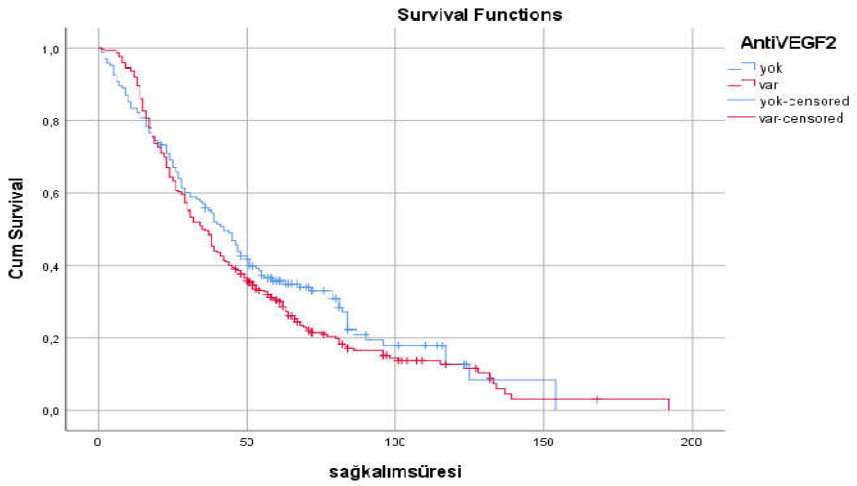
RAS WT olan grupta anti-EGFR tedavisi alma durumuna göre yapılan sağkalım analizinde anti-EGFR tedavisi ile OS arasında ilişki kurulamamıştır. Anti-EGFR tedavisi almayanlarda OS oranı %19,5 ile süresi 55,85±4,56 ay; alanlarda ise %20,4 ile süresi 50,81±3,48 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 9: RAS WT Hastalarda Anti-EGFR Tedavisine Göre OS Analizi



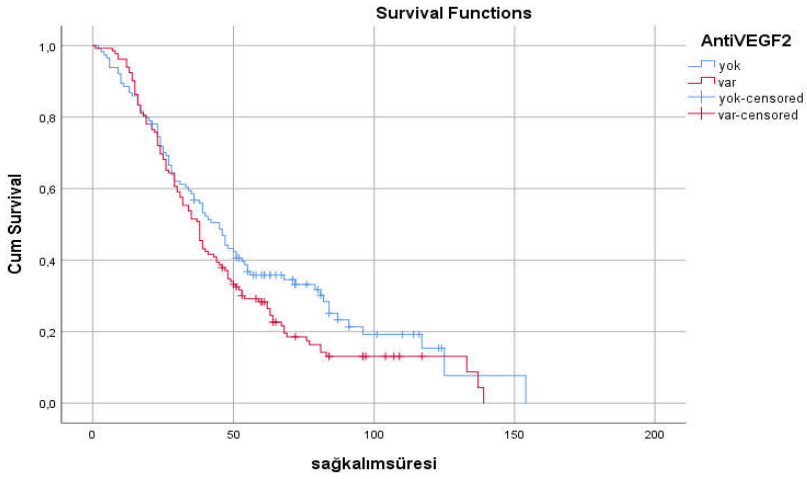
Tüm hastalar değerlendirildiğinde (RAS WT ve RAS mutant grup beraber) anti-VEGF tedavisi alma durumuna göre yapılan sağkalım analizinde anti-VEGF tedavisi ile OS arasında ilişki kurulamamıştır (p=0,193). Anti- VEGF tedavisi alanlarda OS oranı %24,8 ile süresi 55,95±4,02 ay, anti- VEGF tedavisi almayanlarda ise OS oranı %16,1 ile süresi 51,22±2,91 aydır.

Şekil 10:Tüm Hastalarda Anti-VEGF Tedavisine Göre OS Analizi



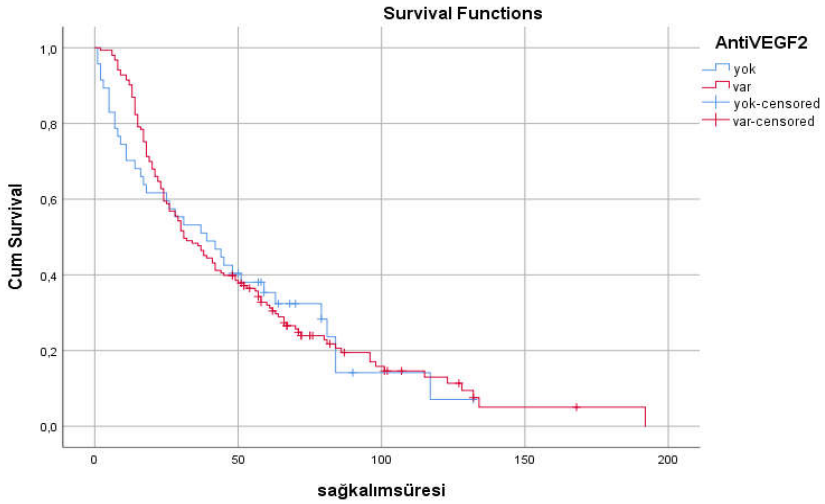
RAS WT olan grupta Anti-VEGF tedavisi alma durumuna göre yapılan sağkalım analizinde Anti-VEGF tedavisi ile OS arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,093). Anti-VEGF tedavisi almayanlarda OS oranı %25,9 ile süresi 58,10±4,77 ay; alanlarda ise OS oranı %15,2 ile 49,29±3,51 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 11:RAS WT Hastalarda Anti-VEGF Tedavisine Göre OS Analizi



RAS mutant olan grupta anti-VEGF tedavisi alma durumuna göre yapılan sağkalım analizinde anti-VEGF tedavisi ile OS arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,865). Anti-VEGF tedavisi alanlarda OS oranı %23,4 ile süresi 52,93±4,34 ay; almayanlarda ise OS oranı %17 ile 48,05±6,43 ay olarak saptanmıştır.

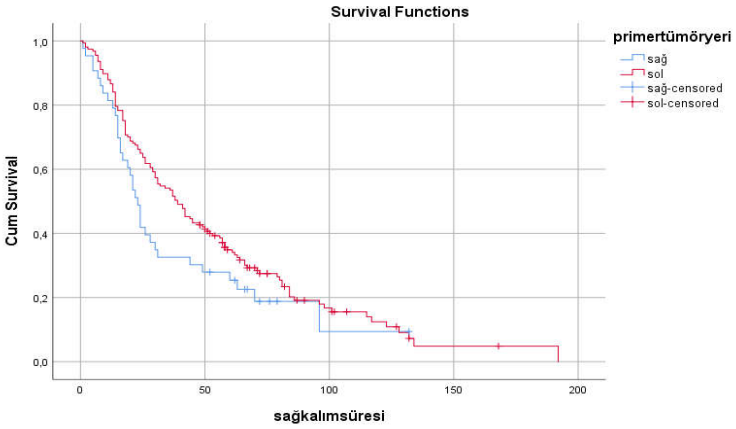
Şekil 12:RAS Mutant Grupta Anti-VEGF Tedavisine Göre OS Analizi



4.5.1.RAS Mutasyon Durumu ve Primer Tümör Yerleşim Yerinin Sağkalıma Etkisi

RAS mutant olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan sağkalımla tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,108). RAS mutant ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda OS %18,5 oranla 54,82±4,28 ay olarak saptanmıştır. RAS mutant ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda %18,6 oranla OS süreleri 40,72±6,47 aydır.

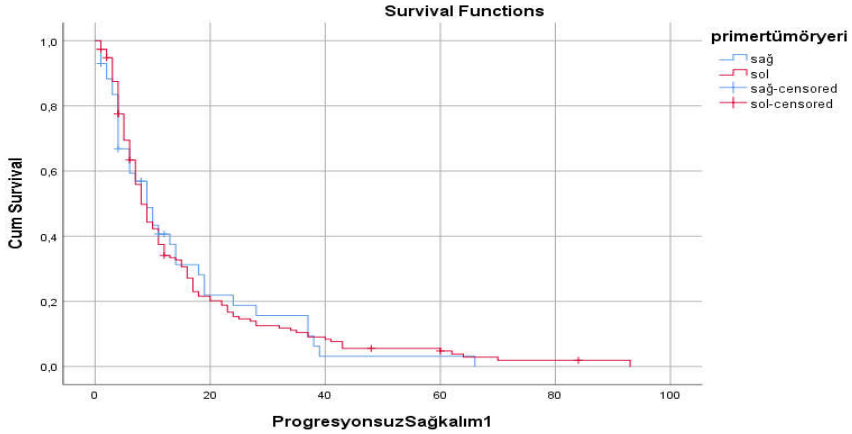
Şekil 13: RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre OS Analizi



RAS mutant olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan birinci sıra tedavi sonrası PFS ile tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,943).

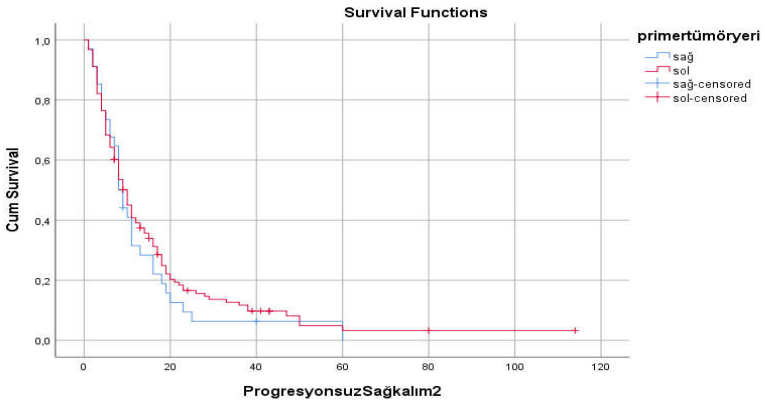
RAS mutant ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda birinci sıra tedavi sonrası PFS oranı %14,0 ile süresi 15,07±1,46 ay olarak saptanmıştır. RAS mutant ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda PFS oranı %7,1 ile süresi 14,60±2,46 aydır.

Şekil 14:RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 1. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi



RAS mutant olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan ikinci sıra tedavi sonrası PFS ile tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,468). RAS mutant ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası PFS oranı%10,6 iel süresi 16,87±2,21 ay olarak saptanmıştır. RAS mutant ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda PFS oranı %5,9 ile süresi 12,95±2,43 aydır.

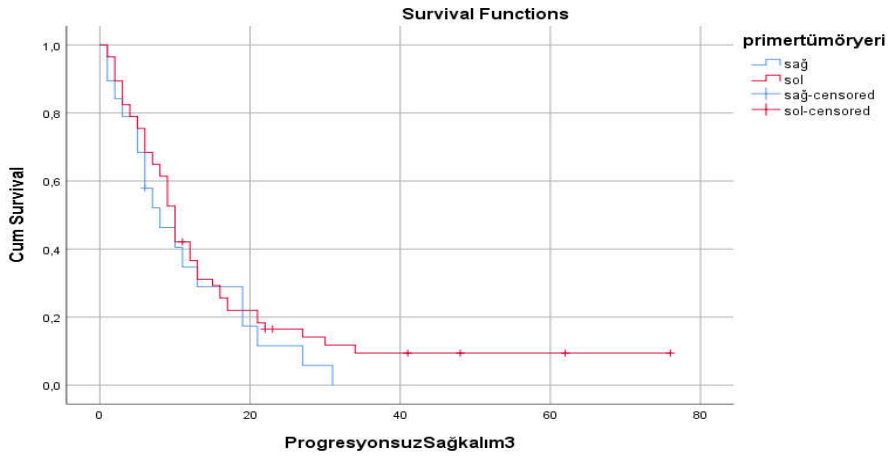
Şekil 15: RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 2. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi



RAS mutant olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan üçüncü sıra tedavi sonrası PFS ile tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,353).

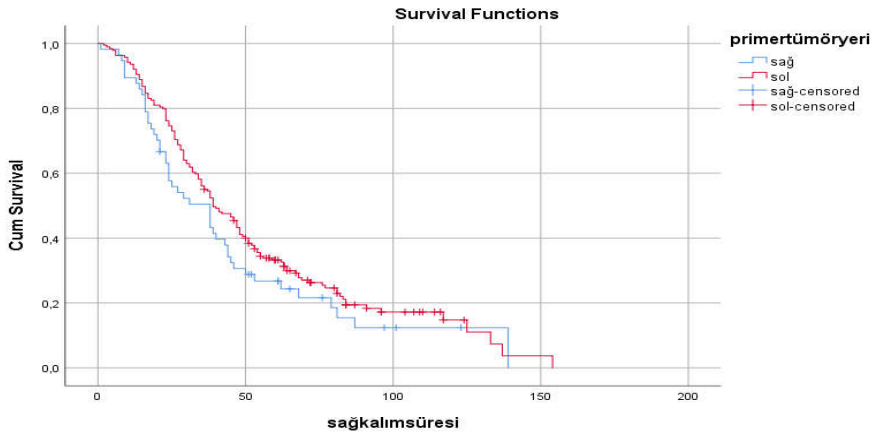
RAS mutant ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda üçüncü sıra tedavi sonrası PFS oranı %12,3 ile süresi 16,81±2,82 ay olarak saptanmıştır. RAS mutant ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda üçüncü sıra tedavi sonrası PFS oranı %5,3 ile süresi 11,13±2,12 aydır.

Şekil 16: RAS Mutant Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 3. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi



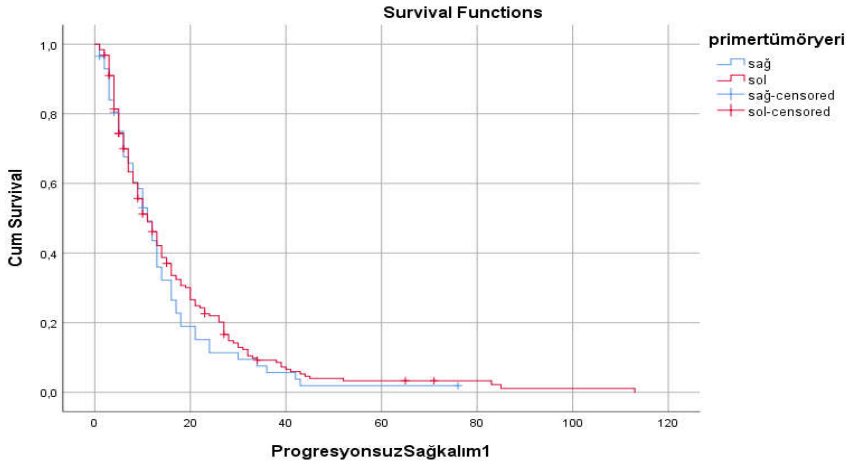
RAS WT hastalarda da primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan sağkalımla tümör yeri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (p=0,173). RAS WT ve primer tümörü sol kolon olan hastalarda OS %20,5 oranla 55,17±3,31 ay olarak saptanmıştır. RAS WT ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda %17,5 oranla OS süreleri 47,12±5,75 aydır.

Şekil 17: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre OS Analizi



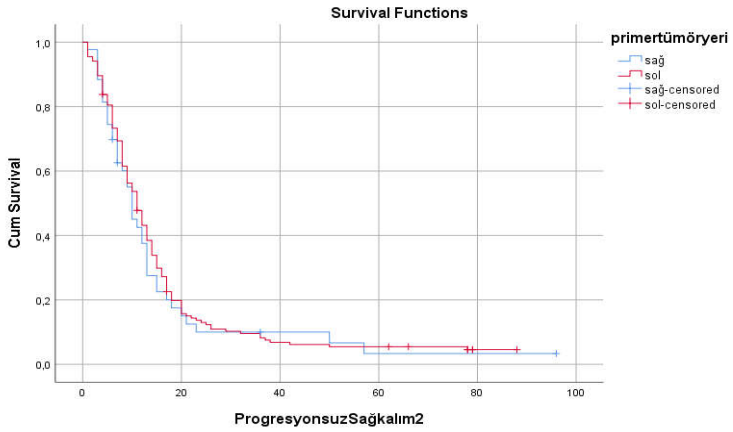
RAS WT olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan birinci sıra tedavi sonrası PFS ile tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,325). RAS WT ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda birinci sıra tedavi sonrası PFS oranı %7,9 ile süresi 16,81±1,397 ay olarak saptanmıştır. RAS WT ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda birinci sıra tedavi sonrası PFS oranı %7,0 ile süresi 13,99±1,78 aydır.

Şekil 18: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 1. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi



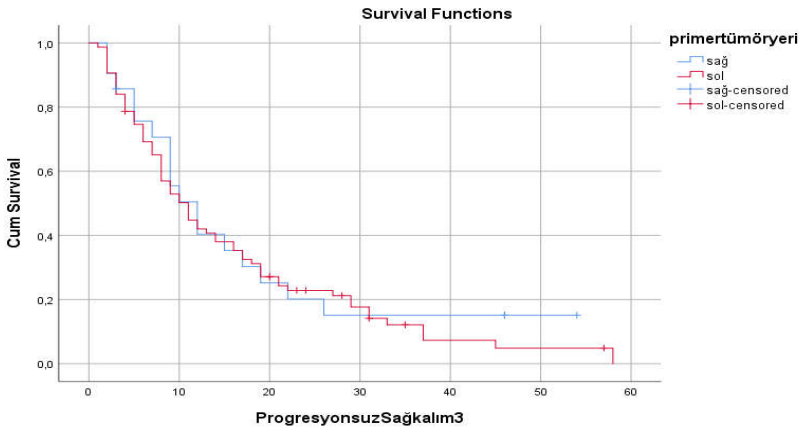
RAS WT olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan ikinci sıra tedavi sonrası PFS ile tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,594). RAS WT ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası PFS oranı %6,7 ile süresi 15,54±3,08 ay olarak saptanmıştır. RAS WT ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası PFS oranı %9,3 ile süresi 16,17±1,54 aydır.

Şekil 19: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 2. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi



RAS WT olan hastalarda primer tümör yerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan üçüncü sıra tedavi sonrası PFS ile tümör yeri arasında ilişki kurulamamıştır (p<0,599). RAS WT ve primer tümörü sol kolonda olan hastalarda üçüncü sıra tedavi sonrası PFS oranı %19,0 ile süresi 17,42±3,72 ay olarak saptanmıştır. RAS WT ve primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda üçüncü sıra tedavi sonrası PFS oranı %10,7 ile süresi 15,91±1,76 aydır.

Şekil 20: RAS WT Hastalarda Primer Tümör Yerine Göre 3. Sıra Tedavi Sonrası PFS Analizi

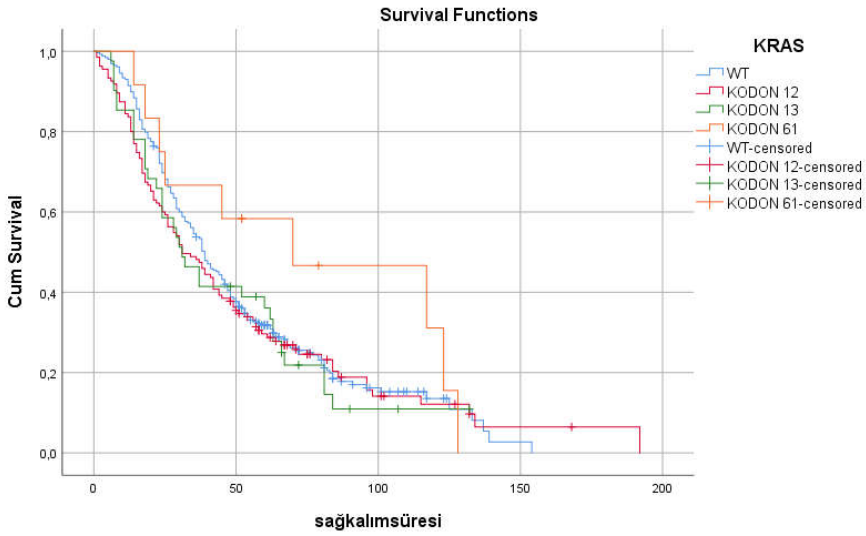


4.5.2. KRAS Alt Gruplarının Genel Sağkalıma Etkisi

Kodon61 en az genel sağkalım ortalamasına sahip olan alt grup iken bunu sırasıyla Kodon13, RAS WT, Kodon12 izlemiştir.

KRAS Kodon 12 mutasyonuna sahip alt grupta genel sağkalım daha uzun bulunmuştur.

Şekil 21:KRAS Alt tipleri ve RAS WT Grubun OS Analizi



5.TARTIŞMA

5.1. Genel Hasta Özelikleri ve Demografik Veriler

Hastalarımızın çoğunluğu 65 yaş üzeri ve erkekti, ortalama tanı aldıkları yaş 59,75±11,625 olarak saptandı. Bu veriler literatürdeki veriler ile uyumluydu(30). Hastalarımız arasında hipertansiyon, sigara kullanımı ve DM prevelansı sırası ile %42,2, %29,4, %22 olup; TURDEP II çalışmasında ortaya konulan Türkiye prevelenası ile benzerdir(114).

Çalışmamızda hastalar RAS mutasyon durumu bilinen, tanı anında veya takipleri boyunca metastaz gelişen hastalardan seçilmiştir. Bu nedenle literatürde kolorektal kanserli hastaların beşte birinin tanı anında metastatik olduğu saptanmışsa da hastalarımızın yarısından fazlası tanı anında Evre 4 olarak saptanmıştır(115). Güncel literatür ile uyumlu olarak tanı anında en sık metastaz gelişen organ %38,6 oranı ile karaciğerdir(22). Tüm takip süresi boyunca gelişen metastazları göz önüne alırsak sırası ile karaciğer %77, akciğer %59 ve lenf nodu %52,9 en sık görülen metastazlardı. Bu veriler güncel litaretürde metastatik KRK hastalarının verileri ile uyumlu saptanmıştır(116).

Primer tümör yerleşim yeri sağ (çekumdan inen kolona kadar) ve sol (inen kolondan rektuma kadar) yerleşimli olarak iki gruba ayrılarak incelenmiş olup AGITG MAX çalışmasına benzer şekilde %22,4 sağ taraf %77,6 sol taraf yerleşimli olarak bulunmuştur(117).

Literatürdeki çalışmalarda CEA ve CA19-9 tümör belirteçlerinin KRK'de hastalığın ileri evrede olması, karaciğer metastazı ve lenf nodu invazyonu, genel sağkalımda azalma ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Literatürdeki çalışmalar sıklıkla Evre 1 ve Evre 2 KRK hastalarında yapılmış olup; operasyona uygun olan hastaların preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda CEA ve CA 19.9 belirteçlerinin mortalite ile ilişkisini analiz etmek için yapılan t testine göre; mortalite ile CEA ve CA 19.9 belirteçleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Güncel literatürde CEA ve CA 19-9 için sırasıyla 3.5 ng/mL ve 7.5 U/mL cut-off değerleri verilmiş olup, çalışmamızdaki hastaların sağ kalanlar ve eksitus olanlar arasında CEA ve CA19-9 düzeyleri ortalaması sırasıyla 41,87±140,92 ng/mL 1169,08±8049,34 ng/mL ve 89,31±414,76 U/mL 2805,49±32406,59 U/mL olarak saptanmış ve sağkalım durumu literatür ile benzer olmakla birlikte; literatüre göre daha yüksek ortalamaya sahiptir. Bu değerlerin literatür ile farklılık göstermesi çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı

olarak evre 4 hastalık ve metastatik hastaların yer alması ve standart sapmanın yüksek olması ile açıklanabilir(118)(119)(120).

5.2. RAS Mutasyon Özellikleri

Çalışmamızda RAS mutasyonu bakılan hastaların yaklaşık yarısında (%44,8) RAS mutant saptanmıştır. RAS mutasyonları arasında en sık KRAS %42,1'inde (188 hasta) saptanmıştır. KRAS mutasyonu saptanan hastaların kodonlara göre ayrıntılı incelemelerinde kodon12 %30,3 (135 hasta), kodon13'te %9,2 (41 hasta) ve kodon61 %2,7 (12 hasta) oranında mutasyon saptanmıştır. Bulgular güncel literatürde metastatik KRK hastalarında gözlenen RAS mutasyonu sıklığı ve mutasyon gelişen kodonlar ile uyumlu gözlenmiştir(24)(121). BRAF mutasyonu çoğunluğu V600E ve NRAS mutasyonu sıklığı literatüre benzer şekilde sırasıyla %3,8 ve %3,6 hastada gözlenmiştir(122).

5.3. RAS Mutasyon Durumu ile Klinik ve Sosyodemografik Özellikler Arasındaki İlişki

RAS WT ve RAS mutant olan hastaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olup komorbiditelerin saptanması, cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması genel Türkiye TURDEP II verisi ve literatürle benzerdir. Literatürde de yaş ve cinsiyet ile RAS mutasyonu arasında ilişki gösterilmemiştir(123).

Literatüre benzer olarak KRK hastalarında sigara kullanımı ile RAS mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Literatürde RAS mutasyonu ile sigara kullanımı arasında akciğer kanserli olan hastalarda ilişki kurulmuştur. Çalışmamızda metastatik KRK ve ek olarak akciğer kanseri tanısı alan üç hastamız vardı. Üç hastadan yalnızca bir tanesinde KRAS kodon 12 mutasyonu saptanmış olup hasta sigara kullanmaktaydı(124)(125).

Çalışmamızda RAS mutant olan hastaların sağ ve sol yerleşimli tümör dağılımı sırasıyla %21,5 (43 hasta) ve %78,5 (157 hasta) olarak saptandı. RAS mutasyon durumu ile primer tümörün yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır. Ancak literatürde yer alan primer tümör yerleşim yeri ve RAS mutasyonu oranları ile uyumlu saptanmıştır(117)(126)(127).

Literatürde Yapılan BRAF mutasyonlarının da sağ yerleşimli tümörlerde ve kadın hastalarda daha sık görüldüğü ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Ancak bizim

çalışmamızda benzer sonuç elde edilememesi BRAF mutasyonu olan hasta sayısının azlığı (17 hasta) ile ilgili olabilir(128).

Çalışmamızda evre ve tanı anında metastaz olması ile ise RAS mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Buna göre RAS WT saptanan hastaların metastazının olmaması ve evre 2-3 grubunda olma oranı daha yüksektir. Evre 2-3 olan RAS WT ve RAS Mutant hastaların oranı sırası ile %68,7 (114 hasta) ve %31,3 (52 hasta) olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yine RAS WT ve RAS mutant hastaların tanı anı metastatik olmaları durumu değerlendirildiğinde metastaz saptanmamış olma oranları sırası ile %67,4 (118 hasta) ve %32,6 (57 hasta) saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. Literatürde de benzer şekilde RAS WT ve RAS mutant hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda RAS mutant hastalarda özellikler tanı anında karaciğer ve akciğer metastazlarının RAS WT gruba göre daha fazla olduğu ve daha ileri evrede tanı aldıkları gözlemlenmiştir. Metastaz yerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da tüm takip süresi boyunca sıklık sırasına göre karaciğer, akciğer ve lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tüm takip boyunca gelişen metastazlar için RAS WT ve RAS mutant hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir(129)(130).

Araştırma grubunun RAS mutasyonu ile akciğer metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre RAS mutant hastalarda akciğer metastazı 132 hasta ile %50 oranında görülmekte olup RAS WT hastalar ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Literatürde akciğer ve beyin metastazının RAS mutant KRK'de daha sık saptandığı bildirilmiştir(131)(132).

RAS mutasyon durumuna göre CEA ve CA19-9 ortalaması alındığında RAS mutant grupta RAS WT gruba göre daha yüksek bir ortalamaya sahiptir. Bu durum RAS mutant olan hastaların tanı anında daha fazla metastazlarının olması ve daha ileri evre hastalığa sahip olmaları ile açıklanabilir. Literatürde tümör belirteçlerinin yüksekliği ve mutasyonlarla ilgili yapılan çalışmalarda CEA ve CA19-9 seviyelerinin RAS mutat olanlarda RAS WT olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(133).

5.4. Tedavi Özellikleri ve Tedavilere Göre Üçüncü ve Altıncı Aydaki Yanıt Oranları

Çalışmamızda hastalarda birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedavilerde en sık FOLFOX ve FOLFİRİ tedavileri verilmiştir. Oksaliplatin ve irinotekan bazlı bu tedavilerin RAS WT ve RAS mutant grupta literatür ile benzer şekilde yanıt oranlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(134).

RAS mutasyon durumuna göre tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığında mutasyon tipi ile üçüncü aydaki ve altıncı aydaki tedavi yanıtları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Birinci sıra tedavide altıncı aydaki tedavi yanıtı RAS WT ve RAS mutant grupta sırası ile %43,6 ve %42,5 olarak saptandı. Literatürdeki çalışmalarda birinci sıra tedavi sonrası PFS süreleri RAS WT ve RAS mutant grupta sırası ile 9,9 ve 8,4 ay olarak saptanmış olup %57,3 ve %39,7 oranında PFS oranları mevcuttur. Çalışmamızda RAS WT ve RAS mutant grubun PFS oranları benzer saptanmıştır. Literatürden farklı olarak altı aylık tedavi yanıtı süresi belirlemiş olmamızın etkili olabileceği düşünülmüştür(135).

5.5. Genel Grup ve RAS Mutasyon Durumlarına Göre Sağkalım Analizleri

Ortalama sağkalım süresi 53,07 ± 2,44 ay olarak saptanmış olup 6 yıllık OS oranı %19,3'tür Literatürden farklı olarak hastalarımızın sağkalım süresi daha uzundu(136).

Birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedaviler sonrasında PFS süreleri sırasıyla 15,71 ± 0,84 ay, 16,88± 1,28 ay, 16,40 ± 1,47 ay olarak saptanmıştır. Tedavi sırası arttıkça ortalama PFS süresinin uzaması aynı hasta popülasyonunda takip edilen hastaların sayısında ölüm nedeniyle azalmaya bağlı olduğu ve sağ kalan hastalarla devam edilmesiyle ilgili olduğu düşünülmüştür. 446 hastanın tamamı ilk sıra tedavi alabilmiş olup ikinci ve üçüncü sıra tedavilerde bu sayı 357 (%80) ve 176 (%39) hasta olarak saptanmıştır.

RAS mutasyonu tipine göre sağkalım analizi yapıldığında RAS mutasyonun etkisinin olmadığı saptanmıştır. RAS WT ortalama %18,5 sağkalım oranı ve 52,45 ± 3,88 ay ortalama sağkalım süresine sahipken, RAS mutant hastalarda %19,95 ortalama sağkalım oranı, 53,57 ±0,9 ay ortalama sağkalım süresi vardır. RAS mutant hastalar; RAS WT hastalara göre daha uzun OS göstermiştir. Rebersek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RAS mutasyonunun ortalama sağkalıma etkisi olmadığı yönündeydi ve ortalama sağkalım süreleri çalışmamıza benzer olarak RAS WT ve RAS mutant grupta sırası ile 56,5 ve 58 ay olarak

saptanmıştı(23)(137). Bu veriler istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte güncel literatürden farklılık göstermektedir. Literatürde erken evre (evre 1-3) metastaik KRK hastalarında RAS mutasyonu görülen hastalarda daha kısa OS görüldüğü bildirilmiştir(22) Ancak çalışmayı yaptığımız merkezden daha önceki tarihlerde yapılan ve ortak hastaları içeren çalışmalarda RAS mutant hastaların ortalama sağkalım süresi RAS WT hastalardan daha uzun saptanmış olup sırasıyla 52,1 ay ve 46,9 ay, PFS değerleri de tarafımızca yapılan çalışmadakine benzer şekilde ortalama 14 ay olarak saptanmıştır (138)(139).

Literatürde RAS mutasyonun OS ve PFS üzerine etkileri açısından yapılan çalışmalarda farlı sonuçlar elde edilmiştir. Evre 2-3 olan KRK'li hastaların değerlendirildiği bir çalışmada RAS mutasyonunun prognostik değeri olmadığı ve OS etkilemediği sonucuna varılmıştır(140). 196 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada KRAS mutasyonunun daha kötü bir PFS ve hastalığın tekrarlaması ile ilişkili bulunmuş olup RAS mutasyon durumunun genel sağkalımı etkilemediği sonucuna varılmıştır(141).

Randomize kontrollü 14 adet faz 3 çalışmasının incelendiği bir metaanalizde; metastaik KRK RAS WT olan hastaların daha uzun OS ve PFS süresine sahip olduğu ortaya konuldu. Bu çalışmada genel sağkalımın RAS WT olan hastalarda RAS mutant olan hastalara göre daha uzun bulunmasının tedaviye anti-EGFR ajanları olan setuksimab ve paninitumabın eklenmesi olarak yorumlanmıştır(21).

RAS mutasyonu olması ile daha kısa OS ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilen çalışmalarda hastaların çoğunluğunun erken evredeki hastalardan oluşması; bu ilişkini kurulamadığı çalışmaların bizim çalışmamız gibi daha ileri evre ve metastatik hastaları kapsaması ile açıklanabilir.

RAS WT olan hasta grubunda anti-EGFR tedavisi alıp almamasına göre yapılan sağkalım analizleri istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Bu sonuç literatürle farklılık göstermektedir(142).

RAS mutant hasta grubunda anti-VEGF tedavisi alıp almamasına göre yapılan sağkalım analizlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte RAS mutant olup anti-VEGF tedavi alan grubun OS süresi anti-VEGF tedavi almayan gruba göre daha uzun bulunmuş olup bu veri güncel literatür bilgisi ile uyuşmaktadır(112)(143).

RAS mutasyon durumu ve primer tümör yerlerinin genel sağkalıma etkisi karşılaştırıldığında her iki grupta da primer tümör yerleşim yeri ile genel sağkalım arasında ilişki kurulamamıştır. RAS mutant hastalarda primer tümör yerine göre sol kolon ve sağ kolonda primer tümör saptanan hastalarda OS süreleri sırasıyla 54,82±4,28 ay ve 40,72±6,47 aydır. Benzer şekilde RAS WT olan hastalarda primer tümör yerleşim yeri sol kolon ve sağ kolon hastalarda OS süresi sırasıyla 55,17±3,31 ay ve 47,12±5,75 olarak saptanmıştır. Her iki grupta da literatürdekine benzer şekilde primer tümör yerleşimi sağ kolonda olan hastalarda sağkalım süresi sol kolon yerleşimli tümörlere göre daha düşük olarak saptanmıştır(117).

KRAS mutasyonlu hastalarda kodonlara göre yapılan sağkalım analizleri istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilmemesine rağmen numerik olarak kodon12 mutant olanlar; kodon13 ve kodon61'de mutasyonu olanlara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Yokota ve arkadaşlarının yaptığı ileri evre metastatik KRK hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada KRAS kodon13 mutasyonu olan hastalar tezimizde olduğu gibi RAS WT olan hastalara göre daha kötü OS ile ilişkilendirilmiştir(128). KRAS mutasyonlu 74 hastanın incelendiği başka bir çalışmada Kodon 12 mutasyonu müsinöz tip kolorektal kanser ile ilişkilendirilirken, Kodon 13 mutasyonu daha ileri evre hastalık ve daha kötü OS ile ilişkilendirilmiştir(144).

6.SONUÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran metastatik KRK hastalarında RAS mutasyon durumuna göre retrospektif olarak değerlendirilmiş olup RAS mutasyonu ile OS ve PFS arasında ilişki bulanamamıştır. RAS WT grubun tanı anında metastatik olmadığı ve daha erken evrede oldukları saptanmıştır. RAS mutant hastalarda RAS WT gruba göre daha sık akciğer metastazı gözlenmiştir. Tümör belirteçleri karşılaştırıldığında CEA ve CA19-9'un RAS mutant hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. KRAS mutant hastalarda kodon mutasyonlarına göre değerlendirildiklerinde en sık mutasyon kodon12'de görülmüş olup bunu sırası ile kodon13 ve kodon61 takip etmiştir. Kodon12 mutant hastaların OS diğer kodonlarda mutasyon gelişen hastalara göre daha uzun saptanmıştır. Primer tümör yeri RAS mutant hastalarda daha çok sol kolonda saptanmış olup, sol kolon tümörlerinin OS süreleri sağ kolona göre daha uzun saptanmıştır.

Tüm bu bulgular göz önüne alındığında RAS mutasyon durumunun metastatik KRK hastalarında metastaz ve ileri evre açısından fikir verebileceği söylenebilmektedir. Sonuçlarımıza göre RAS mutasyonunun prognoz ve sağkalıma etkisi belirsizdir. Ancak çalışmamızın retrospektif planlanması, sadece metastatik hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve hasta sayısının görece az olması nedeniyle merkezimizde daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87–108.

2. Tauriello DVF, Calon A, Lonardo E, Batlle E. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. Mol Oncol. 2017 Jan;11(1):97–119.

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan 8;69(1):7–34.

4. Eddy DM. Screening for Colorectal Cancer. Ann Intern Med. 1990 Sep 1;113(5):373.

5. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? Ann Surg Oncol. 2007 Feb 14;14(2):766–70.

6. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. BMC Surg. 2010 Dec 27;10(1):27.

7. Rahbari NN, Schölch S, Bork U, Kahlert C, Schneider M, Rahbari M, et al. Prognostic value of circulating endothelial cells in metastatic colorectal cancer. Oncotarget. 2017 Jun 6;8(23):37491–501.

8. Weickhardt AJ, Williams DS, Lee CK, Chionh F, Simes J, Murone C, et al. Vascular endothelial growth factor D expression is a potential biomarker of bevacizumab benefit in colorectal cancer. Br J Cancer. 2015 Jun 30;113(1):37–45.

9. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2013 Jun 6;24(6):1207–22.

10. Emel Canbay DB. Colorectal cancer: are genetic and molecular biology researches reflected enough in the patient management? Turkish J Surg. 2013;24(6):1207–22.

11. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Sep;27(9):1423–31.

12. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, Lardon F, Vermorken JB. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. Oncologist. 2010;15(7):699–731.

13. Zoratto F, Rossi L, Verrico M, Papa A, Basso E, Zullo A, et al. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. Tumor Biol. 2014 Jul 28;35(7):6195–206.

14. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz J., Molitor J., et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer. 1999 Sep;35(9):1338–42.

15. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229–37.

16. Esquivel J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: survival outcomes and patient selection. J Gastrointest Oncol. 2016 Feb;7(1):72–8.

17. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2006–12.

18. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2004 Jun 1;22(11):2084–91.

19. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI)

Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nor. J Clin Oncol. 2007 May 1;25(13):1670–6.

20. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1023–34.

21. Stahler A, Heinemann V, Ricard I, von Einem JC, Giessen-Jung C, Westphalen CB, et al. Current treatment options in RAS mutant metastatic colorectal cancer patients: a meta-analysis of 14 randomized phase III trials. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Aug 19;146(8):2077–87.

22. Gil-Raga M, Jantus-Lewintre E, Gallach S, Giner-Bosch V, Frangi-Caregnato A, Safont-Aguilera MJ, et al. Molecular subtypes in early colorectal cancer associated with clinical features and patient prognosis. Clin Transl Oncol. 2018 Nov 25;20(11):1422–9.

23. Rebersek M, Mesti T, Boc M, Ocvirk J. Molecular biomarkers and histological parameters impact on survival and response to first- line systemic therapy of metastatic colorectal cancer patients. Radiol Oncol. 2019 Mar 3;53(1):85–95.

24. Saeed O, Lopez-Beltran A, Fisher KW, Scarpelli M, Montironi R, Cimadamore A, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. J Clin Pathol. 2019 Feb;72(2):135–9.

25. Afrăsânie V-A, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer – practical implications for the clinician. Radiol Oncol. 2019 Sep 24;53(3):265–74.

26. Price TJ, Tang M, Gibbs P, Haller DG, Peeters M, Arnold D, et al. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Oct 3;18(10):991–1006.

27. Arai H, Battaglin F, Wang J, Lo JH, Soni S, Zhang W, et al. Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. Cancer Treat Rev. 2019 Dec;81:101912.

28. Loupakis F, Antonuzzo L, Bachet J-B, Kuan F-C, Macarulla T, Pietrantonio F, et al. Practical considerations in the use of regorafenib in metastatic colorectal cancer. Ther Adv Med Oncol. 2020 Jan 31;12:175883592095686.

29. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 May 5;70(3):145–64.

30. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan 12;71(1):7–33.

31. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. Dis Colon Rectum. 1982 Sep;25(6):558–62.

32. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. Cancer. 1999 Apr 15;85(8):1670–6.

33. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. CA Cancer J Clin. 2009 Nov 1;59(6):366–78.

34. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyer J, et al. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. Mayo Clin Proc. 2014 Feb;89(2):216–24.

35. Cram P, Fendrick AM, Inadomi J, Cowen ME, Carpenter D, Vijan S. The Impact of a Celebrity Promotional Campaign on the Use of Colon Cancer Screening. Arch Intern Med. 2003 Jul 14;163(13):1601.

36. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJL, Nfonsam VN. Is It Time to Lower the Recommended Screening Age for Colorectal Cancer? J Am Coll Surg. 2011 Sep;213(3):352–61.

37. Read B, Sylla P. Aggressive Colorectal Cancer in the Young. Clin Colon Rectal Surg.

2020 Sep 3;33(05):298–304.

38. Singh KE, Taylor TH, Pan C-JG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. J Adolesc Young Adult Oncol. 2014 Dec;3(4):176–84.

39. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. J Natl Compr Cancer Netw. 2018 Aug 11;16(8):939–49.

40. Askling J, Dickman PW, Ekbom A, Karlén P, Broström O, Lapidus A, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology [Internet]. 2001 May;120(6):1356–62. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508501665193

41. Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck C-E, Hellers G, Persson P-G. Increased Risk of Cancer in Ulcerative Colitis: A Population-Based Cohort Study. Am J Gastroenterol. 1999 Apr;94(4):1047–52.

42. Jewel Samadder N, Valentine JF, Guthery S, Singh H, Bernstein CN, Wan Y, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Study in Utah. Dig Dis Sci. 2017 Aug 3;62(8):2126–32.

43. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and Colorectal Cancer Incidence in the Cohort of Swedish Men. Diabetes Care. 2005 Jul 1;28(7):1805–7.

44. Xue K, Li F-F, Chen Y-W, Zhou Y-H, He J. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Cancer Prev. 2017 Jan;26(1):94–105.

45. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. Br J Cancer. 2015 Feb 25;112(3):580–93.

46. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, et al. Lifetime and

baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2007 Nov 1;121(9):2065–72.

47. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A Pooled Analysis of Smoking and Colorectal Cancer: Timing of Exposure and Interactions with Environmental Factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):1974–85.

48. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2009 May 15;124(10):2406–15.

49. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. Guttmacher AE, Collins FS, editors. N Engl J Med. 2003 Mar 6;348(10):919–32.

50. Kanth P, Grimmett J, Champine M, Burt R, Samadder JN. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. Am J Gastroenterol. 2017 Oct;112(10):1509–25.

51. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5783–8.

52. Hendriks YMC, de Jong AE, Morreau H, Tops CMJ, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians. CA Cancer J Clin. 2006 Jul 1;56(4):213–25.

53. Quehenberger F. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. J Med Genet. 2005 Jun 1;42(6):491–6.

54. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial Adenomatous Polyposis. Am J Gastroenterol. 2006 Feb;101(2):385–98.

55. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 2004 Aug;127(2):444–51.

56. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. JAMA. 2018 May 15;319(19):2021.

57. Mouchli MA, Ouk L, Scheitel MR, Chaudhry AP, Felmlee-Devine D, Grill DE, et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2018 Feb 28;24(8):905–16.

58. Winawer S, Fletcher R, Miller L, Godlee F, Stolar M, Mulrow C, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology. 1997 Feb;112(2):594–642.

59. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. Clin Colon Rectal Surg. 2005 Aug;18(03):133–40.

60. Strum WB. Colorectal Adenomas. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1065–75.

61. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa À, Boadas J, Piñol V, Bessa X, et al. Postoperative Surveillance in Patients With Colorectal Cancer Who Have Undergone Curative Resection: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):386–93.

62. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. J Natl Compr Cancer Netw. 2019 Sep;17(9):1032–41.

63. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Cancer Netw. 2018 Apr 9;16(4):359–69.

64. T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. No Title. Kolor Kanser Tarama Programı Ulus Stand. 2017;

65. Yamamoto H, Miyake Y, Noura S, Ogawa M, Yasui M, Ikenaga M, et al. [Tumor markers for colorectal cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2001 Sep;28(9):1299–305.

66. Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. Sci Rep. 2018 Dec 9;8(1):2732.

67. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. Anticancer Res. 20(6D):5195–8.

68. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. Semin Oncol. 1991 Apr;18(2):99–110.

69. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. Am Surg. 1999 Mar;65(3):205–8.

70. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2000 Jun;43(6):759–67.

71. Grady WM, Carethers JM. Genomic and Epigenetic Instability in Colorectal Cancer Pathogenesis. Gastroenterology [Internet]. 2008 Oct;135(4):1079–99. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508508014510

72. Pino MS, Chung DC. The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. Gastroenterology. 2010 May;138(6):2059–72.

73. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. Science (80-). 2013 Mar 29;339(6127):1546–58.

74. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2002 May;38(7):867–71.

75. Hickman E. The role of p53 and pRB in apoptosis and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2002 Feb 1;12(1):60–6.

76. Worthley DL. Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer. World J Gastroenterol. 2007;13(28):3784.

77. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. Adv Anat Pathol. 2020 Jan;27(1):20–6.

78. Cox AD, Der CJ. Farnesyltransferase inhibitors and cancer treatment: targeting simply Ras? Biochim Biophys Acta - Rev Cancer. 1997 Aug;1333(1):F51–71.

79. Pruitt K, Der CJ. Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis. Cancer Lett. 2001 Aug;171(1):1–10.

80. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, et al. High Concordance of KRAS Status Between Primary Colorectal Tumors and Related Metastatic Sites: Implications for Clinical Practice. Oncologist. 2008 Dec 4;13(12):1270–5.

81. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, Iafrate AJ, Settleman J, Engelman JA. BRAF Gene Amplification Can Promote Acquired Resistance to MEK Inhibitors in Cancer Cells Harboring the BRAF V600E Mutation. Sci Signal. 2010 Nov 23;3(149):ra84–ra84.

82. Inamura K. Colorectal Cancers: An Update on Their Molecular Pathology. Cancers (Basel). 2018 Jan 20;10(1):26.

83. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma–carcinoma sequence. Br J Surg. 2002 Nov 5;89(7):845–60.

84. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. Gastroenterology. 2004 Feb;126(2):394–401.

85. IACOPETTA B, GRIEU F, AMANUEL B. Microsatellite instability in colorectal

cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2010 Dec;6(4):260–9.

86. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology. 2007 Jan;50(1):113–30.

87. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa J-PJ. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci. 1999 Jul 20;96(15):8681–6.

88. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer. 2000 May 15;88(10):2228–38.

89. Zhou F, Yu X, Liang P, Han Z, Cheng Z, Yu J, et al. Does primary tumor location impact the prognosis of colorectal liver metastases patients after microwave ablation? - Lessons from 10 years' experience. Oncotarget. 2017 Nov 21;8(59):100791–800.

90. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. Gastroenterology. 1997 Apr;112(4):1096–102.

91. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, et al. Less Than 12 Nodes in the Surgical Specimen After Total Mesorectal Excision Following Neoadjuvant Chemoradiation: It means more than you think! Ann Surg Oncol. 2013 Oct 30;20(11):3398–406.

92. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2479–516.

93. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim S-B, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2017 Jun 9;24(6):1626–34.

94. Hyngstrom JR, Hu C-Y, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol. 2012 Sep 4;19(9):2814–21.

95. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 Patients With Right- and Left-Sided Colon Cancer: Differences in Epidemiology, Perioperative Course, Histology, and Survival. Dis Colon Rectum. 2010 Jan;53(1):57–64.

96. Gallois C, Pernot S, Zaanan A, Taieb J. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter? Drugs. 2018 Jun 22;78(8):789–98.

97. De Divitiis C. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. World J Gastroenterol. 2014;20(41):15049.

98. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. Clin Colorectal Cancer. 2016 Mar;15(1):67–73.

99. Fessler E, Drost J, Hooff SR, Linnekamp JF, Wang X, Jansen M, et al. TGFβ signaling directs serrated adenomas to the mesenchymal colorectal cancer subtype. EMBO Mol Med. 2016 Jul 24;8(7):745–60.

100. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, et al. Somatic Profiling of the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway in Tumors from Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with Chemotherapy ± Cetuximab. Clin Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15):4104–13.

101. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2015 Jun 19;112(12):1888–94.

102. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2017 Oct;60(10):999–1017.

103. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. J Clin Oncol. 2007 Oct 10;25(29):4575–80.

104. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3109–16.

105. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15):1469–77.

106. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3733–40.

107. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovren JP, Fuchs CS. Relationship of Baseline Serum Bilirubin to Efficacy and Toxicity of Single-Agent Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2004 Apr 15;22(8):1439–46.

108. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet J-B, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN , BRAF , and EGFR Status in Determining Benefit From Cetuximab Therapy in Wild-Type KRAS Metastatic Colon Cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5924–30.

109. Duffy A, Rahma O, Greten TF. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the

epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: Results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Stu. Int J Cancer. 2013 Apr 1;132(7):1718–1718.

110. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. JAMA Oncol. 2017 Feb 1;3(2):194.

111. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol. 2017 Aug;28(8):1713–29.

112. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004 May;3(5):391–400.

113. Cao D-D, Xu H-L, Xu X-M, Ge W. The impact of primary tumor location on efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients with different Kras status: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Aug 8;8(32):53631–41.

114. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb 14;28(2):169–80.

115. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. JAMA. 2021 Feb 16;325(7):669.

116. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? Curr Probl Surg. 2018 Sep;55(9):330–79.

117. Tapia Rico G, Price T, Tebbutt N, Hardingham J, Lee C, Buizen L, et al. Right or Left Primary Site of Colorectal Cancer: Outcomes From the Molecular Analysis of the

AGITG MAX Trial. Clin Colorectal Cancer. 2019 Jun;18(2):141–8.

118. Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, Henne-Bruns D, Kornmann M, Lemke J. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. Diseases. 2021 Mar 17;9(1):21.

119. Stojkovic Lalosevic M, Stankovic S, Stojkovic M, Markovic V, Dimitrijevic I, Lalosevic J, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? Hell J Nucl Med. 20(1):41–5.

120. Zhai H, Huang J, Yang C, Fu Y, Yang B. Serum CEA and CA19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia. Clin Lab. 2018 Mar 1;64(3):351–6.

121. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2012 Oct 7;18(37):5171–80.

122. Shi R, Chen W, Yang B, Qu J, Cheng Y, Zhu Z, et al. Prediction of KRAS, NRAS and BRAF status in colorectal cancer patients with liver metastasis using a deep artificial neural network based on radiomics and semantic features. Am J Cancer Res. 2020;10(12):4513–26.

123. Modest DP, Stintzing S, Laubender RP, Neumann J, Jung A, Giessen C, et al. Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status. Anticancer Drugs. 2011 Oct;22(9):913–8.

124. Slattery ML, Anderson K, Curtin K, Ma K, Schaffer D, Edwards S, et al. Lifestyle factors and Ki-ras mutations in colon cancer tumors. Mutat Res. 2001 Nov 1;483(1–2):73–81.

125. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2009 Apr 15;6(2):201–5.

126. Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, Delicha E-M, Miltiadou K, Kosmas C, et al. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer.

World J Clin cases. 2020 Apr 26;8(8):1424–43.

127. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, Kelsh MA, Fryzek JP, Sangaré L, et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta□analysis. Cancer Med. 2020 Feb 19;9(3):1044–57.

128. Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2011 Mar 1;104(5):856–62.

129. Das S, Ciombor KK, Haraldsdottir S, Goldberg RM. Promising New Agents for Colorectal Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2018 Jun 11;19(6):29.

130. O´Connor JM, Sanchez Loria F, Ardiles V, Grondona J, Sanchez P, Andriani O, et al. Prognostic impact of K-RAS mutational status and primary tumor location in patients undergoing resection for colorectal cancer liver metastases: an update. Futur Oncol. 2019 Sep;15(27):3149–57.

131. Hou J, Zhang Y, Zhu Z. Gene heterogeneity in metastasis of colorectal cancer to the lung. Semin Cell Dev Biol. 2017 Apr;64:58–64.

132. Tie J, Lipton L, Desai J, Gibbs P, Jorissen RN, Christie M, et al. KRAS Mutation Is Associated with Lung Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):1122–30.

133. Kasi PM, Kamatham S, Shahjehan F, Li Z, Johnson PW, Merchea A, et al. BRAF-V600E and microsatellite instability prediction through CA-19-9/CEA ratio in patients with colorectal cancer. J Gastrointest Oncol. 2020 Apr;11(2):236–41.

134. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF Mutations in Advanced Colorectal Cancer Are Associated With Poor Prognosis but Do Not Preclude Benefit From Oxaliplatin or Irinotecan: Results From the MRC FOCUS Trial. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5931–7.

135. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, 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 May 20;29(15):2011–9.

136. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer. JAMA Oncol. 2020 Mar 12;6(3):e194489.

137. Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, Arnold D. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer – Beyond first and second line combination therapies. Cancer Treat Rev. 2017 Sep;59:54–60.

138. Akman T, Oztop I, Baskin Y, Unek I, Demir N, Ellidokuz H, et al. The association of clinicopathological features and survival in colorectal cancer patients with kras mutation status. J Cancer Res Ther. 2016;12(1):96.

139. Baskin Y, Dagdeviren YK, Calibasi G, Canda AE, Sarioglu S, Ellidokuz H, et al. KRAS mutation profile differences between rectosigmoid localized adenocarcinomas and colon adenocarcinomas. J Gastrointest Oncol. 2014 Aug;5(4):265–9.

140. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic Role of KRAS and BRAF in Stage II and III Resected Colon Cancer: Results of the Translational Study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):466–74.

141. Wan X-B, Wang A-Q, Cao J, Dong Z-C, Li N, Yang S, et al. Relationships among KRAS mutation status, expression of RAS pathway signaling molecules, and clinicopathological features and prognosis of patients with colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2019 Feb 21;25(7):808–23.

142. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2014 Sep;15(10):1065–75. Available from:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514703304

143. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. Eur J Cancer. 2017 Jul;79:50–60.

144. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I, Tubiolo C, Grassi N, Latteri MA, et al. Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. Ann Oncol. 2002 Sep;13(9):1438–46.

8.DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İncirаltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5964-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**RAS Mutant Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen Tıbbi Onkoloji B.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/01-07	Tarih:04.01.2021
	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen'in sorumlusu olduğu **"RAS Mutant Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E☐	H☒
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E☐	H☒
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E☐	H☒
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E☐	H☒
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E☐	H☒
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E☐	H☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E☐	H☒
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E☐	H☒
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E☐	H☒
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E☐	H☒
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E☐	H☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E☐	H☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E☐	H☒
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E☐	H☒
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E☐	H☒