

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOLOREKTAL KANSERLERDE KRAS-NRAS
MUTASYONLARININ TESPİTİ VE ANTI-EGFR TEDAVİ İLE
İLİŞKİSİ**

Eda GÜZDOLU

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı İçin Öngördüğü

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ

2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOLOREKTAL KANSERLERDE KRAS-NRAS
MUTASYONLARININ TESPİTİ VE ANTI-EGFR TEDAVİ İLE
İLİŞKİSİ**

Eda GÜZDOLU

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı İçin Öngördüğü

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Seda EREN KESKİN

KOCAELİ

2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

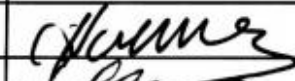


Tez adı: Kolorektal Kanserlerde KRAS-NRAS Mutasyonlarının Tespiti ve Anti-EGFR Tedavi İle İlişkisi

Tez yazarı: Eda Güzdolu

Tez savunma tarihi: 28.06.2018

Tez danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Seda Eren Keskin

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI TEZİ olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN	Eda Güzdolu	
ÜYE (DANIŞMAN)	Seda Eren Keskin	
ÜYE	Naci Çine	
ÜYE		

Onay

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2018

Prof. Dr. Sema Aşkın Keçeli

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRGESİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir İntihal Programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

30/05/2018

Eda Güzdolu



ÖZET

Kolorektal Kanserlerde KRAS-NRAS Mutasyonlarının Tespiti ve Anti-EGFR Tedavi İle İlişkisi

Amaç: Metastatik kolorektal kanser tedavisinde cerrahi müdahalenin yeterli olmadığı vakalarda EGFR monoklonal antikoru kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır. EGF birçok tümörde karsinojenik etkisi kanıtlanmış olan bir büyüme faktörüdür ve fizyolojik olmayan aktivasyonu kanser oluşumuna yol açar. RAS genleri EGFR'nin indüklendiği RAS-MAPK yolağının bir üyesidir. Kolorektal kanserde KRAS mutasyonu görülme sıklığı %30-50, NRAS mutasyonu görülme sıklığı ise %2-3'tür. RAS geninde mutasyona sahip kanserlerde EGFR'yi hedefleyen tedaviye yanıt alınamamaktadır. Çalışmamızda metastatik kolorektal kanser vakalarında RAS geni mutasyon sıklığını ve mutasyon taşıma/taşıyama durumunun tedavinin seyri ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem: 2014-2017 yılları arasında metastatik kolorektal kanser tanısı alan 100 vakanın KRAS-NRAS mutasyon durumları ve tedavi süreçleri retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Kolorektal kanserin erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü bilgisine uyumlu olarak %67 erkek, %33 kadın oranında hasta saptandı. KRAS mutasyonu %48 oranında, %1,92 oranında ise NRAS mutasyonu saptandı. Mutasyon taşıma durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Klinik bulgularda mutasyon varlığında tedavi seyrinin değiştirildiği, anti-EGFR tedaviye yanıt alınmadığı ve tümör beslenmesini hedef alan ajanların (VEGF monoklonal antikoru bevasizumab) tedaviye katıldığı gözlemlendi. Mutasyon varlığından prognozun kötü etkilendiği sağkalımın mutasyon taşımayan vakalarda daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Saptanan mutasyon oranları, tedavi rejimi belirlenmeden önce RAS gen taraması yapılmasının büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir. Buna karşın KRAS/NRAS mutasyonu taşımayan hastalarda anti-EGFR tedaviye cevabın %30'larda olması yeni tedavi rejimlerinin araştırılması gerektiğini göstermektedir. Mutasyon varlığında tedavide tümör beslenmesini hedefleyen kemoterapötik ajanların kullanılmasının sağkalımı arttırdığı görülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, KRAS'ın, metastatik kolorektal kanserin tedavi başarısında ve hastaların sağkalımında önemli bir yere sahip olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, RAS onkogeni, Anti-EGFR Tedavi

ABSTRACT

Detection of KRAS-NRAS Mutations in Colorectal Cancer and Relation to Anti-EGFR Treatment

Objective: EGFR monoclonal antibodies are used as chemotherapeutic agents when surgical intervention is not sufficient in the treatment of metastatic colorectal cancer. EGF is a growth factor that has proven to be a carcinogenic effect in many tumors, and non-physiological activation leads to cancer. RAS gene is a member of the RAS-MAPK pathway that EGFR is induced to. The incidence of KRAS mutation in colorectal cancer is 30-50%, and the incidence of NRAS mutation is 2-3%. Cancers with mutation in the RAS gene are unable to receive treatment response targeting EGFR. We aimed to determine the frequency of RAS mutation in metastatic colorectal cancer cases and the relationship of the mutation carrying/not carrying status with the course of the treatment.

Method: KRAS-NRAS mutation status and treatment processes of 100 patients diagnosed with metastatic colorectal cancer between 2014 and 2017 were retrospectively screened.

Results: According to the knowledge that colorectal cancer was seen more frequently in males than in females, 67% male and 33% female patients were detected. 48% KRAS and 1.92% NRAS mutation were detected. There was no significant relationship between mutation carrying status and gender. Clinical findings showed that if there is a mutation anti-EGFR treatment response was not available and the use of agents (VEGF monoclonal antibody-bevacizumab) targeting the feeding of the tumor in the treatment. It was found that the mutation affected prognosis poorly and survival was higher in patients without mutations.

Conclusions: The rates of mutations detected indicate that the RAS gene screening is a major pre-requisite before determining the treatment regimen. However, in patients without KRAS / NRAS mutation, anti-EGFR treatment suggests that new treatment regimens should be investigated in 30% of the response. The use of chemotherapeutic agents targeting tumor nursing in the presence of mutation appears to increase survival.

Our study has proven that KRAS is a gene that has vital importance for metastatic colorectal cancer cases.

Key Words: Metastatic colorectal cancer, RAS onkogene, Anti-EGFR treatment

TEŞEKKÜRLER

Çalışmalarına imkan sağlayan Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Hakan SAVLI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle bana kattıkları için değerli hocam Doç. Dr. Naci ÇİNE'ye,

Tezime önderlik eden danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Seda Eren KESKİN'e,

Hastalara ait klinik bilgilerin temininde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Devrim Çabuk'a,

Yardımlarını esirgemeyen başta Nilüfer Sertdemir ve Gülhan Demir olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman arkamda olup bana cesaret veren aileme ve Buğrahan Asil'e sonsuz teşekkür ederim. O güzel kalplerinizle yolumu aydınlattınız.

Ve canım babam, her şey senin için.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZİMLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi	2
2.1.1. Kolon	2
2.1.2. Rektum	3
2.2. Histoloji	4
2.2.1. Kolonik Mukoza	4
2.2.2. Submukoza	5
2.2.3. Muskularis Propria	5
2.2.4. Seroza	5
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Etiyoloji	6
2.4.1. Çevresel Faktörler	6
2.4.2. Genetik Faktörler	7
2.5. Kolorektal Kanser Oluşumu ve Genetiği	8
2.5.1. Ailesel Polipozis Koli	11
2.5.2. Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri Sendromu	12
2.6. RAS Onkogeni	13
2.7. Kolorektal Kanser Evrelemesi	16
2.8. Tedavi	18
3. AMAÇ	21

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
5. BULGULAR	23
6. TARTIŞMA	29
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR DİZİNİ	34
ÖZGEÇMİŞ	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

% :Yüzde

β : Beta

(+) : Pozitif

(-) : Negatif

KRAS: Kirsten Rat Sarkoma Virüsü

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

RAS: Rat Sarkoma Virüsü

MAPK: Mitogen-activated protein kinase

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

KRK: Kolorektal Kanser

WHO: World Health Organization

HNPCC: Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri Sendromu

FAP: Ailesel Polipozis Koli

APC: Adenomatöz polipozis koli

MYH: MutY holomog

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

P53: Protein 53

G: Guanin

C: Sitozin

GTP: Guanozin trifosfat

GDP: Guanozin difosfat

GAP: GTPase activating proteins

GEF: Guanine nucleotide exchange factors

BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

HRAS: Harvey Rat Sarkoma Virüsü

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

5-FU: 5-flurourasil

FOLFOX: Oksaliptatin, infüzyonel florourasil, lökovorin

FOLFİRİ: İrinotekan, infüzyonel florourasil, lökovorin

DNA: Deoksiribonükleik asit



ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. Kolon Anatomisi

Çizim 2.2. Kolorektal Kanser Oluşumu

Çizim 2.3. Kolorektal kanserde kromozomal instabilite mekanizması

Çizim 2.4. RAS ailesi G-Proteinlerinin İşlevsel Döngüleri

Çizim 2.5. Bir proto-onkogenin onkogen durumuna gelmesi

Çizim 2.6. KRAS geni kromozomal lokalizasyonu

Çizim 2.7. Kolorektal Kanser Evrelemesi



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Kolorektal kansere yatkınlık oluşturan hastalıklar ve sorumlu genleri

Çizelge 2.2. Dukes Sınıflandırması

Çizelge 2.3.Astler ve Coller Modifikasyonu

Çizelge 2.4.TNM Evrelemesi

Çizelge 4.1. Demografik özelliklere göre olguların dağılımı

Çizelge 4.2. KRAS ve NRAS mutasyon dağılımı

Çizelge 4.3. Yaş aralıklarına göre KRAS mutasyonu pozitif/negatif durumu

Çizelge 4.4. KRAS Mutasyonunun Cinsiyete Göre Dağılımı

Çizelge 4.5. Baz değişimine göre KRAS mutasyon dağılımı

Çizelge 4.6. Tümör Lokalizasyonuna göre KRAS mutasyon durumu.

Çizelge 4.7. Kansere Yayılımına Göre KRAS mutasyon durumu

Çizelge 4.8. Mutasyon dağılımına göre ortalama sağ kalım süresi

1. GİRİŞ

Çeşitli kanser türleri arasında Kolorektal Kanser (KRK), kalın bağırsağın en uzun bölümü olan kolon dokusunda ya da kalın bağırsağın son bölümü olan rektum dokusunda meydana gelmektedir.

Hücreye büyüme avantajı sağlayan mutasyonların artarak birikmesi sonucunda oluşan multifaktöriyel genetik bir hastalıktır. KRK oluşumunda genetik, hormonal değişimler, yaş, diyet, çevresel etmenler, alkol kullanımı, kilo ve fiziksel aktivite etkin rol oynamaktadır.

Tüm dünyada yaygın bir kanser çeşidi olup insidansı gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünya çapında erkeklerde ölüme sebep olan en yaygın 5 kanser çeşidi arasında 4. sırada iken, kadınlarda 3. Sıradadır.

Günümüzde asıl olarak cerrahi müdahale ile tedavi edilmekle birlikte çeşitli kemoterapetik ajanlar da tedavide kullanılmaktadır. EGFR'nin birçok tümörde karsinogenetik etkisi kanıtlanmış olup, fizyolojik olmayan aktivasyonu kontrolsüz hücre bölünmesi ve sonunda tümör oluşumu ile tümör göçü, apoptoza direnç ve anjiogenez ile sonuçlanmaktadır.

RAS genleri EGFR'nün indüklendiği RAS-MAPK yolağının üyesidir. RAS geninde mutasyon oluşumu kanser gelişiminin erken evrelerinde yer alır. RAS genlerinde aktivasyona sebep olan bu mutasyonlar tüm kanserlerin %30'unu oluşturmaktadır. Kolorektal kanser vakaları incelendiğinde tümörlerin %30-60'ında KRAS mutasyonu, %2-3'ünde NRAS mutasyonları izlenmektedir.

RAS geninde mutasyona sahip kanserlerde EGFR'yi hedefleyen tedaviye yanıt alınmadığı bilinmektedir. Bu nedenle tedavi belirlenmeden önce RAS geni mutasyon taraması yapılması tedavinin gidişatı açısından büyük önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

2.1.1. Kolon

Gastrointestinal sistemin önemli bir parçası olan kolon, ileoçekal valvden başlayarak rektosigmoid köşeye kadar uzanır. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolondan oluşan yapı burada rektum ile birleşir. Yaklaşık olarak 150 cm uzunluğunda olup ters “U” şeklindedir.

Kolon, ince bağırsağa, madde geçişini kontrol eden kas yapısında bir kapakçığın (sfinkter) yer aldığı T-şeklinde bir bağlantı ile birleşir. Bu T'nin bir kolu, çekum adı verilen kesedir. İleumun çekum ile bağlandığı yerde ileoçekal valv bulunur. İnce bağırsağın çekum içine girmesi ile oluşan yarım ay şeklindeki iki yapıdan meydana gelen valvin görevi ileum içeriğinin kolona hızlı geçmesi ve kolon içeriğinin ileuma geri dönmesinin engellenmesidir.

Çekum yaklaşık 4-8 cm uzunluğunda ve 7-8 cm çapında olmakla birlikte kolonun en geniş kısmıdır. Kolon çekumdan sigmoid kolona doğru progresif olarak daralır. Bu nedenle çekum tümörleri büyük boyutlarda semptomatik iken, sigmoid kolon tümörleri küçük boyutlarda bile semptomatiktir. Çekum %95 oranında intraperitonealdir. Arka kısımda musculus iliakus ve musculus psoas major ile komşudur.

Çekum, parmak şeklinde appendiks denen bir uzantı taşımaktadır. Appendiks, çekumun alt iç duvarında tenia kolilerin birleşim yerinde bulunur. Ortalama 9 cm uzunluğunda olup kör sonlanan tübüler bir yapıdır.

Ortalama 15-20 cm uzunluğunda olan çıkan kolon çekumdan başlayarak karaciğer sağ lobunun alt yüzeyine kadar çıkar. Burada hepatik fleksurayı oluşturur. Hepatik fleksura transvers kolon ile bağlanır. Aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğik bir şekilde ilerleyen doğrultusu vardır. Çıkan kolon peritoneal konumlu olup ön ve yan tarafları periton ile kaplıdır. Toldt fasyası ile karın arka duvarına tutunur ve tutunmanın olduğu bu noktaya Toldt çizgisi denir.

Transvers Kolon yaklaşık 40-50 cm uzunluğunda olup kolonun en uzun kısmıdır. Hepatik fleksuradan başlar ve dalak alt kısmında aşağıya doğru kıvrılarak splenik

fleksurayı oluşturur. Transvers mezokolom ile karın arka duvarına tutunur. Transvers kolonun tamamı periton ile kaplı olup intraperitoneal konumludur.

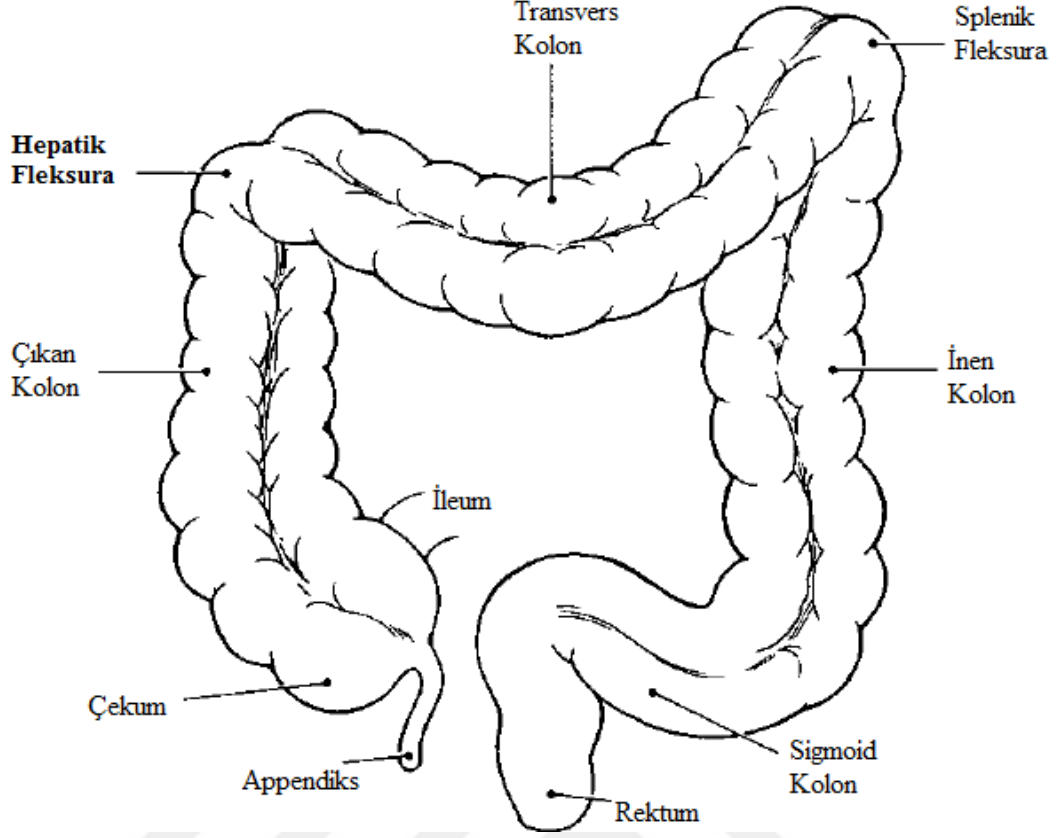
Splenik fleksuradan başlayarak pelvis girişine kadar uzanan inen kolon ortalama 25cm uzunluğunda olup kolonun en dar lümen ve en kalın kas tabasına sahip bölümüdür. Retroperitoneal olup ön ve arka yüzeyleri periton ile kaplıdır.

Sigmoid kolon, değişken olmakla birlikte yaklaşık 40 cm olup inen kolonun pelvise doğru kıvrılmasıyla başlar ve rektumda sonlanır. Tamamen periton ile örtülüdür. Üreter, iliak arter, mesane, kadınlarda uterus, sakral pleksus ile komşuluğu vardır.

2.1.2. Rektum

Kalın bağırsağın son kısmı olan rektum, 3. sakral vertebra hizasından başlayarak anüs ile sonlanır. Kolon ile bağlantı yeri olan rektosigmoid bileşkede intraperitoneal konumludur. Ortalama 12-15 cm uzunluğundadır. Kolonun bölümlerinden farklı olarak appendices epiploika, mezenter, tenia coli ve haustraları yoktur.

Rektum 1/3 üst, 1/3 orta ve 1/3 alt olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Geniş olan alt kısmına ampulla adı verilir. 1/3 üst kısmı anterior ve lateralden peritonla kaplıdır. 1/3 orta kısmında ise sadece anteriorda periton bulunur. 1/3 alt kısımda peritoneal refleksiyonun altındadır.



Çizim 2.1. Kolon Anatomisi. (Levine ve Haggitt,1989. Erişim:07.05.2018)

2.2. HİSTOLOJİ

Kolon başlıca mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur.

2.2.1. Kolonik Mukoza

Yüzey epiteli, kripta, lamina propria ve müskularis mukozadan oluşmaktadır. Bu bölümde villus bulunmaz.

Yüzey epiteli, lümen ve kripleri döşeyen tek katlı kolumnar veya küboidal epitelden oluşmaktadır. Çok sayıda absorbtif ve goblet hücresi ve az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Epitelyal hücreler arasında T-Lenfositleri bulunur. Absorbif ve Goblet hücreleri bazal membran üzerine yerleşmiştir ve yüzeye doğru polarizasyon göstermektedirler. Absorbif hücreler, su ve elektrolitleri absorbe ederken, goblet hücreleri ise müköz granüllerin sentezi, depolanması ve salınımından sorumludur. Absorbif hücre yüzeyleri mikrovillus yapılarıyla örtülü olup sitoplazmaları eozinofilik yapıdadır ve müsün içermezler. Üiform oval şekilli, bazal yerleşimli, kolumnar yapının uzun eksenine paralel

dizilimli nukleusları ve genellikle belirgin nukleole sahiptirler. Goblet hücreleri, kadeh şekilli hücrelerdir. Işık mikroskobu altında müsin boyama ile incelendiğinde granülleri belirgin olarak izlenebilir. Bazal yerleşimli nukleusa sahiptirler.

Kripta hücreleri, sitoplazmalarında müköz granüller bulunan basit kolumnar epitelle döşeli hücrelerdir. Kriptlerde absorbtif ve goblet hücreleri ile birlikte immatür ve andiferansiye hücreler, endokrin ve Paneth hücreleri de bulunmaktadır.

Yüzey epitel ile muskularis mukoza arasında kalan Lamina propria gevşek bağ doku, sinir uçları ve immün sistem hücrelerinden oluşur. İntestinal içerikten sızan zararlılara karşı lokal immün cevap oluşturmaktan sorumludur. Başlıca hücre tipleri lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, az sayıdaki eozinofil, mast hücresi ve nötrofillerdir. Fibroblastlar tüm lamina propria boyunca izole hücreler olarak ya da perikriptal fibroblastlar olarak bulunurken lenfatikler ise sadece alt 1/3'lük kısım ile sınırlıdır.

Muskularis mukoza, ince bir kas tabakasıdır. Kolon uzun eksenine paralel dizilime sahip olmasının yanında lamina proprianın üst kısımlarına kadar yaptığı demetler halindeki uzanımlarla sindirimi kolaylaştıran mukozam hareketliliğini sağlar.

2.2.2. Submukoza

Lamina propria hücresel elemanlarına ek olarak nöral pleksuslar içerir. Bunlar lamina propriaya yakın Meissner pleksusu ve muskularis mukoza iç yüzeyine yakın Henle pleksusudur. Submukoza, damar yapıları bakımından oldukça zengindir.

2.2.3. Muskularis propria

İçte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki kas tabakasından oluşmaktadır. Bu iki tabaka arasında Auerbach pleksusu bulunmaktadır.

2.2.4. Seroza

Mezotelyal hücre döşeli periton olup kolon dış yüzeyidir. Fibroelastik dokudan oluşur. Kolonun çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolon bölümlerini tamamen sarmaktadır. (intraperitoneal) İnen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ve anal kanal peritonun arkasında kalmaktadır. (retroperitoneal)

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada yaygın bir kanser çeşidi olan KRK insidansı gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir. Ancak geçmiş yıllarda düşük risk grubunda kabul edilen ülkelerde de insidansında artış mevcuttur. Göçmenlerde görülme oranının adapte oldukları topluma yaklaşmakta olduğu görülmektedir. Bu da KRK gelişiminde diyet, yaşam tarzı ve diğer çevresel faktörlerin etiyojoloji üzerindeki etkisini göstermektedir

Sıklıkla ileri yaşlarda gelişen KRK, 50 yaş ve üstünde artmakta ve en yüksek orana 60-79 yaş aralığında ulaşmaktadır.

WHO verilerine göre, erkeklerde ölüme sebep olan en yaygın 5 kanser çeşidi arasında KRK sıklık durumuna göre 4. sırada iken, kadınlarda 3. sıradadır. 2015 yılında dünya çapında gerçekleşen 8.8 milyon kanser sebepli ölümün 774.000'ini KRK oluşturmaktadır. Bu değerlere göre kanser ölümlerinin en yaygın sebepleri arasında KRK 3. sırada yer almaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Ülkemizde tüm yaş grupları için erkeklerde görülme sıklığı %9.3, kadınlarda görülme sıklığı %8'dir.

WHO Türkiye verilerine göre, 2014 yılında erkeklerde kanser sebepli 58,400 ölümün %7'sini KRK oluşturmaktadır. Kadınlarda bu oran 32,500 kanser sebepli ölümün %9,1'ini oluşturmaktadır. Türkiye'de KRK sebepli ölüm oranı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir.

2.4. ETİYOLOJİ

Kolorektal kanser gelişiminde birçok etiyojolojik faktör rol oynamaktadır (Haggar ve diğ. 2009)

2.4.1. Çevresel Faktörler

Kolorektal kanser gelişim oranı coğrafik bölgeler ve etnik topluluklar arasında fark göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde insidansı her geçen yıl artmakla birlikte Asya ve Afrika ülkelerinde daha azdır.

Hayvansal yağ bakımından zengin, yüksek kalorili besin tüketimi ve sedanter yaşam tarzı kolorektal kanser insidansını arttırmaktadır (Cross ve diğ. 2010). Hatalı beslenmeye bağlı olarak kolon mukoza epitel hücrelerinde rejenerasyon direnci artarken mukus kalitesi

azalmaktadır. Bunun sonucunda kolon epitel membranında yağ asidi oranı artmaktadır. Yağ alımı karaciğerin kolesterol ve safra asidi sentezini artırır. Bu bileşikler kolon bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine, kolesterol ve toksit metabolitlere çevrilir. Safra ve serbest yağ asitleri kolon mukozasında ciddi hasarlara yol açmakla birlikte epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesini artırır. Buna karşılık C vitamini, tokoferol ve selenyum bağırsak epitelini fekapentan mutajeninden ve karsinojenik hasardan korur. E ve C vitaminleri rektal adenomun tekrar etmesini azaltır. Detoksifiye enzim içeren sarımsak, tümör çoğalmasına engel olmaktadır.

Yapılan Epidemiyolojik çalışmalar sebze ve meyve tüketiminin kolorektal kanser riskini azalttığını göstermektedir. Yüksek miktarda alkol alımı ve sigara kullanımı kolorektal kanser riskini arttırmaktadır.

Kalsiyum ve D vitamininin birlikte etki gösterdiği ve adenom rekürrens riskini azalttığı bilinmektedir. Kalsiyumun sekonder safra asitlerini ve yağ asitlerini bağlayarak kanser oluşumu riskini azalttığı düşünülmektedir (Garland ve diğ. 1985).

2.4.2. Genetik Faktörler

Kolorektal kanser gelişiminde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Kolorektal kanser vakalarının büyük çoğunluğunda hastalık bir seri somatik mutasyon sonucunda gelişir. Malign tümör formu zaten var olan benign tümörlerden gelişmektedir. Gelişim birçok prekanseröz aşama sonucunda olmaktadır.

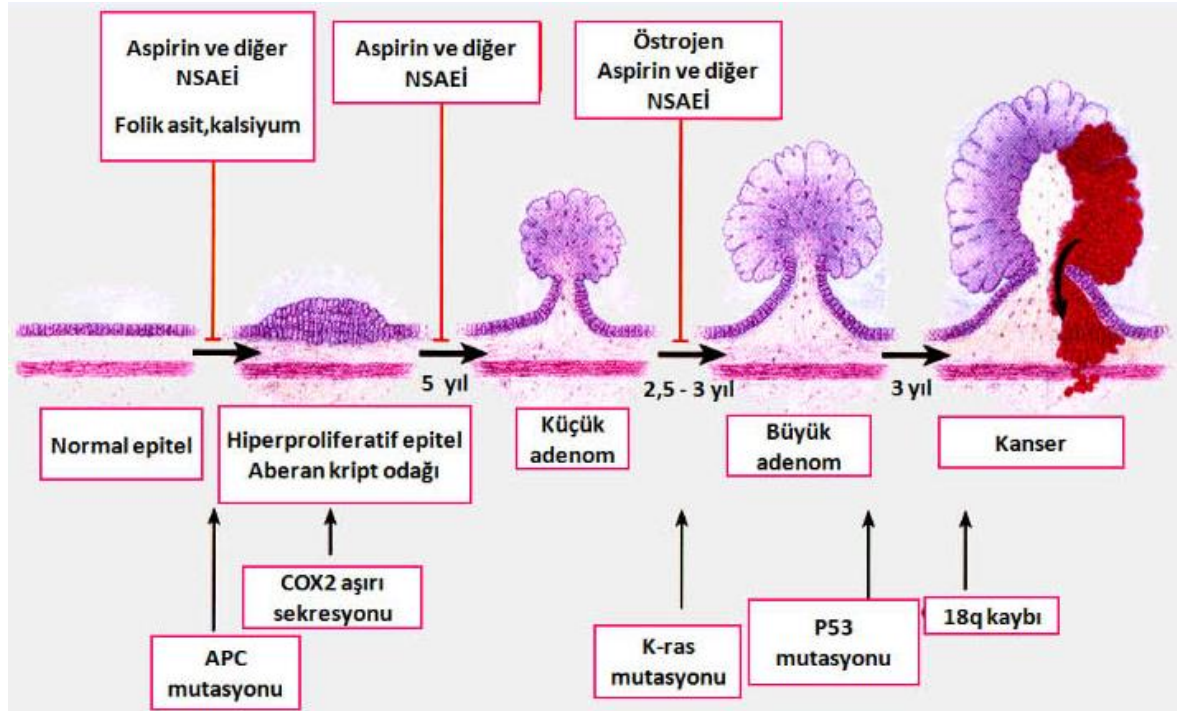
Otozomal dominant geçişli genetik hastalıklar kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Riski arttıran başlıca hastalıklar ve sorumlu genleri Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Kolorektal kansere yatkınlık oluşturan hastalıklar ve sorumlu genleri (Arnold CN ve diğerleri, 2005).

Hastalık	Sorumlu Gen
FAP	APC – MYH
HNPCC	hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1, PMS2, hMLH3,EXO1
Peutz Jeghers Sendromu	STK11
Juvenil polipozis	SMAD4/MADH4
Cowden	PTEN/MMAC1
Bloom Sendromu	Blm
Li-Fraumeni Sendromu	P53

2.5. KOLOREKTAL KANSER OLUŞUMU VE GENETİĞİ

Kolorektal kanser, hücreye devamlı olarak büyüme ve apoptozdan kaçma avantajı sağlayan mutasyonların birikimi sonucunda somatik hücrelerde meydana gelen multifaktöriyel genetik bir hastalıktır. Kolorektal kanser oluşumu Çizim 2.2.'de gösterilmiştir.



Çizim 2.2. Kolorektal kanser oluşumu.

Kolorektal kanser gelişimi çok aşamalıdır ve üç farklı moleküler mekanizma ile gelişebilir.

-Kromozomal instabilite

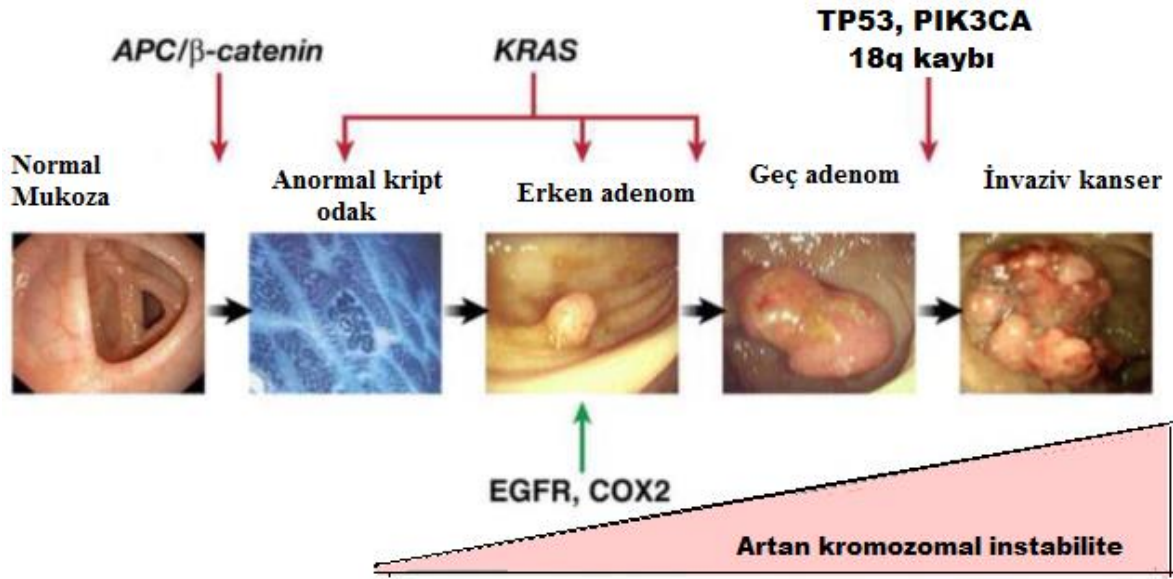
-Mikrosatellit instabilite

-CpG adaları metilasyonu.

Kolorektal kanser oluşumunda baskın mekanizma kromozomal instabilitedir. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Genomun birçok bölgesinde allel kayıpları ve kazanımları ile karakterize olan bu mekanizmada genetik değişiklikler sonucunda tümör süpressör genler inaktif hale geçer.

Genetik değişiklikler başlıca kromozom 5q (APC gen lokalizasyonu), kromozom 17q (p53 gen lokalizasyonu), kromozom 18q (DCC ve Smad2-Smad 4 genleri lokalizasyonu) ve kromozom 8q'da gerçekleşir. Kromozomal instabilite, bu genetik değişikliklerin diploid nükleusu değiştirmesi sonucunda oluşmaktadır.

Allel kaybının %20'den fazla olması beraberinde yüksek mortalite oranını da getirmektedir. Kromozomal instabilite kolorektal kanser vakalarında önemli bir prognostik göstergedir. Kolorektal kanserde kromozomal instabilite mekanizması Çizim 2.2.'de verilmiştir.



Çizim 2.3. Kolorektal kanserde kromozomal instabilite mekanizması.

Mikrosatellit instabilite, kolorektal kanser gelişiminde önemli bir başka mekanizmadır. Mikrosatellitler, genom boyunca ve esas olarak kodlayıcı olmayan segmentlerde bulunan, tekrarlayan DNA bazlarının kısa segmentleridir. Tekrarlayan doğaları nedeniyle, DNA replikasyonu sırasında kopyalanan 100.000 baz çiftinde 1 oranında insersiyon ve delesyon mutasyonu eğilimindedirler. Bu hataların büyük çoğunluğu (%99) DNA polimeraz enzimlerinin hata-okuma (proofreading) aktiviteleri ile düzeltilir. Bu mekanizma tarafından atlanan hataların bir kısmı ise yanlış-eşleşme onarım (mismatch repair) mekanizması tarafından tespit edilerek düzeltilir. Ancak bu mekanizmada meydana gelen bir işlev bozukluğu hataların birikmesine ve mikrosatellit instabiliteye yol açar (Banerjea ve diğ. 2005). Kısacası MSI, DNA onarım genlerinin inaktivasyonu sonucunda meydana gelmektedir. HNPCC’de germline/somatik mutasyon, sporadik kolorektal kanserlerde ise promotör metilasyonu sonucunda oluşup, HNPCC’lerin %90’ını, sporadik kolorektal kanserlerin ise %10-20sini oluşturmaktadır. MSI, HNPCC’de temel kanser oluşum mekanizmasıdır.

CpG adaları metilasyonu ise, tümör süpressör genin promotör bölgesinin transkripsiyonel olarak susturulması ile karakterizedir. Kolorektal karsinomlu vakaların kolon mukozası ile premalign adenomlar karşılaştırıldığında CpG adalarında APC gen promotör bölgesinin ağır metile olduğu bulunmuştur (Haydon ve Jass, 2002).

Kolorektal kanser oluşum şekline göre üç tipte gözlenir;

-Rastlantısal (Sporadik) Kolorektal kanser; Tüm KRK'lerin yaklaşık %70'ini oluşturur.

-Ailesel Kolorektal kanser; Ailede KRK yaygındır ancak tanımlanmış genetik bir bozukluk yoktur. Tüm KRK'lerin yaklaşık %25'ini oluşturur.

-Hereditör (Kalıtsal) Kolorektal kanser; Tanımlanmış bir gen mutasyonu ve ailesel öykü bulunur. Tüm KRK'lerin %5'ini oluşturur. En yaygın olanları Ailesel polipozis koli (FAP) ve Hereditör nonpolipozis kolon kanseri sendromu (HNPCC)'dir (Penegar ve diğerleri 2007).

2.5.1. Ailesel polipozis koli (FAP): Tüm kolonda çok sayıda adenomatöz polip gelişimi ile karakteristiktir. Tüm KRK vakalarının yaklaşık %1'lik kısmını oluşturmaktadır. Kolonda çoğu tubuler adenom diğerleri tubulovillöz ve villöz adenom karakterinde 100'den fazla polip bulunur. FAP ile birlikte izlenen kolorektal kanser mekanizması şu şekildedir;

APC, 5q21'de lokalize tümör baskılayıcı bir genidir. Hücre döngüsünün ilerlemesinde ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda rol oynayarak, kromozomal instabiliteyi destekler (Galiatsatos ve Foulkes 2006). APC ilk olarak FAP sendromunda mutasyona uğramış gen olarak tanımlanmıştır. FAP tanılı vakaların %80-90'ında APC mutasyonu izlenmektedir. Gene ait mutant bir allel etkilenmiş bir ebeveynden aktarılır. Diğer allelde kazanılmış bir somatik mutasyonun ortaya çıkması kanser gelişimine sebep olur. Ancak vakaların 1/3'ünde ailesel öykü yoktur ve hastalık spontan mutasyon ile temsil edilir. APC, Wnt yolağını kontrol eden bir genidir. Wnt yolağı uyarıldığında hücre proliferasyonu artar. Wnt proteinleri Wnt reseptörlerine bağlanırlar ve APC-AxinGSK kompleksini inaktive edecek proteinleri devreye sokarlar. APC-AxinGSK kompleksi, β - katenin proteinini fosforilleyerek ubiquinizasyonla yıkımına yol açar. Dolayısıyla hücrede β - katenin miktarının azalması Wnt yolağının inaktif, artması aktif hal alması anlamına gelmektedir. β - katenin nükleusta transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. C-Myc geni gibi çeşitli genlerin aktif okunmasına dolayısıyla hücre çoğalmasının indüklenmesine yol açar. APC'de her iki allelde mutasyon sonucu Wnt yolağı üzerindeki kontrol mekanizması ortadan kalkar ve yolak sürekli açık halde kalır. Hücre bölünmesi kontrolsüz bir hal alır. Tüm bunlar sonucunda erken adenom aşamasına geçilmiş olur. Bunu takip eden RAS onkogeninde oluşan mutasyon hastalığı bir ileri aşamaya taşır. Kras mutasyonları sıklıkla rastlanırken, Nras mutasyonları nadirdir. Ras ve APC mutasyonu üstüste binince polip giderek

büyüyerek intermediate adenom aşamasına ulaşır. Bu aşamayı takiben 18. Kromozomun uzun kolunda kayıplar gerçekleşir. Erken ve intermediate adenomlarda 18q'da kayıplar %10 iken geç adenom ve adenokarsinomlarda kayıp oranı %50'lere yükselir.

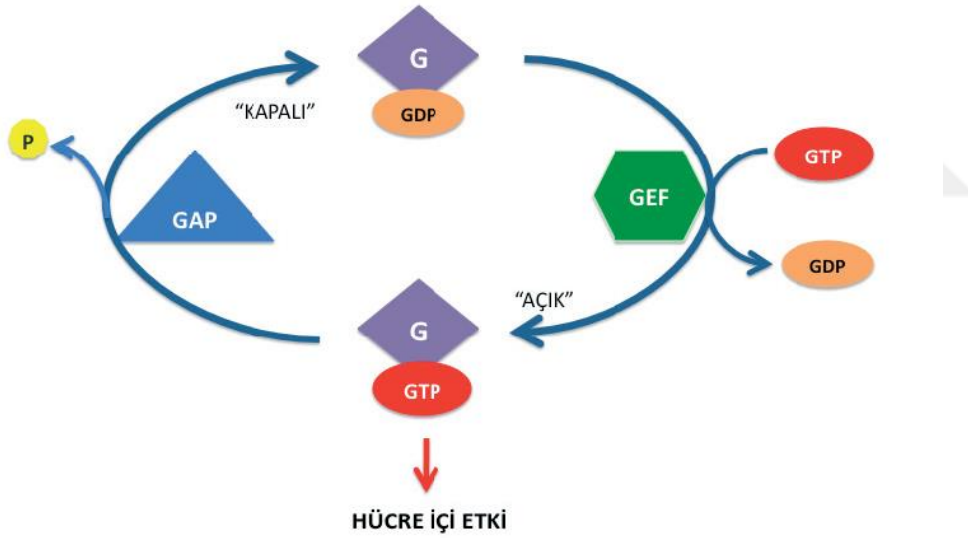
DCC, SMAD4 ve SMAD2 18q21'de lokalizedir. DCC'nin bir yüzey proteini kodlayan tümör supressor gen olduğu düşünülmektedir. SMAD4 ve SMAD2, hücre büyümesini baskılayarak kontrol altında tutan TGF- β yolağında etkindir. Bu genlerde oluşan kayıplar sonucunda TGF- β yolağının devreden çıkması ile gelişim hızlanarak geç dönem adenomlar gelişir.

Daha sonra 17p13 lokalizasyonlu p53 geninde ortaya çıkan kayıplar gelişim tablosunu hızlandırır. p53 kaybı erken dönem aşamasından kansere doğru artış göstermekte ve kanserlerde bu oran %75'e kadar çıkmaktadır. P53 hücre bölünmesinin baskılanmasını ve stres ve hasar durumunda hücrede apoptozis gelişimini kontrol altında tutan bir tümör baskılayıcı genidir. Her iki allelinde etkilenmesi şarttır. Bu kayıplar sonucunda tablo giderek ağırlaşarak karsinom aşamasına ulaşılır (Al-Sohaily ve diğ 2012).

2.5.2. Herediter nonpolipozis kolon kanseri Sendromu (HNPCC): Tüm KRK vakalarının %4'lük kısmını oluşturur. Patogenezinde APC gen mutasyon mekanizması ve hatalı eşleşme tamir genlerindeki mutasyonlar rol oynamaktadır. HNPCC tanılı ailelerde sıklıkla kromozom 2p'de hMSH2, kromozom 3p'de hMLH1 mutasyonları görülmekle birlikte hPMS1, hPMS2, hMSH6 mutasyonları da izlenmektedir (Gille ve diğ. 2002). MMR genlerinin her iki kopyasında ortaya çıkan mutasyonlar özellikle mikrosatellitlerin (çok sayıda kısa tekrar dizilimleri –G-C-G-C-G-C gibi.) olduğu bölgelerde hata birikimine yol açarlar. Bu dizilim hataları büyüme-regülasyon genlerinde ortaya çıktıklarında kanser gelişimine neden olurlar. HNPCC vakaları MSI ile karakterizedir. HNPCC'de kolorektal kanserli vakalarda %90 oranında MSI tespit edilmiştir. HNPCC sıklıkla sağ kolon ile karakterize olup erken yaşta ortaya çıkar. Lynch Sendromu olarak bilinir ve Lynch I ve Lynch II olarak iki alt gruba ayrılır. Lynch I'in kolon ve rektum ile karakterize olmasına karşın, Lynch II mide, kolorektal, jinekolojik, üriner sistem ve meme kanserleri ile karakterizedir. Bu hastaların %25'inde metakron ve %20'sinde senkron tümör yapısı görülür ((Lynch ve de la Chapelle 2003).

2.6. RAS ONKOGENİ

RAS ailesi, GTP bağlayıcı proto-onkogenlerdir ve içsel GTPaz aktiviteleri vardır. Hücre biyolojisinde önemli roller üstlenerek, hücrelerin bölünmesi ve farklılaşması, hücre içi protein taşınması ve lokalizasyonu, hücre iskeletinin organizasyonu, büyüme faktörü sinyal iletimi ve gen ifadesini düzenlemektedirler. Hücre içerisinde iki farklı konformasyonda bulunan RAS proteinleri GTP bağlı ve GDP bağlı formları arasında gidip gelmektedir. GTP bağlanan RAS proteinleri aktif hale gelirken, RAS efektörü bazı proteinleri etkiler ve hücre dışından gelen sinyallerin hücre içine iletimini başlatır. RAS proteinleri işlevsel döngülerine bakıldığında, GTPaz Aktive Edici Proteinleri (GAP) tarafından aktif RAS-GTP'lerin inaktif RAS-GDP'lere çevrildiği, Guanin Nükleotid Değişim Faktörleri (GEF) tarafından ise GDP'nin proteinden uzaklaştırılması ve yeniden GTP'ye bağlanması ile yeniden aktive kazandığı görülmektedir (Scheffzek ve diğ. 1997, Boriack-Sjodin ve diğ 1998).

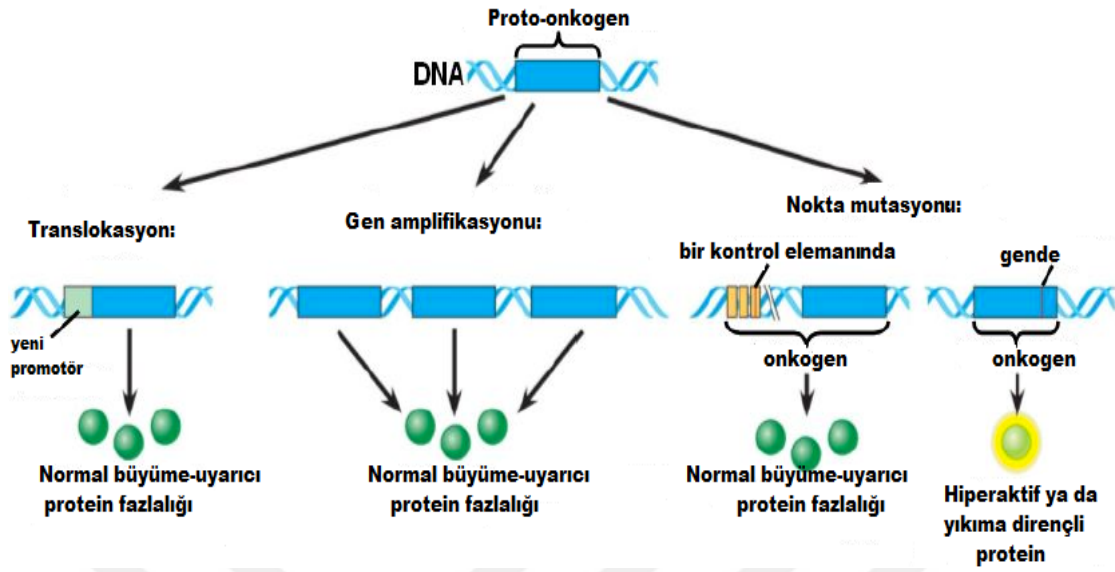


Çizim 2.4. RAS ailesi G-Proteinlerinin işlevsel döngüler

Gende meydana gelen bazı mutasyonlar sonucunda GTP hidrolizinin engellenmesi ile sentezlenen mutant proteinlerin kalıcı aktive kazanarak hücre içerisinde birikmesine yol açtığı bilinmektedir. Bu yolla kontrol dışı hücre çoğalması ve apoptozdan kaçma avantajı sağlayan hücre kanserleşir.

Bu bilgiler ışığında, GTPaz aktivitesini bozarak GTP hidrolizini engelleyen mutasyonların hücrede normal dışı RAS-GTP formlarının birikerek kontrolsüz hücre çoğalmasını tetiklediği bilinmektedir (Gibbs ve diğ. 1984)

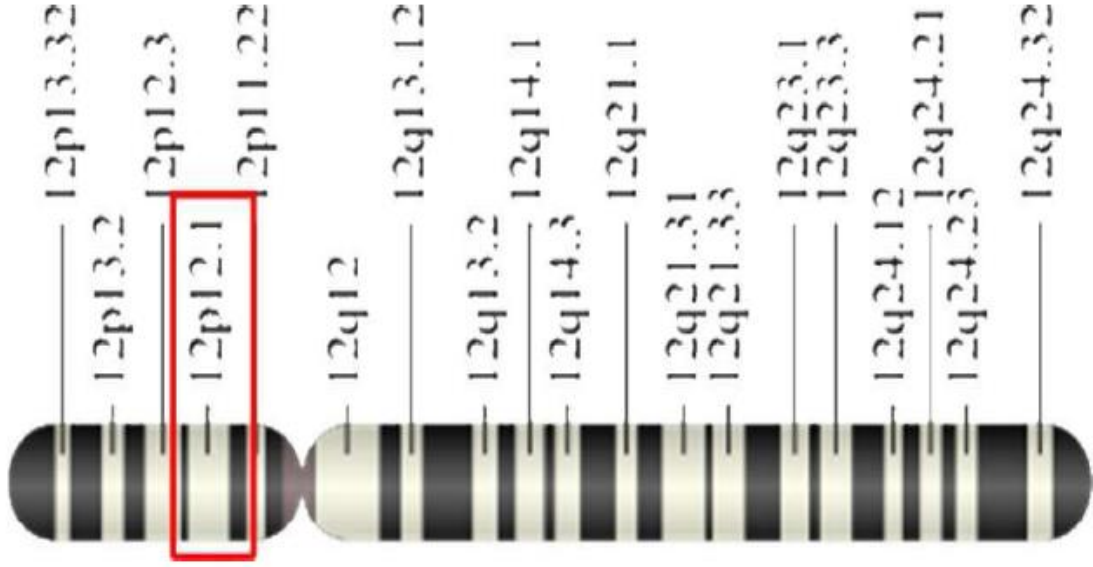
Proto-onkogen ⇨ Onkogen



Çizim 2.5. Bir proto-onkogenin onkogen durumuna gelmesi

RAS proteinlerinin aktivasyonundan sorumlu GAP ve GEF'ler çeşitli ligandlara bağlı olarak farklı hücre tiplerinde aktive olur ve kontrolleri altındaki G-proteinlerinin etkilerini düzenlerler. Bunun sonucunda ortaya çıkan etkileşimlerde, efektör proteinler fosforillenerek etkin hale gelir ve çeşitli sinyal iletim yollarının çalışmasını sağlar. Bu sinyal yollarının başında MAPK/ERK ve PI3-Kinaz gelir.

MAPK sinyal yolağının bileşenlerinin kanserle ilişkili mutasyonlarının birçoğu, ERK sinyal yolağına katılan RAS ve BRAF genlerinde bulunmuştur (Marshall 1995). RAS onkogenleri ile kanser çeşitleri arasında özgün bağlantılar bulunmuş, KRAS mutasyonlarının kolon ve pankreas kanserlerinde, NRAS mutasyonlarının lenf kanserleri ve melanomalarda, HRAS mutasyonlarının ise mesane kanserlerinde sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Genel bir deyişle RAS genlerinde aktivasyona yol açan mutasyonlar insanlarda tüm kanserlerin %30'unda görülmektedir. Kolorektal kanser vakaları incelendiğinde KRAS mutasyonlarının görülme oranı % 30-60 iken, NRAS mutasyonlarında bu oran %2-3'lere düşmektedir (Zhe-Zhen ve diğ. 2016, Kawazoe ve diğ. 2015, Phipps ve diğ. 2013, Arrington ve diğ. 2012).



Çizim 2.6. KRAS geni kromozomal lokalizasyonu

KRAS mutasyonları APC mutasyonlarından sonra gerçekleşir ve adenomatöz tümör lezyonlarında boyut artışına sebep olur. APC mutasyonu gerçekleşmiş ileri patolojik özellik taşıyan büyük adenomlarda KRAS mutasyonu görülme sıklığının küçük adenomlara oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu bilgi KRAS mutasyonunun adenom-karsinom ilişkisinde erken dönemde devreye girerek, adenomun büyümesine sebep olduğunu göstermektedir. Ancak, adenomun adenokarsinoma dönüşmesi için KRAS mutasyon varlığı şart değildir (Wicki ve diğ. 2010).

Ayrıca 1800'lü yıllarda yapılan bazı çalışmalar EGF'e bağlı olarak Ras GTP hidrolizi aktivitesinin arttığını göstermiş ve aktivitenin bu proteinle etkileşen başka proteinler tarafından kontrol edilebildiğine dair veriler sunmuştur. EGFR'nin birçok tümörde karsinogenetik etkisi kanıtlanmış olup, fizyolojik olmayan aktivasyonu kontrolsüz hücre bölünmesi ve sonunda tümör oluşumu ile tümör göçü, apoptoza direnç ve angienez ile sonuçlanmaktadır (Kamata ve Feramisco 1984). EGFR ekspresyonu kolorektal kanserli vakalarda %25-77 oranında saptanmaktadır (Tol ve Punt 2010).

2.7. KOLOREKTAL KANSER EVRELEMESİ

Evreleme kanser yayılımını belirleme, sağ kalımı tahmin etme ve tedavi belirleme açısından oldukça önemlidir. Kolorektal tümörlerde iki çeşit evreleme kullanılır. Dukes ve TNM Evrelemesi.

Dukes evrelemesinde kolon duvarı katları ve mezenter lenf nodları yayılımı göz önünde bulundurulur (Dukes 1932)

Çizelge 2.2. Dukes Sınıflandırması

A	Barsak duvarına sınırlı, barsak duvarını aşmayan tümör
B	Barsak duvarına infiltrate tümör
C	Bölgesel lenf nodlarına yayılım
D	Uzak metastaz

Dukes evrelemesi 1954 yılında Astler ve Coller tarafından lenf nodu olan hastalarda tümörün invazyon derecesine göre modifiye edilmiştir (Astler ve Coller 1954)

Çizelge 2.3. Astler-Coller Modifikasyonu

A	Tümör submukozaya ulaşmış ancak muskularis propriaya ulaşmamıştır.
B1	Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir.
B2	Tümör muskularis propriayı tamamen delerek serozaya ulaşmıştır.
C1	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş, 1-3 lenf nodu tutulumu vardır.
C2	Tümör muskularis propriayı tamamen delerek serozaya ulaşmış, >4 lenf nodu tutulumu vardır.
D	Uzak metastaz

Günümüzde kullanılan standart evreleme yöntemi TNM (Tümör-Nod-Metastaz) evrelemesidir. Bu evreleme yöntemi ışığında tümör derecesi, penetrasyon derinliği, komşu yapılara geçiş, lenf nodu metastazı, proksimal, distal, peritoneal sınırlarda tümör oluşumu hakkında bilgi edinilebilir

Çizelge 2.4. TNM Evrelemesi (ACJJ 2009)

Tümör Evresi (T)	
Tx	Kolon ya da rektumda tümör varlığı araştırılmamıştır.
T0	Kolon ya da rektumda tümör varlığı araştırılmış ama tespit edilememiştir.
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör submukozayı invaze etmiştir.
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir.
T3	Peritoneal kısımlarda tümör subserozaya ulaşmış, non-peritoneal kısımlarda perikolik ve perirektal tutulum gerçekleşmiştir.
T4	Tümör direk olarak diğer organlara invaze etmiş ve/veya visseral periton perforasyonu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu tutulumu araştırılmamıştır.
N0	Lenf nodu metastaz yoktur.
N1	1-3 perikolik ya da perirektal lenf nodu metastazı
N2	4 veya daha fazla perikolik ya da perirektal lenf nodu metastazı
N3	Ana vasküler yapıların çevresindeki lenf nodlarında metastaz.
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz araştırılmamıştır.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak organ metastazı var.

Evre 0; Kanserin çok erken bir aşamasıdır. Kanseri yalnızca kolon ya da rektum dokusunun iç bölümündedir.

Evre I; Kolon ya da rektumun iç duvarının büyük bir kısmında tutulum vardır.

Evre II; Henüz lenf bezi tutulumu bulunmamakla birlikte kanser kolon ya da rektum dokularının dışına taşmıştır.

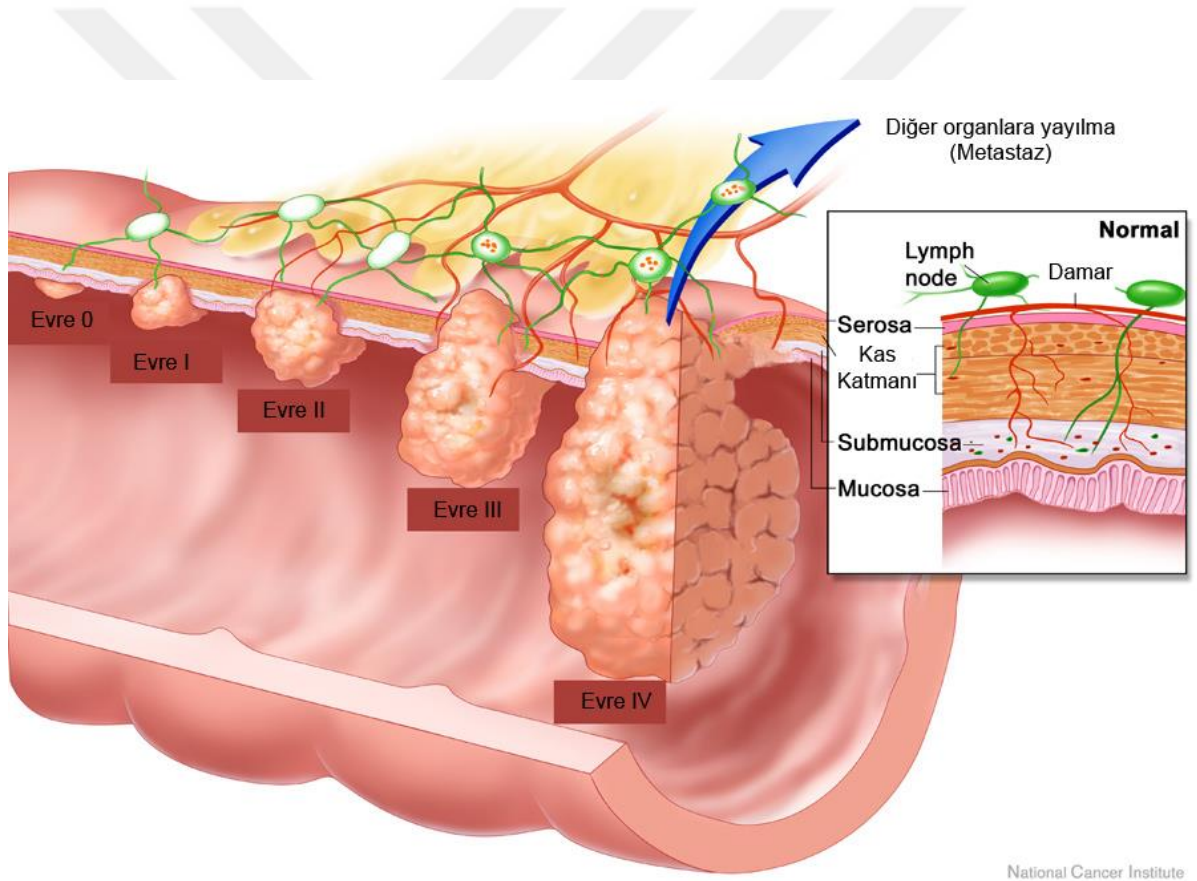
Evre III; Kanser lenf bezlerine ulaşmıştır.

Evre IV; Vücudun diğer bölümlerine de kanser ulaşmıştır.

Nüks; Ortaya çıkmış ve tedavi edilmiş kanserin yeniden başlamasıdır. Yeniden ortaya çıkma kolon ya da rektumda olabileceği gibi vücudun diğer bölgelerinde de olabilir.

Kolorektal kanser ilk olarak kolon ya da rektumun iç bölümünden yani mukoza yapısında ortaya çıkmaktadır.

Kolorektal kanser en çok karaciğer ve akciğere metastaz yapmaktadır.



Çizim 2.7. Kolorektal Kanser Evrelemesi

2.8. TEDAVİ

Metastatik kolorektal kanser vakalarında kemoterapiden önce hastanın cerrahi müdahale ve metastazektomi işlemine uygunluğu değerlendirilmelidir. Cerrahi

müdahalenin uygun ya da yeterli olmadığı durumlarda hastaya uygulanabilecek kemoterapötik ajanların başlıcaları şunlardır;

-Fluoroprimidinler,

-İrinotekan,

-Oksaliplatin,

-Cetuximab ve Panitumumab (EGFR monoklonal antikoları)

-Bevasizumab (VEGF monoklonal antikoru)

Metastatik kolorektal kanser vakalarında birinci basamak kemoterapi fluoroprimidinli rejimlerden oluşmaktadır. Bu tedavi rejimi lökoverin ile birlikte hastaya damar yolundan uygulanan 5-fluorourasil (5-FU) veya oral olarak uygulanan Kapesitabin'dir. Yapılan çalışmalar FOLFOX (5-fluorourasil-lökoverin-oksaliplatin kombinasyonu) ve FOLFİRİ (5-fluorourasil-lökoverin-irinotekan kombinasyonu) rejimlerinin tedaviye cevabı ve genel sağkalım süresini arttırdığını göstermektedir (Mohelnikova ve diğ. 2014).

İkinci basamak kemoterapi ise literatürde belirtildiği gibi birinci basamak kemoterapi dikkate alınarak belirlenmektedir. Bir önceki basamakta fluoroprimidin tek ilaç olarak kullanıldıysa bir kombinasyon tedavisine geçilmektedir.

Metastaz durumunda, tümör boyutunda artış ve metastaz yollarını hücresele düzeyde inhibe etmeye yönelik hedefe yönelik ajanlar içeren ilaçlar kullanılmalıdır. Bunların en bilineni EGFR'nin ekstrasellüler bağlanma noktasına karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikor olan Cetuximab'dır (Anti-EGFR tedavi rejimi) (De Roock ve diğ. 2008). Cetuximab'ın KRAS mutasyonu gerçekleşmemiş vakalarda (wild tip) progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalım süresini arttırdığı bilinmektedir (Lievre ve diğ. 2006, Karapetis ve diğ. 2008). Ancak KRAS geninde gerçekleşen mutasyonlar sinyal transdüksiyon kaskadında downstreamde sinyal yollarını kendiliğinden aktive etmektedir (Wojciechowics ve diğ. 1999). Bu nedenle KRAS mutasyonu gerçekleşmiş vakalarda hücre yüzeyinde yer alan EGFR reseptörlerinin blokajı için kullanılan ajanların tedavisine yanıt alınamamaktadır.

Bir VEGF monoklonal antikoru olan Bevasizumab'ın ise RAS geninde gerçekleşen bir mutasyon varlığı durumunda FOLFİRİ, 5-fluorourasil-lökoverin veya kapesitabinle birlikte kullanılması durumunda sağkalım ve tedaviye cevap oranını arttırdığı bilinmektedir.

Bevacizumab, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) adı verilen bir kanser hücresi proteinini hedefler. Bu protein kanserin kan damarlarını büyütmesine yardımcı olur, böylece kandan yiyecek ve oksijen alabilirler. Tüm kanserlerin hayatta kalmak ve büyümek için bir kan kaynağına ihtiyacı vardır. Bevacizumab bu proteini bloke eder ve kanseri kan damarlarının büyümesini durdurur, bu yüzden aç ve büyüyemez. Bir kan kaynağının gelişmesine müdahale eden tedavilere anti anjiyojenez tedavisi denir (Kazazi-Hyseni ve diğ. 2010).



3. AMAÇ

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde cerrahi müdahalenin yeterli olmadığı durumlarda EGFR monoklonal antikoları kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır. EGF birçok tümörde karsinojenik etkisi kanıtlanmış olan bir büyüme faktörüdür ve fizyolojik olmayan aktivasyonu kanser oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. RAS genleri EGFR'nin indüklendiği RAS-MAPK yolağının bir üyesidir. RAS geninde mutasyona sahip kanserlerde EGFR'yi hedefleyen tedaviye yanıt alınmamaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda kolorektal kanserde KRAS mutasyonu görülme sıklığının %30-60 arasında, NRAS mutasyonu görülme sıklığının ise %2-3 oranında olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda metastatik kolorektal kanser vakalarında RAS geni mutasyon sıklığını ve mutasyon taşıma/taşıyama durumunun tedavinin seyri ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda 2014-2017 yılları arasında Kolorektal Kanser tanısıyla opere olup patoloji raporları ve tümör blokları ile bölümümüze RAS geni taraması için başvuran hastaların geriye dönük incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışmada 100 vakanın tümörlü bloklardan DNA izolasyonu sonrasında Real Time PCR yöntemi ile KRAS-NRAS mutasyonu açısından analizi sonucunda oluşturulmuş moleküler genetik raporları incelenmiştir.

Hastaların RAS mutasyonu tarama raporları ile birlikte yaş, cinsiyet, karsinom lenf metastazı, radyolojik olarak saptanmış uzak organ metastazı, tümör lokalizasyonu, tümör çapı ve sağ kalım verileri incelenerek sonuçlara varılmıştır.



5. BULGULAR

Çalışma grubumuzu 2014-2018 yılları arasında “metastatik kolorektal kanser” tanısı almış 100 hasta oluşturmaktadır. Erkeklerin sayısı 67, kadınların sayısı 33’tür. Erkeklerin kadınlara oranı 2,03:1 olarak saptanmıştır.

Hastaların yaşları 27 ile 80 arasında değişmekte olup genel yaş ortalaması 60’tır. Yaş ortalaması erkeklerde 61, kadınlarda ise 58 olarak saptanmıştır. Demografik özelliklere göre olguların dağılımı Çizelge 4.1.’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Demografik özelliklere göre olguların dağılımı

		N	%
Yaş	≤50	18	18
	51-70	68	68
	≥71	14	14
Cinsiyet	Erkek	67	67
	Kadın	33	33
Toplam		100	100

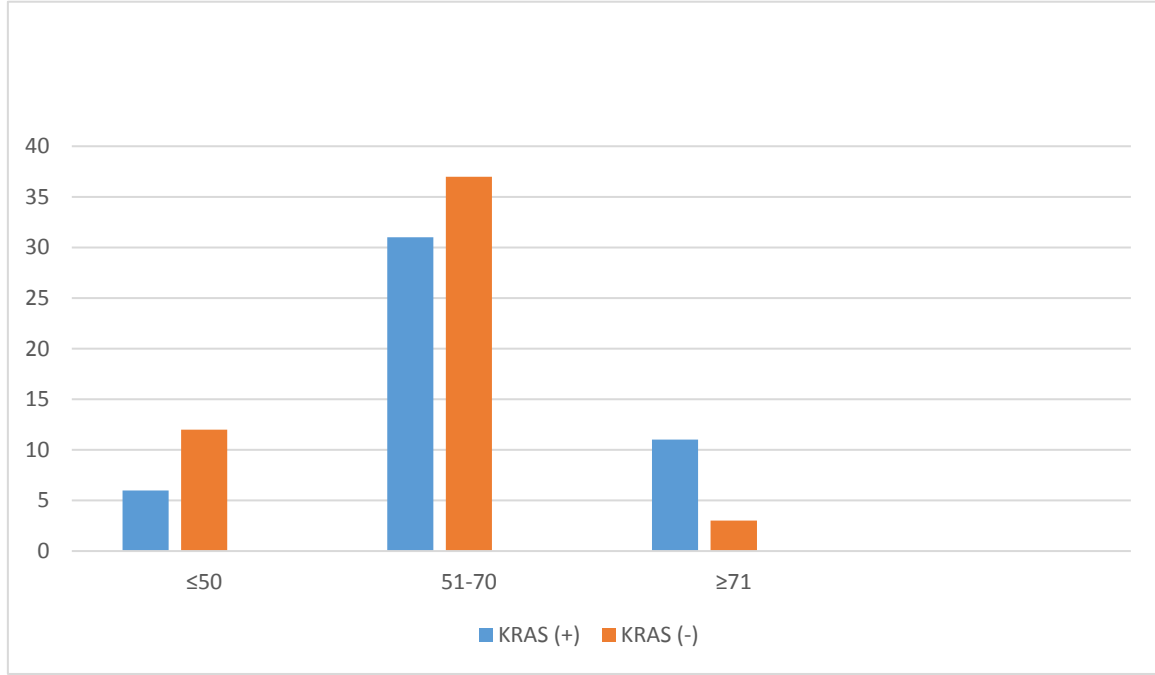
Hastaların RAS mutasyonu tarama sonuçlarına bakıldığında KRAS mutasyonu görülme sıklığı % 48, NRAS mutasyonu görülme sıklığı %1,92 olarak saptanmıştır. KRAS ve NRAS mutasyonlarının dağılımı Çizelge 4.2.’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. KRAS ve NRAS mutasyon dağılımı

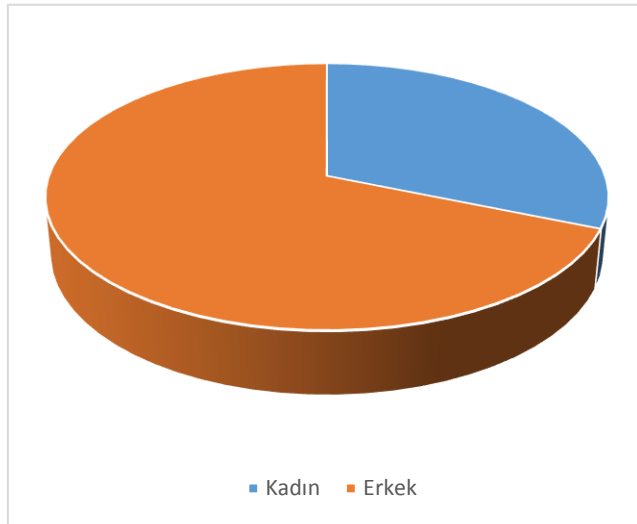
	KRAS		NRAS	
	N	%	N	%
Mutasyon	48	48	1	1,92
Wild Tip	52	52	51	98,07
Toplam	100		52	

Demografik özellikler ile KRAS mutasyonu verileri birlikte analiz edilmiş, sonucunda Çizelge – Yaş aralıklarına göre KRAS mutasyonu pozitif/negatif durumu ve Çizelge 4.3.'de KRAS mutasyonunun cinsiyete göre dağılımı elde edilmiştir.

Çizelge 4.3. Yaş aralıklarına göre KRAS mutasyonu pozitif/negatif durumu



Çizelge 4.4. KRAS Mutasyonunun Cinsiyete Göre Dağılımı



Çalışma grubumuzdaki 48 KRAS mutasyonu olgusunun 33'ü erkek, 15'i kadındır. (%68,8 erkek, %31,2 kadın.)

Erkeklerde KRAS mutasyonu görülme sıklığı % 49,25, kadınlarda ise %45,45 olarak saptanmıştır.(p=0,72 aralarında anlamlı bir ilişki yoktur.)

KRAS mutasyonu görülme sıklığı 50 yaş ve altı vakalarda %33,3, 50 yaş üstü vakalarda %51,2 olarak saptanmış olup, aralarında anlamlı bir ilişki yoktur. (p=0,17)

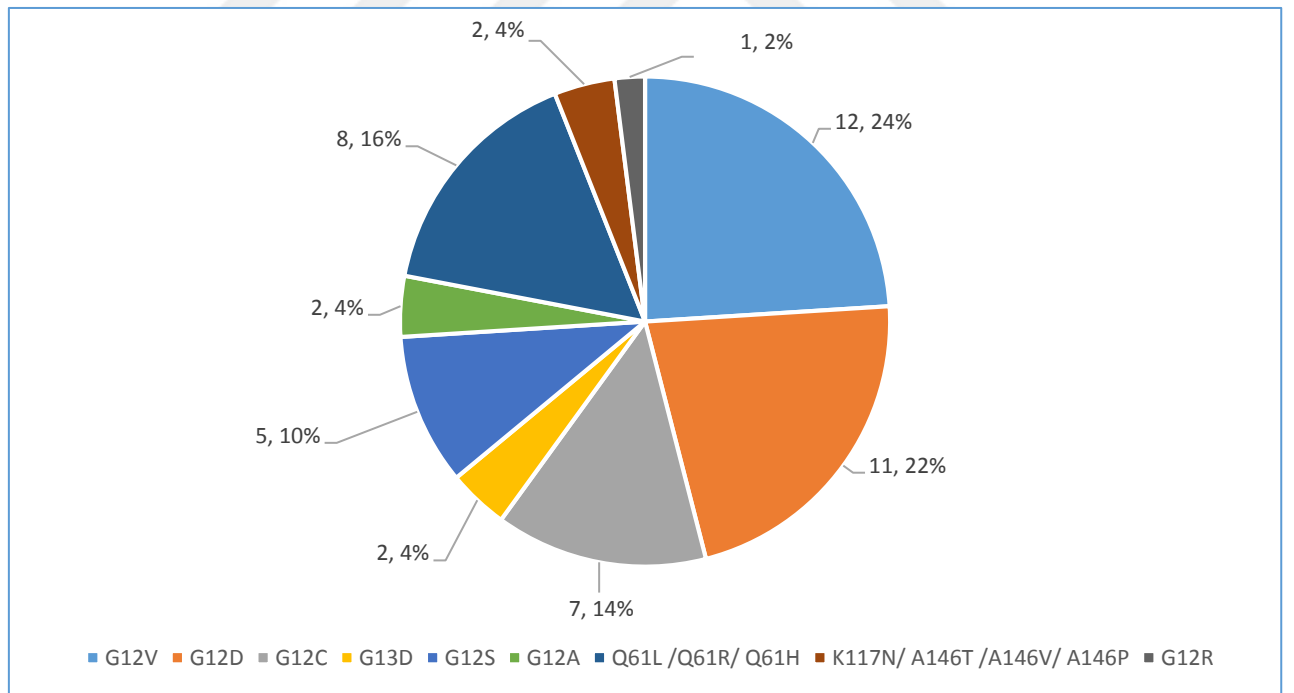
KRAS mutasyonu görülme sıklığı 51-70 yaş aralığındaki vakalarda %45,58, 71 yaş ve üstü vakalarda %78,57 olarak saptanmış olup, aralarında anlamlı bir ilişki mevcuttur. (p=0,021)

KRAS mutasyonu görülme sıklığı 70 yaş ve altı vakalarda %43,02, 71 yaş ve üstü vakalarda %78,57 olarak saptanmış olup aralarında anlamlı bir ilişki mevcuttur. (p=0,013)

Bu sonuçlar mutasyon gelişme riskinin 70 yaş üstü vakalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Mutasyonlar Kodon 12, 13, 61 ve 146'da bulunmaktadır. En sık KRAS mutasyonu oranı Kodon 12'de mevcuttur.

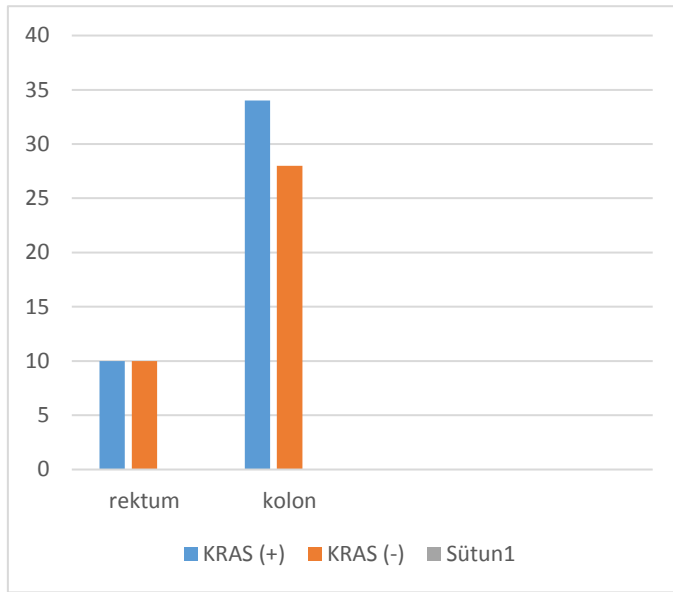
En sık rastlanan KRAS mutasyonu 48 pozitif hastanın 12'sini oluşturan G12V mutasyonudur. Saptanan NRAS mutasyonu ise wild tip KRAS olan 52 hastanın 1'inde görülen A59D mutasyonudur. 48 pozitif hastadaki KRAS mutasyonu dağılımı Çizelge 4.5.'de verilmiştir.



Çizelge 4.5. Baz değişimine göre KRAS mutasyon dağılımı

Tümör çapları 1-10 cm arasında değişmektedir.

Tümör lokalizasyonunun %46,4'ü sigmoid kolon, %23,8'i rektum, %11,9'u çıkan kolon, %7,1'i inen kolon %3,5'i çekum ve %3,5'i transvers kolondan oluşmaktadır. (Tümör lokalizasyon oranları ameliyat notlarına ulaşılabilen 84 hasta üzerinden hesaplanmıştır. n=84) Tümör lokalizasyonuna göre KRAS mutasyon durumu Çizelge 4.6'da verilmiştir.



Çizelge 4.6. Tümör Lokalizasyonuna göre KRAS mutasyon durumu.

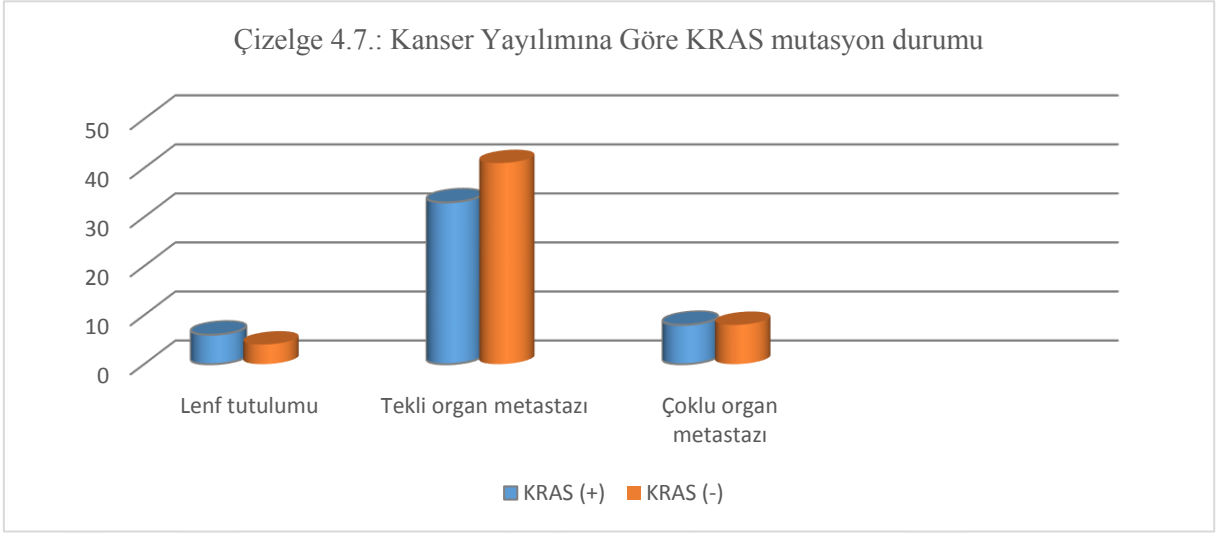
(Rektum ve kolon lokalizasyonlu tümör bulunan vakalarda KRAS mutasyon durumuna göre $p=0,71$ olarak saptanmış olup, aralarında anlamlı bir ilişki yoktur.)

Çalışma grubumuz %9 Evre III, %91 Evre IV kolorektal kanser vakasından oluşmaktadır.

Hastaların %32'sinde karsinom metastazı lenf nodu mevcuttur. Lenf tutulumu gösteren 10 hasta Evre III olup uzak organ metastazı bulunmamaktadır. Kalan 22 hastanın çeşitli uzak organ metastazları da mevcuttur.

En sık rastlanan uzak organ metastazı hastaların %61'ini oluşturan karaciğer metastazıdır. Diğer metastaz oranları; %32 akciğer, %2 böbrek, %2 dalak, %1 pankreas, %1 beyin, %4 kemik, %1 over metastazıdır.

Hastaların %16'sında çoklu uzak organ metastazı, %12'sinde ise nüks mevcuttur.



Çizelge 4.7.'de kanser yayılımına göre KRAS mutasyon durumu verilmiştir.

Lenf tutulumu ve uzak organ metastazı yani Evre 3 ve Evre 4'e ait KRAS mutasyon verileri analiz edildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki yoktur. (p=0,23)

Karaciğer metastazı görülen hastalarda RAS mutasyonu %46,7 oranında, akciğer metastazı görülen hastalarda ise RAS mutasyonu oranı %69,7 oranında pozitif olarak saptanmıştır.

Nüks vakalarının RAS mutasyonu taşıma sıklığı %50'dir.

Tedavi süreçleri incelenen hasta grubunun %90 oranında opere olduğu saptanmıştır. Metastaz gelişiminin ardından hastaların RAS taramaları yapılmış tedavi seyiri buna göre düzenlenmiştir.

Metastatik vakalarda hastaya sistematik kemoterapi uygulanmış Oksaliptatin ve/veya İrinotekan kombinasyonlarını içeren FOLFOX ve FOLFİRİ rejimleri düzenlenmiştir. Mutasyon taraması sonuçlarına göre ise tedaviye sistematik kemoterapiye ek olarak hedefe yönelik moleküller eklenmiştir.

KRAS/NRAS mutasyonu wild tip (mutasyon olmaması durumu) olan hastalarda anti EGFR tedavi uygulanmış, EGFR monoklonol antikoru olan Cetuximab ve Panitumumab tedaviye eklenmiştir.

Mutasyon varlığında ise hastalara VEGF monoklonol antikoru olan Bevasizumab verilmiştir.

Tedavinin seyrinin belirlenmesinde bir diğerk faktör olarak hastanın kliniğı etkili olmuştur. Bazı hastalarda klinik açıdan hastaya anti-egfr tedavinin etkili olmadığı görülmüş ve sağkalımı arttırmak amaçlı Bevasizumab tedavisi denenmiştir.

Sağkalım süreleri 2 ay ile 12 yıl arasında değışen hasta verileri incelendiğinde, oranlar %19 1 yıl altı, %36 1-2 yıl arası, %22 2-3 yıl arası, %23 3 yıl ve üstü olarak saptanmıştır. Mutasyon dağılımlarına göre ortalama sağ kalım süreleri Çizelge 4.8.'de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Mutasyon dağılımına göre ortalama sağ kalım süresi

Mutasyon	Ortalama sağ kalım (ay)
G12V	24,4
G12D	30,2
G12C	38,4
G13D	18
G12S	22,8
G12A	25
Q61L /Q61R/ Q61H	18,7
K117N/ A146T /A146V/ A146P	24
G12R	48
Ortalama	24
*2 hastada birden fazla mutasyon tipi vardır.	
Wild tip	52

6. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesidir. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Tüm yaş grupları için erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Kolorektal kanser görülme oranı erkeklerde %9.3 iken kadınlarda %8'dir. Bizim çalışma grubumuzda da literatür ile uyumlu olarak %67 erkek, %33 kadın vaka saptanmış, erkeklerde kolorektal kanser oranı daha yüksek bulunmuştur.

Kolorektal karsinom en sık 50-70 yaş aralığında görülmekte olup, genç kolorektal karsinom hasta tanımlamasında baz alınacak yaş halen tartışılmaktadır. Jianfei Fu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 35 yaş ve altı vakalar genç kolorektal karsinom olarak kabul edilmiş ve 2460 vaka taranmıştır. Yapılan bu çalışmada genç vakalar %5.7 (35 yaş ve altı) olarak saptanırken, yetişkin vakalar %94.3 oranında (35 yaş üstü) saptanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda tanı yaşları 27 ile 80 arasında değişmekte olup, %68 oranında 51-70 yaş grubu vaka bulunmaktadır. 35 yaş ve altı %1 oranında ve yetişkin vaka olarak kabul edilen 35 yaş üstü %99 olarak bulunmuştur. Genç vakaların çalışmamızda düşük oranda bulunmasının sebebi olarak çalışmaya dahil edilen vaka sayısının az olması düşünülmektedir.

Hung-Chic H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör lokalizasyonları incelendiğinde kolon-rektum yerleşimli tümör oranları sırasıyla %60.4 ve %39.6 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde lokalizasyon oranı kolonda daha yüksek bulunmuştur, kolon yerleşimli primer tümör oranı %76.2, rektum yerleşimli primer tümör oranı %23.8'dir (Hung-Chic ve diğ. 2016).

Kolorektal kanserde en yaygın uzak organ metastazı karaciğerdir. Yine aynı çalışmada Hung-Chic ve arkadaşları vakaların yaklaşık %25'inde tanı sırasında karaciğer metastazı ,yaklaşık %50'sinde ise ileriki aşamada karaciğer metastazı saptamıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde en sık uzak organ metastazına %61 oranında karaciğerde rastlanmıştır.

Evre 4 uzak organ metastazı mevcut hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %10-20 arasında belirtilmiştir. Ancak bizim çalışma grubumuzu oluşturan vakaların çoğunluğu henüz tedavi aşamasında olduğundan genel sağkalım hakkında bir yorum yapılamamıştır.

Kolorektal kanser, hücreye devamlı olarak büyüme ve apoptozdan kaçma avantajı sağlayan mutasyonların birikimi sonucunda somatik hücrelerde meydana gelen multifaktöriyel genetik bir hastalıktır. Metastatik kolorektal kanser tedavisi asıl olarak cerrahi müdahale ve metastazektomi ile yapılmaktadır. Cerrahi müdahalenin yeterli olmadığı durumlarda vakalara standart olarak EGFR monoklonal antikoları cetixumab ve panitumumab'ın çeşitli kombinasyonlarının kullanıldığı anti-EGFR tedavi uygulanmaktadır (Benvenuti ve diğ. 2007) EGFR monoklonal antikoları EGFR'e bağlanarak büyüme faktörünün sürekli aktivasyonunu engeller. Ancak EGFR'nin indüklendiği MAPK yolağının üyesi olan RAS geninde gerçekleşen mutasyonlar sinyal transdüksiyon kaskadında downstreamde sinyal yollarını kendiliğinden aktive etmektedir (Wojciechowics ve diğ. 1999). RAS geninde meydana gelen mutasyonların %90'ını KRAS mutasyonları oluşturmaktadır Bu nedenle KRAS mutasyonu gerçekleşmiş vakalarda hücre yüzeyinde yer alan EGFR reseptörlerinin blokajı için kullanılan ajanların tedavisine yanıt alınamamaktadır. Bu durumda farklı bir kemoterapi rejimi olan VEGF monoklonal antikoru bevasizumabın çeşitli kombinasyonları kullanılarak tümör beslenmesi ve invazyonuna yönelik tedavi uygulanmaktadır (Hui-Yann ve Rui-Hua 2014). Dolayısıyla kemoterapi rejimi belirlenmeden önce hastaya RAS mutasyon taraması yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda bu veriler doğrultusunda metastatik kolorektal tanılı 100 vakanın RAS mutasyonu tarama sonuçları ve tedavi süreçleri rektospektif olarak incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda kolorektal kanserde KRAS mutasyonu görülme sıklığı %30 ile %60 arasında değişirken, nadiren görülen NRAS mutasyonu sıklığı ise %2 ile %3 arasında belirtilmiştir. Van Cutsem E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %37 oranında KRAS mutasyonu saptanmıştır. Amado RG. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KRAS mutasyonu görülme oranı %43'tür. Ülkemizde yapılan benzer bir başka çalışmada (Uçar 2013) KRAS mutasyon oranı %52.3 bulunmuştur. Üniversitemizde yapılan bir başka çalışmada ise (Temiz 2012) 2009-2012 yılları arasındaki vakalar incelenmiş ve KRAS mutasyon oranı %39.5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda %48 KRAS, % 1.92 NRAS mutasyonu saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumlu görülmektedir.

KRAS mutasyonunun geniş dağılım yüzdesinin tarama yapılan preparattaki tümör yükü, kullanılan analiz metodunun duyarlılığı, hastalığın hangi evrede olduğu veya

çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda analizlerimizi Real Time PCR yöntemi ile gerçekleştirdik.

Çalışmamızdaki KRAS mutasyonu görülme sıklığı 51-70 yaş aralığındaki vakalarda %45.58, 71 yaş ve üstü vakalarda %78.57 olarak saptanmış olup, aralarında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,021). Elde edilen veriler 50 yaş üstü vakalarda tanı yaşı arttıkça kötü prognoz varlığını işaret etmektedir.

Kawazoe A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekzon 2 mutasyonlarının tüm metastatik kolorektal kanser vakalarının %35'inde gözlemlendiğini saptamıştır. Bizim çalışmamızda ekzon 2 mutasyon oranı literatür ile uyumlu olarak %38 bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada ekzon 2 dışında yaklaşık %20 oranında mutasyon saptanmıştır. %37.87 mutant vakada kodon 12-13 (ekzon 2) mutasyon oranı %34.1, kodon 61-146 (ekzon 3-4) oranı %3.8, nras mutasyon oranı ise %4.2 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %38, %10 ve %1,92 bulunmuştur.

RAS mutasyonları kodon 12, 13, 61 ve 146'da gerçekleşmektedir. Oranlar değişkenlik göstermekle birlikte en sık KRAS mutasyonuna kodon 12de rastlanmaktadır. Oliveira C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %77 oranında kodon 12, %21 oranında kodon 13, %2 oranında kodon 61 mutasyonu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir başka retrospektif çalışmada kodon 12'de mutasyon oranı %73.5 iken kodon 13'de mutasyon oranı %26.5'tir. Kodon 61 ve 146'da mutasyon saptanmamıştır (Uçar 2013)

Çalışmamızda %79.16 kodon 12, %4.16 oranında kodon 13 ve kodon 146, %16.66 oranında kodon 61 mutasyonu saptanmıştır. Literatürdeki en sık mutasyon rastlanma oranları ile uyumlu bulunmuştur.

Dadduzio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da kodon 12-13 mutasyon oranı bizim çalışmamız ile uyumlu olarak %35.1 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kodon 12 mutasyonu taşıyan vakaların sağkalımının daha yüksek olduğu bilgisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda klinik bulguların yetersizliği nedeniyle sağkalım hakkında net bir değerlendirme yapılamamıştır (Dadduzio ve diğ. 2015)

Metastaz kötü prognozu işaret etmektedir. Çalışmamızda lenf tutulumu, tekli ve çoklu uzak organ metastazları bulunan vakalarda KRAS mutasyon oranı incelendiğinde aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (p=0.23) Bu değer hasta grubumuzda mutasyon oranı ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Onkoloji Anabilim Dalı'nda tedavileri gerçekleştiren metastatik kolorektal kanser tanılı vakaların klinik bulguları incelenmiş RAS geninin mutant/wild tip olmasına göre tedavi rejimlerinin belirlendiği gözlemlenmiştir.

Hung-Chic H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ekzon 2 mutasyonu taşıyan vakalarda %40-50 oranında tedaviye yanıt alınmadığı belirtilmiştir. Ve yapılan diğer çalışmalarda KRAS wild tip vakalarda da anti-EGFR tedaviye yanıtın %30'un altında olduğu saptanmıştır.

Tedavi süreçleri henüz devam eden hastaların fazlalığı nedeniyle genel sağkalım oranının elde edilememiş olması tedavi-sağkalım ilişkisini net olarak değerlendirmemizi zorlaştırmıştır. Ancak mutasyon varlığında Bevasizumabın kombinasyonlarının kullanımının sağkalımı arttırdığı görülmüştür.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen bulgular ve literatür verileri ışığında, tedavi belirlenmeden önce RAS gen taramasının rutin olarak yapılmasının bir gereklilik olduğu belirlenmiştir.

Ancak RAS wild tip vakalarda elde edilen tedaviye yanıt oranının düşük olması, ileriki aşamalarda yolakta oluşabilecek BRAF, PIK3CA gibi diğer mutasyonların da taranması gerektiğini göstermektedir. Tüm mutasyonların taranmasının ve negatif saptanmasının ardından uygulanacak anti-EGFR tedavinin, tedavi yanıtını arttıracaklarını düşünmekteyiz.

Ayrıca mutasyon varlığında tümör beslenmesinin yanı sıra direk olarak sinyal yolağındaki mutasyonu hedef alacak bir ilacın geliştirilmesinin kolorektal kanserlerde sağkalım oranını arttıracaklarını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Amado RG, Wolf M, Peeters M ve diğerleri. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10): 1626-34.
- Arnold CN, Goel A, Blum HE ve diğerleri. Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Cancer.* 2005; 104(10): 2035-2047.
- Arrington AK, Heinrich EL, Lee W ve diğerleri. Prognostic and Predictive Roles of KRAS Mutation in Colorectal Cancer. *Int J Mol Science.* 2012; 13: 12153-12168.
- Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954; 139(6): 846-52.
- Balch CH, Gershenwald JE, Soong S-J ve diğerleri. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6199-6206.
- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F ve diğerleri. Oncogenic Activation of the RAS/RAF Signaling Pathway Impairs the Response of Metastatic Colorectal Cancers to Anti– Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapies. *Cancer Res.* 2007; 67(6).
- Boriack-Sjodin PA, Margarit SM, Bar-Sagi D ve diğerleri. The structural basis of the activation of Ras by Sos. *Nature.* 1998; 394: 337-343.
- Wojciechowics D.C, Mallon RG , Picon A. ve diğerleri. Characterisation of leetin resistant cell populations derived from human colon carcinoma, correlation of K-Ras with beta-6 branching of N-linked carbohydrate and CEA production *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 259(3): 588-93.
- Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A ve diğerleri. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanism underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70(6): 2406-14.
- Dadduzio V, Basso M, Rossi S ve diğerleri. KRAS Exon 2 Mutations as Prognostic Indicators in Advanced Colorectal Cancer in Clinical Practice: A Mono-Institutional Study. *Mol Diagn Ther.* 2016; 20(1): 65-74.
- De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J ve diğerleri. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol.* 2008; 19(3): 508-15.
- Dukes CE. The Classification of Cancer of the Rektum. *J. Path. & Bact.* 1932; 35: 323.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(2): 385-98.
- Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E ve diğerleri. Dietary vitamin D and Calcium and risk of colorectal cancer: a 19-years prospective study in men. *Lancet.* 1985; 1(8424): 307-9.
- Gibbs JB, Sigal IS, Poe M ve diğerleri. Intrinsic GTPase activity distinguishes normal and oncogenic ras p21 molecules. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984; 81(18): 5704-5708.
- Gille JJP, Hogervorst FBL, Pals G ve diğerleri. Genomic deletions of *MSH2* and *MLH1* in colorectal cancer families detected by a novel mutation detection approach. *Br J Cancer.* 2002; 87(8): 892-897.
- Hagggar F ve Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival and Risk Factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2009; 22(4): 191-197.
- Hui-Yan L ve Rui-Hua X. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(14): 3858-3874.
- Hung-Chih H, Tan Kien T, Yen-Jung L ve diğerleri. Mutations of *KRAS/NRAS/BRAF* predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget.* 2016; 7(16): 22257-22270.
- Kamata T, ve Feramisco JR. Epidermal growth factor stimulates guanine nucleotide binding activity and phosphorylation of ras oncogene proteins. *Nature.* 1984; 310: 147-150.

- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DD ve diğeri. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 17.
- Kastrinos F ve Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *The Cancer Journal*. 2011; 17(6): 405-415.
- Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S ve diğeri. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015; 15: 258.
- Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens. JHM Bevasizumab. *Oncologist*. 2010; 15(8): 819-825.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006; 66: 3992-5.
- Lynch HT ve de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *The New England Journal Medicine*. 2003; 6: 919-932.
- Marshall CJ. Specificity of Receptor Tyrosine Kinase Signaling: Transient versus Sustained Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation. *Cell*. 1995; 80: 179-185.
- Mohelnikova-Duchonova B, Melichar B, Soucek P. FOLFOX/FOLFIRI pharmacogenetics: The call for a personalized approach in colorectal cancer therapy. *The World Journal Gastroenterol*. 2014; 20(30): 10216-10330.
- Müller HH, Heinimann K, Dobbie Z ve diğeri. Genetics of hereditary colon cancer. *European Journal of Cancer*. 2000; 36: 1215-1223.
- Penegar S, Wood W, Lubbe S ve diğeri. National study of colorectal cancer genetics. *British Journal of Cancer*. 2007; 97: 1305-1309.
- Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW ve diğeri. KRAS mutation status in relation to colorectal cancer survival : the joint impact of correlated tumour markers. *British Journal of Cancer*. 2013; 108: 1757-1764.
- Scheffzek K, Ahmadian MR, Kabsch W ve diğeri. The Ras-RASGAP complex: structural basis for GTPase activation and its loss in oncogenic Ras mutants. *Science*. 1997; 277(5324): 333-8.
- Telkoparan P ve Tazebay UH. Ras Protein Ailesi: Hücresel İşlevi, Moleküler Kontrolü, Onkogenezdaki Rolü. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2011; 36(4): 367-373.
- Temiz S. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda k-ras mutasyonu ile hastalık seyri ve standart tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 2012.
- Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Ther*. 32(3): 437-453.
- Uçar A. 2001-2010 yılları arasında kolorektal karsinom tanılı olguların retrospektif incelenmesi ve kras mutasyonunun histopatolojik parametrelerle ilişkisi. 2013.
- Wicki A, Herrmann R, Christofori G. Kras in metastatic colorectal cancer. *Swiss Medical Weekly*. 2010; 140: 13112.
- Wolpin BM ve Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008; 134(5): 1296-1310.
- Li ZZ, Wang F, Zhang ZC ve diğeri. Mutation profiling in chinese patients with metastatic colorectal cancer and its correlation with clinicopathological features and anti-EGFR treatment response. *Oncotarget, Advance Publications*. 2016; 7(19): 28356-68.
- Tan C ve Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(37): 5171-5180.

Banerjea A, Bustin SA ve Dorudi S. The immunogenicity of colorectal cancer with high-degree microsatellite instability. *Worl J Surg Oncol.* 2005; 3: 26.

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

Jass JR, Walsh MD, Barker M ve diğerleri. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. *Fur J Cancer.* 2002; 38(7): 858-66.

Hiltunen MO, Alhonen L, Koistinaho J. ve diğerleri. Hypermethylation of the APC (adenomatous polyposis coli) gene promoter region in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 1997; 70(6): 644-648.

Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C. ve diğerleri. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009; 101(4): 715-721.



ÖZGEÇMİŞ

1.BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Eda GÜZDOLU

Doğum Yeri ve Tarihi: İzmit- 13.11.1992

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Hacı Hızır Mah. Korniş Sokak No:64 İzmit/Kocaeli
0543 6049690

2.EĞİTİM DURUMU

2010-2014: Kocaeli Üniversitesi Biyoloji Bölümü

2006-2010: Kocaeli Çakabey Anadolu Lisesi

3.STAJLAR

2012-2014: Kocaeli Üniversitesi Hayvan Fizyolojisi Laboratuvarı

4.YABANCI DİL

İngilizce

5.ÜNVANLARI

2014- : Biyolog

6.MESLEKİ DENEYİMİ

-Doku, kan ve kemik materyalinden DNA izolasyonu.

-Real Time PCR yöntemi ile RAS-EGFR-BRAF-HLA B27-CFTR-JAK2 mutasyon analizleri.

-Likit Biyopsi

-Yeni Nesil Sekanslama (NGS)

-Real Time PCR yöntemi ile GDO Analizi.

-Kimliklendirme.

7.BİLİMSEL ETKİNLİKLER

-Selvanur Akıcıoğlu, Seda Eren Keskin, Ayşe Çefle, Eda Güzdolu, Nilüfer Sertdemir, Merve Ertan, Pelin Canbaz, Duygu Aydın, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu, Naci Çine, Hakan Savlı. HLA B27 allel sıklığının ankirozan spondilit hastalarında klinik öneminin araştırılması.XV. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 2017-Feyhiye.

-Ed Güzdolu, zlem Güvendi, Rabia zbek, Serhat Kaya. Gibberellik Asit'in Galleria mellonella (Lepidoptera: Pyralidae)'nın Toplam Protein Miktarına Etkisi. 20. Ulusal Biyoloji ğrenci Kongresi, 2013-Zonguldak.

