T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU

KRAS WİLD TİP METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA PI3KCA MUTASYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER, SAĞKALIM SÜRELERİ VE TEDAVİ YANITLARI İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Batuhan İNAL

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkı, mesleki tecrübesini esirgemeyen destek ve ilgisini her zaman hissettiğim çok değerli tez hocam Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU'na; mesleki bilgi, görgü ve beceri kazanmamda katkıları olan Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN ve Uzman Dr.İvo GÖKMEN'e,

İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ olmak üzere üzerimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tüm sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde emekleri büyük olan annem, babam ve sevgili kardeşime,

Destek ve sabrını esirgemeyen,sevgisini her daim hissettiğim, her an yanımda olan eşim Elif BAKSIN İNAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **4**
EMBRİYOLOJİ **4**
ANATOMİ **5**
HİSTOLOJİ **7**
KOLOREKTAL KARSİNOM **8**
GEREÇ VE YÖNTEM **38**
BULGULAR **41**
TARTIŞMA **87**
SONUÇLAR **93**
ÖZET **96**
SUMMARY **98**
KAYNAKLAR **100**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AAR : Aşağı Anterior Rezeksiyon

AFAP : Atenüe Ailesel Adenomatöz Polipoz

AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi

AKT : Protein Kinaz B

APC : Adenomatöz Polipozis Coli

APR : Abdominoperineal rezeksiyon

BRAF : V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B

BRCA1 : Meme Kanseri 1

BRCA2 : Meme Kanseri 2

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CAPOX : Kapesitabin/Oksaliplatin

CAPTEM : Kapesitabin/Temozolamid

CBLR : CrohnBenzeri Lenfoid Reaksiyon

CEA : Karsinoembirojenik Antijen

CIMP : CpGAdası Metilatör Fenotipi

CIN : Kromozomal İnstabilite

CK20 : Sitokeratin 20

DCC : Deleted in Colorectal Cancer

DPE : Dna Polimeraz Epsilon

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Endotelyal Growth Faktör Reseptörü

EMVİ : Ekstramural Vasküler İnvazyon

EPCAM : Epitel hücresel adhezyon molekülü

FAP : AileselAdenomatöz Polipozis

FOLFIRI : 5-FU/Leucovorin/Irinotekan

FOLFOX : 5-FU/Leucovorin/Oksaliplatin

FOLFOXIRI : 5-FU/Leuovorin/Oksaliplatin/Irinotekan

FUFA : Fluorouracil/Folinic Asit

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

GTP : Nükleotid Guanozin Trifosfat

GTPaz : Nükleotid Guanozin Trifosfat Hidrolaz

HAIC : Hepatik Arter İnfüzyon Kemoterapisi

HNPCC : Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom

HP : Hiperplasitk Polip

HPV : İnsanPapilloma Virüsü

IDEA : International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy

İGE : İnsan Gelişme İndeksi

IGF-2 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2

İMVİ : İntramural Vasküler İnvazyon

JC Virüsü : John Cunningham Virüsü

JPS : JuvenilPolipozis Sendromu

KAPEDA : Kapesitabin

KRAS : Kirsten Ras Sarcoma Viral Onkogen

KRK : Kolorektal Kanser

KRT : Neoadjuvan Kemoradyoterapi

LAR : Anterior Rezeksiyon

LKB1 : Karaciğer Kinaz B1

LOH : Heterozigotluk kaybı

LV : Leucovorin

MALT : Mukoza İlişkili Lenfoid Doku

MAP : Mutyh-İlişkili Polipozis

MAPK : Mitogenle Aktive Olan Protein Kinaz

MiNEN : MikstNöroendokrin Ve Non-Nöroendokrin Karsinom

MLH1 : MutLhomolog 1

MMR : Uyumsuzluk Onarımı (missmatch repair)

MoAb : Monoamin Oksidaz B

MR : ManyetikRezonans Görünt

MSH2 : MutS homolog 2

MSH6 : MutS homolog 6

MSI : Mikrosatellit İnstabilite

MSI-H : Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek

MSI-L : MikrosatellitİnstabilitesiDüşük

MSS : Mikrosatellit Stabil

mTOR : Rapamisin Memeli Hedefi

MVHP : Mikroveziküler Tip Hiperplastik Polip

NGS : Next-Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme)

NOS : Not Otherwise Specified (Aksi Belirtilmedikçe)

PET : PozitronEmisyon Tomografisi

PI3K : Fosfatidilinositol 3 Kinaz

PI3KCA : Fosfatidilinositol 3 Kinaz Katalitik Subunit Alfa

PIP2 : Fosfatidilinositol4,5 Fosfat

PJS : Peutz-Jeghers Sendromu

PMS2 : Protein Mismatch repair System component 2

POLD1 : DNAPolimeraz Delta Katalitik Alt Birimi

SMAD4 : SmallMothers Against Decapentaplegic 4

SSL : Sesil Serrated Lezyon

STK11 : Serin/Treonin Kinaz 11

TAKE : Transarteryel kemoembolizasyon

TARE : Transarteryal Radyoembolizasyon

TCGA : Kanser Genom Atlası

TGFβ : Transforming Growth Factor Beta

TİL : TümörüİnfiltreEden Lenfositler

TME : Total Mezorektal Eksizyonu

TNM : Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz

TP53 : TümörProteini 53

TSA : Geleneksel (Traditional) Serrated Adenom

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VEGF : Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Antikoru

5-FU : Fluorourasil

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve kanserler arasında üçüncü sıradadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre, 2020 yılında yaklaşık 1,9 milyon yeni KRK vakası ve 916.000 ölüm görülmüştür (1). Türkiye'de, 2018 kanser istatistiklerine göre, KRK erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra yüz binde 24,8 oranla üçüncü, kadınlarda ise meme ve tiroid kanserlerinden sonra yüz binde 14,7 oranla üçüncü sıradadır. Yıllık olarak yaklaşık 18.750 kişiye KRK tanısı konulmaktadır (2).

Lokalize KRK'de birincil tedavi yöntemi, tek başına cerrahi veya kemoterapi/radyoterapi ile kombinasyon tedavisidir. Ancak, KRK olgularının %20'sinden azında cerrahi ve kemoterapi ile uzun vadeli iyileşme sağlanabilmektedir (3). Rezeke edilemeyen KRK vakalarında, sistemik kemoterapi birincil tedavi olarak uygulanır. Birinci basamak tedavide oksaliplatin, irinotekan ve fluorourasil içeren rejimler kullanılmaktadır (4). Son yıllardaki ilerlemelere rağmen, ilaç direnci ve kanser nüksü, geleneksel tedavilerin tüm kanser hücrelerini etkili şekilde hedeflemesini engellemektedir. Tümör heterojenliği, özellikle genetik ve epigenetik mekanizmalar, KRK'de ilaç direncinin başlıca nedenidir (5). Bu nedenle, KRK'nin moleküler biyolojisinin anlaşılması, alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücre büyümesi ve çoğalmasında önemli bir rol oynayan bir tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR'ye bağımlı sinyal yolunun KRK gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir (6). KRK vakalarının %60-80'inde artan EGFR aktivitesi saptanmış ve bu reseptör, terapötik bir hedef haline gelmiştir (7). 2004'ten bu yana Cetuximab ve Panitumumab, metastatik KRK tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, EGFR'ye bağlanarak sinyal yolunu bloke eden monoklonal antikorlardır (8).

EGFR aktivasyonu, RAS-RAF-MEK-ERK ve PI3K-PTEN-AKT sinyal yollarını tetikler. RAS, BRAF ve PIK3CA genleri, bu yollar üzerinde sık mutasyon geçiren genlerdir. Bu mutasyonlar, EGFR'den bağımsız olarak her iki sinyal yolunu da aktive eder. Bu nedenle, bu genlerde mutasyon bulunan KRK vakalarında EGFR hedefli tedaviler daha az etkilidir (9). KRAS, NRAS, BRAF ve PIK3CA proto-onkogenlerdir ve büyüme faktörü reseptörlerinden gelen hücre sinyal iletimini düzenleyen proteinleri kodlarlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, genellikle KRAS'ın 2. eksonunda, NRAS'ın 3. eksonunda, BRAF'ın 15. eksonunda ve PIK3CA'nın 9. ve 20. eksonlarında bulunur. Normal hücrelerde, RAS proteinleri büyüme faktörlerinin tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmasıyla aktive olur. Ancak KRAS mutasyonları, yapısal olarak aktif KRAS proteini üreterek, MAPK ve PI3K/mTOR yollarının EGFR'den bağımsız olarak sürekli aktif kalmasını sağlar. Bu yollar, hücre büyümesi, çoğalması ve göçünden sorumlu olup tümör ilerlemesine katkıda bulunur. BRAF, RAS-RAF-MEK-MAPK kademesinde KRAS'ın doğrudan hedefidir. 600. kodondaki BRAF mutasyonları, sürekli aktif MAPK sinyaline neden olur. Ancak KRAS'tan farklı olarak, BRAF PI3K/mTOR yolunu düzenlemez (10).

PIK3CA, fosfatidilinositol 3 kinazın katalitik alt birimidir ve mutasyonları, özellikle KRK dahil birçok solid tümörde yaygındır. KRK vakalarının %10-20'sinde PIK3CA mutasyonları saptanmıştır (11) ve bu mutasyonlar, müsinöz KRK fenotipi ile ilişkilidir (12). PIK3CA mutasyonlarının %80'i, 9. ekzon (kodon 542 ve 545) ve 20. ekzon (kodon 1047) sıcak noktalarında bulunur (13). 9. ekzon mutasyonları daha yaygın olup, her iki ekzonda eş zamanlı mutasyonlar çok nadirdir (14). PIK3CA mutasyon sıklığı, bağırsak proksimalinden (çekum, %21-25) distal kısmına (sigmoid kolon, rektum, %8-9) doğru azalmaktadır (15).

KRAS, NRAS, BRAF ve PIK3CA genlerindeki mutasyonlar, prognostik ve öngörücü belirteçler olarak kullanılabilir. Bu genlerdeki mutasyonlar, reseptör tirozin kinaz inhibitörlerine karşı dirençle ilişkilidir (16). Ayrıca, dolaşımdaki tümör hücrelerinde mutasyona uğramış alellerin tespiti, tedaviye yanıtın invaziv olmayan yöntemlerle izlenmesine olanak tanır (17).

Kolorektal kanser tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen, hastalığın mortalite oranını azaltmak için daha fazla ilerleme kaydedilmesi gerekmektedir. Kolorektal kanserin moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına dayalı hedefe yönelik tedaviler, kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından umut vaat etmektedir. Bu çalışmanın amacı, KRAS wild tip metastatik kolorektal kanser hastalarında PIK3CA mutasyon durumunun demografik ve klinikopatolojik özellikler, tümör yerleşimi, evresi, histopatolojik bulgular, sağkalım süreleri ve tedavi yanıtları ile ilişkisini retrospektif olarak değerlendirmektir. Ayrıca,

daha erken tanı ve etkili tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacak bilgilerin elde edilmesi hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Gastrointestinal sistem, embriyonun gestasyonel 4. haftasında primitif bağırsağın oluşumu ile başlar. Bu primitif bağırsak tüpü, ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut) olmak üzere 3 bölüme diferansiye olur. Ağız boşluğu, farinks, dil, bademcikler, tükürük bezleri, üst ve alt solunum yolları, duodenumun ilk yarısı, özefagus, mide, karaciğer, safra yolları ve pankreas ön bağırsaktan (foregut) köken alır.Duodenumun distal bölümü, ince bağırsaklar ve sağ kolon (çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolonun proksimal 2/3'ü) orta bağırsaktan (midgut) köken alır.Son bağırsaktan (hindgut) Transvers kolonun 1/3'lük son bölümü, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum gelişir.Fetal abdominal kavitede bağırsakların gelişimi ile beraber ortaya çıkan basınç artışı sonucunda,hindgut 6. haftada umblikal kord içine fıtıklaşır.Bu olay bir fizyolojik herniasyon örneğidir.Diğer organların göreceli olarak küçülmesi ve karının genişlemesi sonucunda, bağırsaklar onuncu haftada karın boşluğuna geri döner. Bu olayların sonucundamidgut peritoneal kavitede vasküler yapılar etrafında saat yönünün tersi yönde 270 derecelik bir rotasyon yapar. Rotasyon ile beraber mezenter lokalizasyonu da değişir ve karın boşluğunda kolon kısımları meydana gelir. Son bağırsaktan sol kolon (transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum) ve anal kanalın üst kısmı gelişir. Midguttan diferansiye olan kolon bölgeleri sağ kolon, hindguttan diferansiye olan kolon bölgeleri sol kolon olarak adlandırılır. Hindgutun son kesimi, ürorektal septum tarafından iki parçaya ayrılan kloakanın posterioruna uzanarak anal kanal ve rektumu meydana getirir. Ürorektal septumun anterioruna allontisin uzanmasıyla da üretra ve mesane oluşur (18-20).

ANATOMİ

Kalın bağırsak, gastrointestinal sistemin son 1,5 metrelik kısmını oluşturan ve ileoçekal valvden başlayarak anal kanala kadar uzanım gösteren lümenli bir organdır. Proksimalden distale doğru bölümleri çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdur. Terminal ileum ile çekumun birleştiği yerde, ileoçekal valv bulunur. İleoçekal valv gerçek bir sfinkter değildir, ancak kolon içeriğinin ileuma geri akışını önlenmesi konusunda yardımcı olur. Çekumdan itibaren longitudinal kas liflerinin üzerinde üç şerit halinde ‘’tenia coli’’ olarak adlandırılan bantlar izlenir.Bu bantlar bağırsağın uzunluğundan daha kısa olması sebebiyle bağırsağı büzerek haustra olarak isimlendirilen keseleri oluşturur.Tenia colilerin komşuluğunda apendiks epiploika adı verilen periton ile örtülü, subserozal yağ doku kesecikleri izlenir. Çekum sağ iliak fossada, ileoçekal valvin distalinde bulunur. Kalın bağırsağın ileum ile bağlantılı, en geniş ve en ince duvarlı bölümü çekumdur.Posterior yüzü iliak kas ve psoas majör kası ile komşuolup bu yapılardan periton ve muskuler fasya ile ayrılır.Çekumun posterior yüzünün median tarafında, tenyaların başlangıç kısmında apendiks vermiformis yer alır. Appendiks vermiformis, retrokolik yerleşimli olarak çekuma uzanan, periton ile örtülü, kör sonlanımlı,belirgin fonksiyonu olmayan bağırsak segmentidir. Çekum sonrasında çıkan kolon yer alır ve hepatik fleksuraya kadar uzanır. Çıkan kolon ve transvers kolonun birleştiği bölüm ‘hepatik fleksura’ olarak adlandırılır. Retroperitoneal olup sağ posteriordan batın duvarına yapışıktır ve posterioru periton ile örtülü değildir. Transvers kolon hepatik fleksuradan itibaren splenik fleksuraya kadar uzanım gösteren bağırsak bölümüdür. Splenik fleksura dalağın inferior yüzeyinde kalın bağırsağın oluşturduğu kısımdır. Transvers kolon 45 cm uzunluğu ile kolonun en uzun kısmıdır ve intraperitoneal yerleşimlidir. Mezokolon ile karın arta duvarına tutunur. Omentum majus, transvers kolonun ön yüzünde bulunur. İnen kolon splenik fleksuradan başlayan ve sol iliak fossaya kadar uzanım gösteren ve en dar lümene sahip olan ve retroperitoneal yerleşen kolon bölümüdür. İnen kolon sonrasında sigmoid kolon yer alır ve rektosigmoid bileşkeye kadar uzanır. İntraperitoneal yerleşimlidir ve kendine ait mezenteri bulunur. Rektum anüse kadar uzanım gösteren, kolonun son 15 cm'lik bölümüdür. Rektumun 1/3 üst kısmının ön ve yan yüzü, 1/3 orta kısmının sadece ön yüzü periton ile kaplıdır; 1/3 alt kısmının ise periton örtüsü yoktur. Ön yüzdeki periton erkeklerde mesaneye geçerek “excavatio rectovezicalis”i, kadınlarda uterusa geçerek “excavatio rectouterina”yı meydana getirir. Rektumda tenya koli, haustra koli, appendiks epiploika yoktur. Anal kanal sfinkter yapıları ile defekasyonu düzenleyen bir geçiş bölgesidir (18,20-24).

Çekum, A. İleokolikadan, apendiks vermiformis A. Apendikularisden ve A. İleokolidan gelen bir dalla beslenir. Çekum ve apendiks vermiformisin venöz dolaşımını sağlayan V. İleokolika, V.mezenterika süperiora drene olur. Lenfatik drenajı ise ileokolik lenf bezlerine buradan da süperior mezenterik lenf bezlerine olmaktadır. Çekum ve apendiks vermiformisin sempatik innervasyonu çölyak ve süperior mezenterik pleksustan, parasempatiklerini N. Vagustan alır (23).Çıkan kolonun arteryel dolaşımı, A. mezenterika süperorun dalları olan, A. ileokolika ve A. kolika dekstra ile sağlanır. Aynı isimli venleri V. mesenterika süperiora drene olur. Lenf damarları nodi lymphatici colici dextriye buradan da süperior mezenterik lenf nodlarına drene olur. İnnervasyonu çölyak ve süperior mezenterik pleksustan sağlanır. Transvers kolonun ana arteri A. kolika mediadır. Sağ tarafı A. kolika dekstradan, sol tarafı A.kolika sinistradan da dallar almaktadır. A. kolika sinistra, A. mezenterika inferiorun dalıdır. A. kolika media ve A. kolika dekstra ise A. mezenterika süperiorun dallarıdır. Aynı isimli venleri arterlerini takip eder. Transvers kolonun lenfatikleri, nodi lymphatici colici mediiye buradan da süperior mezenterik lenf nodlarına drene olur. İnnervasyonunu süperior mezenterik pleksus ve inferior mezenterik pleksus sağlar. İnen kolonun arteryel dolaşımını A. mezenterika inferiorun dalları olan A. kolika sinistra ve A. sigmoidea sağlar. Aynı isimli venleri arterleri takip eder ve V. Mezenterika inferiora drene olur. Lenfatik drenajı nodi lymphatici mezenterici ile inferior mezenterik lenf nodlarına drene olunur. İnnervasyonu inferior mezenterik pleksus aracılığıyla sağlanır. Sigmoid kolonun arterleri, A. Mesenterika inferior'un dalı, A. Sigmidea'dır. Venleri de V. Sigmoidea'ya, oradan V. Mezenterika inferiora drene olur. Lenfatikleri, nodi lymphatici 8 sigmoidei'ye oradan da inferior mezenterik lenf nodlarına açılır. İnnervasyonu inferior mezenterik pleksus aracılığıyla sağlanır. Rektumun arteryel dolaşımını internal iliak arterin arteria rektalis media dalı, internal pudental arterin arteria rektalis inferior dalı ve abdominal aortanın bifurkasyosundan çıkan süperior mezenterik arterin arteria rektalis süperior dalı sağlar.Venöz drenajı vena rektalis süperior ile süperior mezenterik vene, vena rektalis media ile internal iliak vene, vena rektalis inferior ile internal pudental vene doğru olur. İnnervasyonu arterleri çevresinde buluna pleksus rektalis süperior, pleksus rektalis media ve pleksus rektalis inferior vasıtasıyla sağlanır. Lenfatik drenajı, süperior, media ve inferior rektal arter ve venlerle birlikte uzanan lenfatik damarlarla olur. Rektumun üst kısmının lenfatikleri, inferior mezenterik lenf nodlarına, lumbal paraaortik lenf nodlarına ve duktus torasikusa açılırlar. Rektumun orta kısmının lenf damarları internal iliak lenf nodlarına, buradan da lumbal paraaortik lenf nodları ve duktus torasikusa drene olurlar. Rektumun alt kısmının lenf damarları, derin pelvik lenf nodlarına ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar (18, 20-24).

HİSTOLOJİ

Kolon duvarı 4 tabakadan oluşmaktadır.Bu tabakalar içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza/adventisya olarak adlandırılmaktadır.

Mukoza

Mukoza; yüzey epiteli, kriptler, lamina propria ve muskularis mukozadan meydana gelir.Yüzey epitelinin, koruyucu, absorptif, sekretuar fonksiyonlarımevcuttur.İnce bağırsağın aksine villuslar görülmemektedir. Yüzey epiteli, basit tek sıralı kolumnar ya da kübik epitelden meydana gelir. Proksimal kolonda daha fazla sayıda bulunan;absorbsiyon görevi olan hücreler ve içerdiği lizozimle antibakteriyel etkiye sahip Paneth hücreleriyle beraber; sayıca distal kolonda daha fazla sayıda bulunan; mukus üretimi,depolanması ve sekresyonu ile görevli Goblet hücreleri,prekürsör hücreler ve endokrin hücreler epitel tabakasında bulunan hücrelerden bazılarıdır. Yüzeyden muskularis mukozaya doğru uzanan çok sayıda düz, birbirine paralel "Liberkühn kriptleri" olarak adlandırılan kriptler izlenir. Kript epitelinde, absorbtif ve goblet hücrelerin yanısıra, immatür ve indiferansiye prekürsör hücreler, endokrin hücreler ve Paneth hücreleri mevcuttur. Mitoz ve apoptoz kriptlerin bazalinde görülür. Lamina propria; yüzey epiteli altındaki gevşek bağ dokusundan oluşan tabakadır.Lamina propriada mikst mononükleer inflamatuar hücreler, fibroblastlar,lenfatik,vasküler ve nöral yapılar yer alır.Lamina propriada özellikle sağ kolonda daha sık olmak üzere immün cevapta rol oynayan, submukozaya da uzanabilen Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT) olarak isimlendirilen lenfoid agregatlar görülebilir. Muskularis mukoza; mukozayı submukozadan ayıran ince kas tabakasıdır (18,20,25).

Submukoza

Submukoza gevşek fibrokollajenöz stromadan oluşur. Vasküler,lenfatik ve nöral yapıları içerir.Meissner pleksusu olarak isimlendirilen submukozal nöral pleksusu içerir.

Muskularis Propria

Muskularis propria, içte sirküler dışta longitudinal olmak üzere iki sıralı düz kas demetlerinden meydana gelir.İki kas tabakası arasında ganglion hücrelerinin oluşturduğu Auerbach pleksusları bulunur. Meissner ve Auerbach nöral pleksusları motiliteyi sağlar.Longitudinal lifler dışta kolona paralel uzanır ve birleşerek tenia colileri meydana getirirler.

Seroza

Fibroadipöz doku ve tek sıralı yassı mezotelyal hücrelerle döşeli visseral periton tarafından oluşturulan tabakadır. Üzerinde periton izleniyorsa seroza, izlenmiyorsa adventisya olarak adlandırılır. Kolonun retroperitoneal segmentlerinde seroza izlenmez. Bunlar çıkan kolon, inen kolon ve rektumun distal 1/3'lük kısmıdır. Mezotelyal hücrelerin hemen altında fibroelastik dokuca zengin;mezenterik bölgede ise yağ dokudan zengin alan, subseroza olarak adlandırılır.İnterstisyel Cajal hücreleri, gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kolonda duvar boyunca dağınık halde bulunur ve peristaltizmekatkıda bulunur (18, 20, 25).

KOLOREKTAL KARSİNOM

Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2020 verilerine göre, küresel olarak 2020 yılında kolorektal kanserden yaklaşık 1,9 milyon yeni vaka ve 916.000 ölüm meydana gelmiştir. Tüm kanser türleri arasında kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır. Erkeklerde Avrupa,Kuzey Amerika,Okyanusya kıtasında en sık üçüncü,Asya ve Güney Amerika kıtasında en sık gözlenen ikinci kanser türüdür.Afrika kıtasında ise dördüncü sıradadır.Kadınlarda Avrupa,Asya,Güney Amerika ve Okyanusya kıtasında en sık ikinci,Kuzey Amerika ve Afrika kıtasında gözlenen üçüncü kanser türüdür (1).Türkiye'de, 2018 yılı kanser istatistiklerine göre KRK'lar erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra yüz binde 24.8 oranla üçüncü;kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra yüzbinde 14.7 oranla üçüncü sırada görülmekte olup bir yılda yaklaşık 18.750 kişiye kolorektal kanser teşhisi konulmuştur.Ülkemizde en sık görülen kolorektal karsinom histolojik alt tipi % 90.7 oranla adenokarsinomdur.Kolorektal kanserin ülkemizde tanı anında evrelere göre dağılım oranları lokalize %39.1,bölgesel %39,6,uzak organ tutulumu %21,3'tür (2).KRK'ların insidansı yaşla birlikte artmaktadır.45 yaşından sonra her on yılda yaşa bağlı insidans oranları artar. Erkeklerde KRK daha yaygındır. Tüm dünyada KRK mortalitesi son yıllarda azalmakla birlikte günümüzde yaklaşık %1,7 ila %1,9 oranında görülmektedir.Yaşam boyu KRK gelişme riski yaklaşık %5'tir (26, 27).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanser gelişimi başta çevresel ve genetik etkenler olmak üzere multifaktöriyeldir. Kendilerinde (veya yakınlarında) kanser, kolon polipi öyküsü, inflamatuar barsak hastalıkları, diyabet veya kolesistektomi öyküsü olan bireylerin KRK riskinin arttığı gösterilmiştir. Yaşam tarzı faktörleri de KRK etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Kanıtlar;

aşırı kilo ve obezitenin, fiziksel hareketsizliğin, sigara içmenin, alkol tüketiminin ve uygunsuz beslenme kalıplarının (lif, meyve, sebze, kalsiyum ve diyet ürünleri açısından düşük ve kırmızı ve işlenmiş et açısından yüksek bir diyet) KRK riskini artırdığını göstermektedir (28, 29). Ayrıca bağırsak mikrobiyomu, yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik durumun da kolorektal kanser riskini etkilediği bilinmektedir. KRK insidansı ve ölüm oranlarındaki en dikkate değer artışın, "batı" yaşam biçimini benimseyen orta ve yüksek insan gelişme indeksi (İGE) ülkelerinde meydana geldiği bilinmektedir (30). Gelişmiş ülkeler, kolon kanseri açısından en yüksek risk altındadır.

Kolorektal kanser gelişiminde aile öyküsü ve genetik yatkınlık bir risk faktörüdür.KRK'e sebep olabilen sendromlardan familial adenomatöz polipozis (FAP), Lynch sendromu, MUTYH-ilişkili polipozis, jüvenil polipozis sendromu ve Peutz-Jeghers sendromu örnek verilebilir.Hayat boyu KRK gelişme riski FAP hastalarında %100 e yakın saptanmıştır(31).

Cinsiyet: Kolorektal kanserler erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülür (32).

Irk: Siyahiler arasında kolorektal kanser riski diğer etnik gruplara göre daha yüksektir ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar (14). Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği, Afrika kökenli Amerikalılarda 45 yaşında kolorektal kanser taramasına başlanmasını ve tercih edilen tarama testinin kolonoskopi olmasını önermektedir (33).

Yaş: Kolorektal kanserlerin çoğu sporadiktir ve 40 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Yaşla birlikte, proksimal kolon kanserlerinin oranında bir artış gözlenmektedir (34).

Coğrafya ve Sosyoekonomik düzey: Kolorektal kanser insidansı Avustralya, Amerika ve Avrupa'nın belirli bölgelerinde yüksektir, ancak bazı Afrika ülkelerinde düşüktür Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde kolorektal kanser insidansı daha yüksektir (35).

Diyet ve Egzersiz: Kırmızı ve işlenmiş et tüketimi (sosis, salam, pastırma vb.) kolorektal kanser riskini artırır. Vitamin ve mineral takviyeleriyle ilgili farklı çalışmalar çeşitli sonuçlar vermiştir; ancak multivitamin ve kalsiyum takviyesinin koruyucu olduğu öne sürülmektedir (14,25-27). Obezite kolorektal kanser riskini artırırken, düzenli fiziksel aktivite önemli ölçüde daha düşük bir kolorektal kanser riskiyle ilişkilidir (36, 37).

Sigara ve alkol: Sigara ve alkol tüketimi kolorektal kanser riskini artırır.106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, sigara içenlerde kolorektal kanser gelişme riskinin hiç içmeyenlere kıyasla arttığını göstermiştir (RR 1,18, %95 CI 1,11-1,25) (37, 38). Birkaç çalışma, alkol tüketimi ile artan kolorektal kanser riski arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. 27 kohort ve 34 vaka kontrol çalışmasının bir meta-analizi, günde 50 gr'dan fazla alkol tüketen bireylerde kolorektal kanser riskinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir (39).

İlaçlar: Aspirin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve menopoz sonrası hormon replasman tedavisi, kolorektal kanser riskini azaltır edilir. Düşük androjen seviyelerinin kolorektal kanser riskini artırdığı gözlemlenmiştir (37, 40).

Abdominopelvik radyasyon: Pediatrik yaş grubunda abdominopelvik radyoterapi öyküsü olan hastalarda kolorektal kanser riski artar. Prostat kanseri için radyoterapi alan erkeklerde ve jinekolojik kanserler için radyoterapi alan kadınlarda kolorektal kanser riski normal popülasyondan daha yüksektir. Radyoterapinin sekonder malignite riskini artırması nedeniyle, uygulamadan belirli bir süre sonra hastaların bu açıdan izlenmesi önerilir (41, 42).

İnflamatuar bağırsak hastalığı: Uzun süreli inflamasyon-rejenerasyon döngüsü, inflamasyon-displazi-karsinom sekansı yoluyla displazi ve kanser oluşumuna yol açar. Kolon tutulumunun oranı önemlidir ve pankolitte risk en yüksektir. Hastalığın süresi arttıkça risk de artar. Ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser riski, Crohn hastalarından daha belirgindir (43, 44).

Akromegali: Akromegali hastalarında kolorektal kanser riski normal popülasyondan daha yüksektir.Akromegali Konsensus Grubunun önerilerine göre, tanı anında premalign kolon poliplerinin erken tespiti ve tedavisi için kolonoskopi yapılması önerilir (45, 46).

Diyabet mellitus: Diyabet hastalarında kolorektal kanser riski normal popülasyondan daha yüksektir (47, 48).

Kistik fibrozis: Kistik fibrosis hastalarında kolorektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (49).

Organ nakli: Organ nakli hastalarında uzun süreli immünosupresyonla ilişkili olarak, kolorektal kanser riski normal popülasyondan daha yüksektir (50)

Kolesistektomi: Kolesistektomi sonrasında özellikle proksimal kolonda kanser riskinde artış rapor edilmiştir (51).

Üriner diversiyon: Gastrointestinal segmentlerin kullanıldığı tüm üriner diversiyonlarda idrara maruz kalan kolon mukozası için kanser riski artar (52).

Ailesel meme ve over kanserleri: BRCA1 ve BRCA2 genleri DNA onarımında rol oynayan tümör baskılayıcı genlerdir. Mutasyonları, özellikle meme (%80) ve over (%40) kanserlerinde artışa neden olur.BRCA1 mutasyonunun 50 yaş altında kolorektal kanser riskini artırdığını gösterilmiştir (53).

Kolorektal adenom ve kanser öyküsü: Adenomatöz polip mevcut olan hastalarda kolorektal kanser gelişme riski artar. Özellikle villöz komponentin baskınlığı, yüksek dereceli displazi, büyük adenom boyutu (≥1 cm), fazla adenom sayısı ve erken tanı yaşının riski belirgin şekilde arttırdığı gözlemlenmiştir. Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda ilerleyen dönemlerde tekrar kolorektal kanser gelişme riski artar. Özellikle birinci derece akrabalarında kolorektal kanser tanısı olan bireylerde risk artar (54).

Diğer risk faktörleri: Koroner kalp hastalığı, artan kolorektal kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli bakteriyel ve viral ajanlar (örneğin, Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, JC virüsü, insan papilloma virüsü [HPV], Fusobacterium, bağırsak patojenik E. coli suşları tarafından kolonizasyonu ve bağırsak bakteri mikrobiyomunun çeşitliliğinin azalması), kolorektal kanser için risk faktörleri olarak öne sürülmüştür (55).

Genetik KRK yapabilen hastalıklar:

●**FAP:** Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve türleri (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe ailesel adenomatöz polipoz [AFAP]), kolorektal kanserlerin yüzde 1'inden azını oluşturur. FAP, 5. kromozomun uzun kolunda (5q22.2) bulunan Adenomatöz Polipozis Coli (APC) genindeki patojenik germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Tipik FAP durumunda, çocukluk çağında çok sayıda kolonik adenom gelişir. Semptomlar genellikle 16 yaş civarında başlar ve tedavi edilmeyen bireylerin yüzde 90'ında 45 yaşına kadar kolon kanseri gelişir. AFAP, klasik FAP ile benzer şekilde APC geninde mutasyonlarla karakterize edilen, otozomal dominant kalıtımlı, kolonda 20-100 adenomla belirgin bir sendromdur. Bu hastalarda, kolorektal kanser genellikle ortalama 56 yaşında gelişir. APC geni bir tümör baskılayıcı gen olup, WNT sinyal yolunun önemli bir

parçası olan CTNNB1'in parçalanmasını sağlayarak WNT sinyal yolunu negatif olarak düzenler. APC geninin normal alelinde, adenom gelişimi somatik nokta mutasyonları, delesyonlar, heterozigot kayıpları tarafından başlatılır. Sonraki aşamalarda, sporadik adenomların izlediği KRAS, SMAD4, TP53 genlerindeki kolorektal kanser yolağı izlenir. FAP'lı hastalarda standart tedavi genellikle profilaktik kolektomiyi içerir. Ancak, gastrik fundik gland polipleri, duodenal ve ince bağırsak polipleri, ekstrakolonik desmoid tümörler, hepatoblastom, tiroid karsinomu, beyin tümörleri gibi neoplazilerin görülebildiği kolektomi sonrası hastaların yakın klinik takipte tutulması önemlidir (20,56-59).

● **Lynch sendromu:** Lynch sendromu veya HNPCC (Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom), FAP'ten daha yaygın olan ve tüm kolonik adenokarsinomların yaklaşık %3'ünü oluşturan otozomal dominant bir sendromdur. Adenomlar genellikle 40 yaşın altındaki hastalarda ve sıklıkla orta ila yüksek dereceli displazi içeren villöz büyüme paterninde görülür. Bu bireylerdeki adenomlar, genel popülasyondaki adenomlu bireylere göre kansere daha hızlı dönüşme eğilimindedirler. Lynch sendromlu bireylerde kolorektal kanserlerin yanı sıra endometriyal, over, mesane, mide, üreter, ince bağırsak, beyin, hepatobiliyer kanalda da kanserler görülebilir. Adenomlar ve kolorektal kanserler bu bireylerde sağ kolon yerleşimlidir. Tümörlerin az diferansiye karsinom, medüller büyüme paterni ve müsinöz özellikler, tümörü infiltre eden lenfositler, Crohn benzeri bir reaksiyon gibi karakteristik histolojik özellikleri vardır. Lynch sendromu, otozomal dominant olarak kalıtılır, ancak olguların bir kısmında de novo mutasyonlar da tanımlanmıştır. DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataların tanınması, eksizyonu ve tamiriyle ilgili olan 'mismatch' onarım genlerinde germline mutasyonlar oluşur. Sendrom, DNA 'mismatch' onarım genlerinden birinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) veya MSH2 geninin susturulmasına yol açan epitel hücresel adhezyon molekülü (EPCAM) genindeki epigenetik, patojenik germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. Lynch sendromlu bireyler, bir işlevsel alel ve bir mutant alel ile doğarlar. İşlevsel alelde bir mutasyon olduğunda kanser riski ortaya çıkar. DNA MMR genlerindeki mutasyonlar, immünhistokimyasal ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları sonucunda belirlenebilir (20,56-59).

● **Gardner sendrom**u: APC mutasyonu görülen intestinal poliplere ek olarak, epidermal kistler, osteomalar, diş anomalileri, desmoid tümörler ve karakterli FAP varyantıdır (56-59).

● **Turcot Sendromu:** İntestinal polipler ve primer beyin tümörlerinin birlikte görülmesi ile karakterlidir. Bu hastalarda APC mutasyonu veya MMR genlerinde defekt saptanmaktadır (56-59).

● **Mutyh-ilişkili polipozis (MAP):** Diğer kalıtsal polipozis sendromlarından farklı olarak, bu sendrom otozomal resesif bir şekilde kalıtılır. Kolorektal kanser olgularının %0,3 ila %0,8'ini oluşturur. MUTYH geni, oksidatif stresten kaynaklanan DNA hasarını onaran bir DNA bazlı eksizyon onarım genidir. Bu sendromda, hastalar genellikle 10 ila 100 arasında adenomatöz polipe sahiptir (%15'inde 100'den fazla polip olduğu bildirilmiştir). Polipler mide ve duodenumda da görülebilir. Poliplerinin çokluğu göz önüne alındığında, bu sendrom FAP ve AFAP'a benzerlik gösterebilir, ancak MAP olgularında bu poliplerin sesil serrated lezyon prevalansı daha yüksektir. MAP olgularında, yaşam boyu kolorektal kanser görülme riski %80'dir (20,56-59).

● **Juvenil polipozis sendromu (JPS):** Otozomal dominant kalıtımlı, kolorektum, ince bağırsak ve midede multiple juvenil polipler izlenen bir ailevi kanser sendromudur. DSÖ'nün 2019 tanı kriterlerine göre, juvenil poliplerin kolorektumda 3 veya 5 adet bulunması veya gastrointestinal sistem boyunca juvenil poliplerin varlığı veya juvenil polipozis aile geçmişine sahip olanlarda herhangi bir sayıda juvenil polipin bulunması tanımlanır. Juvenil polipler genellikle makroskopik olarak saplıdır; ancak midede sesil bir görünüm de sergileyebilirler. Boyutları 5 cm'ye kadar ulaşabilir ve multilobar bir yapı gösterebilirler. Mikroskopik olarak, yüzeyleri erozyonlaşmış görünüme sahip, inflamatuar hücrelerle dolu ödemli stromal yapı içeren, reaktif epitelle döşenmiş, mukusla dolu kistik boşluklar ve dilate edilmiş glandlar bulunur. Primer etki epitelden ziyade stromal olabilir, ancak sonunda epitelde neoplastik bir dönüşüm olabilir. JPS olgularında yaşam boyu kolorektal kanser görülme oranı %40, mide ve ince barsak kanseri görülme riski ise %10 olarak bildirilir. JPS olgularında, gastrik, duodenal ve pankreatik kanserler tanımlanmıştır. Olguların %25'inde, SMAD4 veya BMPR1A genlerinde germline mutasyon tespit edilmiştir (20,56-59).

● **Peutz-jeghers sendromu (PJS):** Mukokutanöz melanin pigmentasyonu ve gastrointestinal poliplerle karakterize, otozomal dominant kalıtılan familyal kanser sendromudur. DSÖ 2019 tanı kriterleri arasında; 3 veya daha fazla histolojik olarak doğrulanmış Peutz-Jeghers polibi veya aile hikayesi varlığında herhangi bir sayıda PeutzJeghers polibi veya PJS aile hikayesi varlığında karakteristik mukokutanöz pigmentasyon

veya herhangi bir sayıda Peutz-Jeghers polibi ile karakteristik mukokutanöz pigmentasyonun görülmesi yer almaktadır (15). PJS olguları, kolorektum, ince bağırsak, mide, pankreas, meme, uterus, over, serviks, testis ve akciğer kanserlerinde artmış riske sahiptir. Histopatolojik olarak, villöz paternde, muskularis mukoza ile devamlılık halindeki ağaç benzeri dallanana düz kas 15 lifleri ve bunu normal görünümde mukozanın örtmesi polipleri tanısal özellikleridir. PJS olgularının bir kısmında tümör süpresör gen olan LKB1/STK11geninde "germline" mutasyon saptanmaktadır (20,56-59).

● **Serrated polipozis:** Multiple serrated kolon polipleri izlenen ve artmış KRK riski ile ilişkili, eski adı hiperplastik polipozis olan sendromdur. DSÖ 2019 tanı kriterleri, rektum proksimalinde boyutu 5 mm ve üzerinde, 5'ten fazla veya 10mm ve üzerinde 2'den fazla serrated polip/lezyon görülmesi veya kolonda, herhangi boyutta 20'den fazla (5'i rektum proksimalinde) serrated polip/lezyon görülmesidir (56-59).

Klinik Özellikler

Kolorektal kanserli hastalar erken dönemde asemptomatik olabilir veya nonspesifik semptomlar ile sağlık kuruluşuna başvurabilirler. Sık görülen belirtiler kilo kaybı, bağırsak alışkanlıklarının değişmesi, karın ağrısı,bulantı kusma,şişkinlik, iştahsızlık,halsizlik,senkop gibi spesifik olmayan belirtiler olabileceği gibi; nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi, alt gastrointestinal sistem kanaması,bağırsak lümeninin kısmen veya tam tıkaması(subileus-ileus),perforasyona bağlı bulgular şeklinde de görülebilir.KRK'in bölgesel lenf nodu metastazı dışında en sık metastaz yaptığı bölge karaciğerdir. Lenf nodu metastazları, az diferansiye ve infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlerde daha yaygındır. KRK hastalarının %15-25'i klinik tanı sırasında karaciğer metastazına sahiptir. Karaciğer metastazları, vasküler invazyon gösteren tümörlerde daha yaygındır. Diğer metastatik bölgeler arasında periton, akciğer ve over öne çıkar. Nadiren, merkezi sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavite metastazı görülebilir. Bazen tümörün lenfatik drenaj alanı içinde, perikolik yağ dokusunda veya komşu mezenterde, lenf nodu veya vasküler yapı morfolojisi olmayan izole tümör odakları görülebilir. Sağ kolon karsinomları genellikle daha ileri yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülür. Bu tür karsinomlar, cerrahi işlemlere bağlı komplikasyonlara daha yatkındır. Tümörün lokalizasyonu ayrıca metastatik kolorektal kanserin sonucuyla da ilişkilidir. Sağ kolon karsinomlarında peritoneal karsinomatozis daha sık görülürken, sol kolon karsinomlarında hepatik ve pulmoner metastazlar daha yaygındır. Bu nedenle, tümörün konumu, metastatik yayılım ve sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Tarama testlerinin yaygınlaşması ile asemptomatik saptanan

vaka sayısı artmaktadır.Gaytada gizli kan testi ve 50 yaş üstü bireylerde aralıklı kolonoskopi tarama testlerine örnek verilebilir.Kolonoskopi eşliğinde prekürsör lezyonlar değerlendirilip biyopsi alınabilir.Kolorektal kanser tanısı kesin olarak biyopsi veya rezeksiyon materyalinin histolojik incelenmesi ile konur.Kolorektal kanser tanısı, genellikle alt gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında veya cerrahi bir numuneden alınan biyopsinin histolojik incelemesi ile konur.Radyolojik görüntülemeler (Bilgisayarlı tomografi,manyetik rezonans görüntüleme,pozitron emiyon tomografisi vb.) primer tümör ve metastaz lokasyonlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir ve tümör evrelemesine katkıda bulunabilir.CEA kolorektal kanser tanılı hastaların %72-97'sinde serumda tespit edilen glikokaliks ilişkili bir antijendir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra CEA seviyeleri genellikle düşer, ancak nüks veya metastaz durumunda tekrar yükselebilir. KRK'nın erken evrelerinde genellikle negatif olduğundan tarama amaçlı kullanılmaz. Ancak, tedavi izleminde ve nüks hastalık açısından takip amaçlı faydalı olabilir (56-58).

Kolorektal Kanser Prekürsör Lezyonları

Konvansiyonel kolorektal adenoma: Konvansiyonel adenomlar, displastik epitelle karakterize premalign intraepitelyal neoplazilerdir. Makroskopik olarak geniş çeşitlilikte (saplı, sesil, flat, depreşe vb.) izlenebilirler. İleoçekal valvden itibaren tüm kolon ve rektumda oluşabilirler. Çoğu zaman asemptomatiktirler, ancak gastrointestinal kanama vb. belirtilerle sağlık kuruluşuna başvuruya neden olabilirler. Kolon adenomlarının görülme sıklığında cinsiyet farkı yoktur. 60 yaşından sonra görülme sıklığı %40-50 civarındadır. Kolorektal adenom izlenen hastaların birinci derece akrabalarında hem adenom hem de kolorektal kanser gelişme riski dört kat daha fazladır. Adenomatöz polibin maligniteye dönüşme riski; polibin çapı, histolojik tipi ve epitelyal displazi derecesi olmak üzere üç etkene bağlıdır. Kanserleşmesi kromozomal instabilite aracılığıyla gerçekleşir. Adenomların büyük bir kısmı karsinoma dönüşmez. Karsinom olasılığı, çok sayıda, büyük boyutta, villöz komponent miktarı daha fazla olan ve yüksek dereceli displazi içeriği bulunduran adenom varlığında artmaktadır. Konvansiyonel adenomlar, displazi derecelendirmesinde düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal olarak, villöz komponentin oranına göre üç alt tipe ayrılırlar (59).

- **Tübüler adenom:** Geleneksel adenomların en yaygın alt grubunu temsil eder. Bu lezyonlarda, tübüler yapılar ön plandadır. Villöz bileşen, lezyonun %25'inden azını oluşturur. Tübüler adenomda, normal kript mimarisi büyük ölçüde korunurken, kriptler değişken derecede

uzamıştır ve gland sayısı artmıştır. Diferansiyasyon kaybı ve psödostratifikasyon, goblet hücrelerinin ve absorbtif hücrelerin azalması ile karakterizedir.

● **Villöz adenom*:*** Viliform çıkıntıların adenomun %75'inden fazlasını oluşturduğu bir adenom türüdür. En sık rektosigmoid bölgesinde gözlenirler. Yaşlı hastalarda daha sık görülme eğilimindedirler. Kadifemsi, 2 cm'den büyük çapta veya karnabahar görünümünde kitleler oluştururlar. Malignite riski en yüksek olan adenom tipidir.

● **Tübülovillöz adenom:** Tübüler ve villöz yapıların bir arada görüldüğü adenom çeşitidir. Tanı için villöz yapıların adenomun %25'inden çoğunu ve %75'inden azını oluşturması gerekir. İnvaziv karsinoma gelişme riski,villöz kesimin oranı ile doğru orantılıdır.

● **İlerlemiş ("Advanced") adenom**: 10 mm'den büyük boyuta sahip, tübülovillöz veya villöz yapıda ve/veya yüksek dereceli displazi gösteren tüm adenomlar veya intramukozal adenokarsinomlar ilerlemiş adenom olarak adlandırılır. Senkron ve metakron lezyonlarla ilişkili olmaları nedeniyle, total kolonoskopi ile sıkı bir takip gereklidir(20, 59).

Kolorektal serrated lezyonlar: Serrated lezyonlar epitelde testere dişi veya yıldız şeklinde yapılanma ile karakterizedir.TSA,mikroveziküler HP'ler ve goblet hücrelerinden zengin tip HP'ler genelde distal kolon ve rektumda bulunur.SSL'lar %70-80 proksimal kolonda bulunurlar ve daha kötü prognozludurlar.Tüm KRK' ların %30'u serrated neoplazi yolağından gelişir. Bu yolakta, progresif CpG-ada metilasyonu sonucunda epitelyal displazi gelişimi ile karsinoma progresyon gerçekleşir. Sesil serrated lezyon ve geleneksel serrated adenom, bilinen karsinom prekürsörü iken; hiperplastik polibin sesil serrated lezyonun prekürsörü olduğu düşünülmektedir. Kolorektal serrated lezyonlar hiperplastik polip, sesil serrated lezyon (SSL), displazili sesil serrated lezyon, geleneksel (traditional) serrated adenom (TSA) ve sınıflandırılamayan serrated adenom olarak sınıflandırılmaktadır (59).

● **Hiperplastik polipler:** Yüzey epitelinde ve kriptlerin üst 2/3 kısmında izlenen serrasyonlar ve huni şeklinde eşit aralıklı kriptlerle karakterizedir.Hiperplastik polipler tüm kolorektal poliplerin yaklaşık %30'unu meydana getirir.Büyük bir kısmı distal kolon ve rektumda bulunur.Boyutları genellikle 5 mm'den küçüktür.Kriptin alt yarısında proliferasyon bölgesi izlenir. Kriptlerde bazal dilatasyon, distorsiyon görülmez; bazen dallanma izlenebilir.Hiperplastik polipler mikroveziküler ve goblet hücreli olmak üzere iki alt tipe ayrılır (59).

❖ **Mikroveziküler tip HP'ler**:(MVHP) Teşhisi, SSL kriterleri karşılanamadığında dışlama yoluyla konulabilen bir teşhistir. MVHP'de epitel erken olgunlaşır ve mikroveziküler epitel hücreleri (ince apikal vakuoller içeren yoğun sitoplazmalı hücreler) ile değişik sayıdaki goblet hücrelerini içerir. Nükleuslar küçük, yuvarlak ya da ovaldir ve bazalde lokalizedir (59).

❖ **Goblet hücrelerinden zengin tip HP'ler:** Genelde küçüktürler ve hemen göze çarpmayan morfolojik değişiklikler içerirler. Epitel hiperplazisi veya reaktif değişiklik zannedilerek kolayca gözden kaçarlar. Kript epiteli ve yüzey epiteli en çok küçük, uniform bazalde yerleşim gösteren nükleusa sahip goblet hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlarda kriptlerin uzunluğu ve genişliği, normal mukozadakilerden daha fazladır. Nadiren dallanma ve tortiozite gösterirler. Enine kesitlerde kript lümenleri MVHP'dekinin aksine stellat değil yuvarlaktır (20, 59).

● **Sesil serrated lezyonlar**:Sesil serrated lezyonlar tüm kolorektal poliplerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Sıklıkla (%70-80) proksimal kolonda görülür. Bu lezyonlar için daha önceden kullanılan "sesil serrated polip" ve "sesil serrated adenom" terimleri günümüzde önerilmemektedir. Mukus ile kaplı, soluk renkli, sesil veya düz lezyonlardır. Goblet hücreleri ile mikroveziküler müsin damlacıkları olan hücreleri karışık olarak içerir ve sakin sitolojik özellikler izlenir. SSL'ların TSA ve HP'lerden ayrımında esas olarak morfoloji önemli olmasına rağmen sitolojik özellikler de oldukça önemlidir. SSL'larda kriptler muskularis mukoza boyunca horizontal olarak seyrederler ve kript bazallerinde dilatasyon gösterirler. HP'deki yüzeyel serrasyonun aksine, kript bazallerine uzanan bir serrasyon ve asimetrik bir proliferasyon söz konusudur. Bunlardan en az birinin varlığı kript yapısının bozulduğunu gösterir. Nadiren dallanan kriptler görülebilir ancak bu SSL tanısı için gerekli değildir. SSL tanısında, bahsedilen serrated kript bozukluklarının, açık bir şekilde bir veya daha fazlası olması gereklidir. Serrated kriptler submukozaya herniye olabilir; bu durum invazyonla karıştırılmamalıdır. Prolifere yapıda kriptler ve muskularis mukozaya paralel şekilde geniş kript bazallerine (Ters T bulgusu) sahip lezyonlardır. Eşlik eden displazi varsa sesil serrated adenom olarak isimlendirilirler (20,56-59).

❖ **Displazili sesil serrated adenomlar**:Bazı SSL'lerde, karsinom gelişiminin bir geçiş evresi olarak displazi ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar displastik sesil serrated lezyon olarak adlandırılır. Displastik bileşen genellikle SSL'den net bir sınırla ayrılır ve konvansiyonel adenomlardan daha fazla morfolojik çeşitlilik gösterir. Sitolojik olarak, konvansiyonel adenomlarda görülen intestinal displaziye benzer veya yuvarlak atipik çekirdekler, belirgin nükleoller, yoğun mitozlar, eozinofilik sitoplazma ile karakterize olan serrated displazi görülebilir. Farklı displazi desenleri aynı polipte meydana gelebilir (59).

❖ **Geleneksel serrated adenomlar**:Geleneksel serrated adenomlar sıklıkla (%70) distal kolon ve rektumda görülür. Genellikle polipoid geniş tabanlı lezyonlar olup, çam kozalağı veya mercan desenine benzeyen bir yüzey yapısı gösterirler. Proksimal kolondakiler ise flat olabilir. TSA'nın en karakteristik 2 özelliği yarık benzeri serrasyon ve belirgin eozinofilik sitoplazmalı,

kalem benzeri nükleuslara sahip uzun kolumnar hücrelerin varlığıdır. Ektopik kript yapıları, polipoid olan TSA'nın villöz projeksiyonlarında daima bulunurken, flat TSA'da nadiren görülür. Çoğunlukla seyrek goblet hücresi içerirler. TSA'da yüksek dereceli displazi izlenebilir.

- **Sınıflandırılamayan serrated adenomlar**:Serrated yapıdaki bazı displastik polipleri TSA veya displazili SSL olarak sınıflandırmak zor olabilir. Bu durumda sınıflandırılamayan serrated adenom terminolojisi kullanılır (20, 59).

Makroskopik Özellkler

KRK'nin makroskopik görünümü belirgin ekzofitik büyüme ile "polipoid", ülserasyonla beraber belirgin intramural büyüme ile "infiltratif(ülseratif)", duvarın çepeçevre tutulumuyla "anüler" ve kitle yapmaksızın duvar kalınlaşması ile "diffüz" olmak üzere dört genel tipte kategorize edilir. En sık görünüm ülseratif tiptir.Krater görünümü sergileyen, santral bölgede sert tümöral alan ile periferik kabarık ve daha adenomatöz bölgeler içerir.Farklı makroskopik büyüme paternleri bir arada görülebilir.Tümörler proksimal kolon ve transvers kolonda daha sık olarak egzofitik görünümde iken, inen kolon ve rektumda ülsere ve anüler görünümde olma eğilimindedirler.Çekumda yerleşen tümörler genellikle polipoid paterndedir ve oldukça büyük boyutlarda tanı alır. Sol kolonda yerleşen tümörler genellikle anüler tarzda lümeni daraltır ve baryumlu radyografide elma yeniği bulgusu karakteristiktir.Müsinöz tümörler jelatinöz ve parlak görünümdedir.Ekzofitik tümörler ise daha yumuşak ve kolay dağılma eğilimindedir(56, 60).

Kolorektal Kanser TNM Evrelemesi

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC)'nin 2018 yılında güncellenen 8.baskı Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için tercih edilen evreleme sistemidir (Tablo 1-4) (61).

Tablo 1. Kolorektal Kanserlerde T Evrelemesi (61)

Primer Tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis:	Karsinoma in situ, intramukozal karsinom (intraepitelyal veya lamina propria invazyonu mevcut.)
T1	Tümör submukozaya invaze ancak muskularis propriaya uzanmamaktadır.
T2	Tümör muskularis propriaya invazedir.
T3	Tümör subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara invazedir.
T4	Tümör serozal yüzeyleri(visseral peritonu) veya komşu organ/yapıları infiltre etmektedir.
T4a	Tümör visseral peritonla ilişkilidir. (tümör boyunca bağırsağın perforasyonu ve periton yüzey inflamasyon alanları oluşur.)
T4b	Tümör diğer organ veya yapılara direkt invazyon göstermektedir.

Tablo 2. Kolorektal Kanserlerde N Evrelemesi (61)

Bölgesel Lenf Nodu(N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 -3 bölgesel lenf noduna metastaz var (lenf nodundaki tümör çapı ≥ 0.2 mm boyutunda olmalı) veya lenf nodu metastazı olmayan hastalarda herhangi bir sayıda tümör depoziti varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz varlığı
N1b	2 veya 3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz varlığı
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, peritonla örtülü olmayan perikolik ve perirektal yumuşak dokuda veya mezenterde tümör depozitlerinin bulunması
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz varlığı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz bulunması
N2b	7 ve daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz bulunması

Tablo 3. Kolorektal Kanserlerde M Evrelemesi (61)

Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi
M0	Uzak metaztaz yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye/organa metastaz veya peritoneal metastaz
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir organ veya bölge ile sınırlı uzak metastaz bulunması
M1b	Peritoneal metastaz olmadan 2 veya daha fazla organ ile sınırlı uzak metastaz
M1c	= Sadece peritoneal metastaz ya da peritoneal metastazla birlikte başka bölge ve organlarda metastaz

Tablo 4. Kolorektal Kanser TNM Evrelemesi (61)

TNM Evrelemesi			
T	**N**	**M**	**Evresi**
Tis	N0	M0	0
T1,T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1c	IVC

Kolorektal Kanser Histolojik Sınıflaması

Kolorektal kanserlerin büyük bir bölümü, adenokarsinom denilen, glandüler yapılarla karakterize bir tür kanserdir ve genellikle stromada bulunan displastik hücrelerle döşeli glandüler yapılar halindedir. Bu tür kanserlerde glandüler hücrelere ek olarak, çeşitli miktarda Paneth hücreleri, nöroendokrin hücreler, skuamöz hücreler, melanositler ve trofoblastlar gibi hücreler de bulunabilir. Mitotik figürler genellikle bol miktarda bulunur ve gland lümenlerinde, nükleer ve sellüler debris ile birlikte, yoğun eozinofilik mukusla karışık kirli nekroz görülebilir. Nadir durumlarda, kolorektal bölgede skuamöz hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom, lenfoma, gastrointestinal stromal tümör, malign melanom, teratom, plazmositom, schwannom ve metastatik tümörler gibi diğer tümör tipleri de görülebilir. Adenokarsinom alt tipleri; serrated adenokarsinom, adenom benzeri adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, zayıf koheziv karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, medüller adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, özel olmayan tip andiferansiye karsinom ve sarkomatoid komponent içeren karsinomdur.Adenokarsinomun tanımlayıcı özelliği tümörün muskularis mukozadan submukozaya invazyonudur (Tablo 5) (59, 62-65).

Tablo 5. Kolorektal Adenokarsinom Histolojik Derecelendirme (59, 62-65)

Kriter	**Diferansiyasyon Durumu**	**DSÖ 2010 Derece(Grade)**	**DSÖ 2019 Derece(Grade)**
>%95'ten fazla gland oluşumu	İyi diferansiye	Derece(Grade) 1	Düşük derece (G1)
%50-95 oranında gland oluşumu	Orta diferansiye	Derece(Grade) 2	Düşük derece (G1)
%0-49 oranında gland oluşumu	Az diferansiye	Derece(Grade) 3	Yüksek derece (G2)

KRK'lar gland yapılarının varlığı esas alınarak derecelendirilir. İyi, orta, az ve indiferansiye şeklinde 4 dereceye ayrılır. Tümörde gland yapıları %95'ten fazla ise iyi diferansiye (Derece 1), %50-95 arası ise orta derece diferansiye (Derece 2), %50'den az ise az diferansiye (Derece 3), gland yapıları, müsin, skuamöz veya nöroendokrin diferansiasyon bulunmuyor ise indiferansiye (Derece 4) olarak derecelendirilir. DSÖ'nün 2019 güncellemesine göre ise derecelendirme, gland yapılarının %50'den az veya fazla olmasına göre, düşük dereceli (eskiden iyi veya orta derece diferansiye) ve yüksek dereceli (eskiden az diferansiye) olarak

ikiye ayrılmıştır. DSÖ 2019 Sınıflaması Kolorektal Adenokarsinom Histolojik alt tipleri Tablo 6'da verilmiştir (59, 62-65).

Tablo 6. DSÖ 2019 Sınıflaması Kolorektal Adenokarsinom Histolojik alt tipleri (59, 62-65)

Kolorektal kanser histolojik alt tipleri	
Adenokarsinoma, NOS ▪ Müsinöz adenokarsinoma ▪ Taşlı yüzük hücreli karsinoma (Poorly koheziv karsinoma) ▪ Medüller adenokarsinoma ▪ Serrated adenokarsinoma ▪ Mikropapiller adenokarsinoma ▪ Adenom benzeri adenokarsinoma ▪ Sarkomatoid komponent içeren adenokarsinoma ▪ Adenoskuamöz karsinoma ▪ İndiferansiye karsinoma, NOS	**Nöroendokrin tümör, NOS** ▪ Nöroendokrin tümör, Grade 1-2-3 ▪ L-hücreli tümör ▪ Glukagon benzeri peptit salgılayan tümör ▪ PP/PYY-salgılayan tümör ▪ Enterokromaffin hücreli tümör ▪ Seratonin salgılayan tümör **Nöroendokrin karsinom, NOS** ▪ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom ▪ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom **Mikst nöroendokrin ve non-nöroendokrin karsinom (MiNEN)**

NOS: Not otherwise specified (aksi belirtilmedikçe).

- **Müsinöz adenokarsinom:** En yaygın adenokarsinom alt tipidir. Müsinöz alanları yüzde elliden az olan kanserler,müsinöz bileşkeye sahip olarak adlandırılır.Adenokarsinom NOS ile kıyaslandığında, bu tümörlerde MSI oranı artmıştır.
- **Taşlı yüzük hücreli karsinom(kötü koheziv karsinom):** Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasının belirgin intrasitoplazmik müsin içerdiği ve nükleusun kenara itildiği bir morfolojiye sahip tümörlerdir.Bu tümörler genellikle nükleusun yer değiştirmesi ve moldingi ile birlikte görülür. Tümörler genellikle ileri evrelerde tespit edilir. Adenokarsinom, NOS ve müsinöz karsinoma aynı evredeyken, müsinöz karsinom daha kötü bir prognoza sahiptir. Metastazlar hızlı bir şekilde yayılır ve kolorektal kanser için tipik olmayan birçok bölgede

görülebilirler, özellikle sağ kolonda sıkça ortaya çıkarlar. Müsinöz karsinomlarda mikrosatellit instabilitesi (MSI) sık görülür ve bu durumun Lynch Sendromu ile yakın bir ilişkisi vardır.

- **Medüller adenokarsinoma**: Veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü ve yoğun eozinofilik sitoplazmalı malign hücre tabakaları ve belirgin mikst tipte infiltrasyon alanları ile karakterizedir. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) sıklıkla gözlenir ve en sık olarak BRAF mutasyonları ile ilişkilidir. Genellikle iyi bir prognoza sahiptirler. İmmünohistokimyasal olarak CDX2 ve CK20 kaybı mevcuttur.
- **Serrated adenokarsinoma**: Kolorektal kanserlerin %10-15'ini oluşturan serrated adenokarsinomlar, morfolojik olarak glandüler serrasyon varlığı gibi serrated poliplere benzer bir görünüme sahiptir ve müsinöz alanlarla sık sık ilişkilendirilirler. Düşük nükleus/sitoplazma oranına sahiptirler. Serrated adenokarsinomlarda, mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H), CpG adası metilasyon fenotipi ve BRAF mutasyonları daha sık görülür. Bu tümörler daha infiltratif sınırlara sahiptir ve tümör tomurcuklanması daha yaygındır. Prognozları genellikle daha kötüdür.
- **Mikropapiller adenokarsinoma**Vasküler yapıları taklit eden stromal boşluklarda, küçük kümeler halinde tümör hücrelerinin bulunduğu bir görünüm ile karakterizedir. Tanı için bu görüntünün tümörün %5'inde veya daha fazlasında olması gerekir. Lenf nodu metastazı riski yüksektir ve lenfatik invazyon, ekstramural vasküler invazyon, perinöral invazyon gibi kötü prognostik faktörler sıkça görülür.
- **Adenom benzeri adenokarsinoma**: nvaziv alanların %50'si veya daha fazlasının düşük dereceli bir morfolojiye sahip olduğu ve villöz yapıları ile adenom benzeri bir görünüme sahip olduğu bir invaziv adenokarsinom olarak tanımlanır. Desmoplastik reaksiyon minimaldir ve itici bir büyüme paterni sergiler. Bu tümörler yüksek bir KRAS mutasyon oranına sahipir ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir.
- **Adenoskuamoz karsinoma**:Adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom özelliklerini beraber gösterir.İnsidansı çok düşüktür.
- **Sarkomatoid komponent içeren adenokarsinoma**Undiferansiye komponent, iğsi hücreler ve rabdoid özellikler gibi sarkomatoid alanlar ile karakterizedir. Tümör genellikle geniş sitoplazmalı ve intrasitoplazmik, eozinofilik rabdoid cisimcikler içeren rabdoid hücreler içerir. Tümör hücreleri sıklıkla kohezyon kaybı gösterir ve miksoid matriks içine gömülüdür. Pleomorfik dev hücreler yanı sıra glandüler farklılaşma alanları da görülebilir.
- **İndiferansiye karsinoma:** Diğer epitelyal tümörlerden ayrılmak için medüller karsinomun morfolojik, immünhistokimyasal ve moleküler olarak farklı bir belirtisi

bulunmamaktadır. Ancak medüller karsinom, pushing sınırlarının olmayışı, sinsityal büyüme paterninin ve belirgin lenfositik infiltratın yokluğu ile ayırt edilir (59, 62-65).

Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerde tümör evresi, en önemli prognostik faktördür Beş yıllık sağkalım oranları, lokalize hastalıkta %90, bölgesel metastaz varlığında %69 ve uzak metastaz varlığında %12'dir (27).

- **Tümör invazyon derinliği**: Kolorektal kanserde, tümörün invazyon derinliği doğrudan prognozla ilişkilidir ve TNM evreleme sisteminde bulunmaktadır.Visseral periton iştirakı, peritoneal karsinomatozis riski ile ilişkilidir.Peritoneal katılım, evre II hastalıkta adjuvan tedavi kararında etkilidir.Hastalığın lokal yayılımı bağımsız olarak sağkalımı etkiler (20).

- **Bölgesel lenf nodu metastazı**:Bölgesel lenf nodlarının durumu, hem prognostik hem de evreleme için önemlidir.. Bazı çalışmalarda metastatik lenf nodlarının toplam lenf nodu sayısına oranının, metastatik lenf nodu sayısından daha doğru prognostik gösterge olduğunubelirtmektedir.Bölgesel lenf nodlarının tanımı, primer tümör lokaslizasyonuna göre değişir. Tümörden uzak lenf nodu metastazları daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Bölgesel lenf nodu metastazı,tekrarlayan uzak metastaz riskini için adjuvan tedavi kararında etkilidir (66, 67).

- **Perinöral invazyon**:Perinöral invazyon çoğu zaman ileri hastalığın göstergesidir ve diğer olumsuz patolojik bulgularla birlikte olma eğilimindedir (56).

- **Vasküler ve lenfatik invazyon**:Lenfatik invazyon,evre 1 kolorektal kanserde lenf nodu metastazı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.Özellikle lenf nodu metastazı olmayan hastalarda prognostik öneme sahiptir.Vasküler invazyon, bağırsak duvarında submukoza veya muskularis propria içinde ise intramural vasküler invazyon (İMVİ) olarak isimlendirilir.Muskularis proprianın ötesinde ise ekstramural vasküler invazyon (EMVİ)olarak isimlendirilir.İMVİ, kötü bir prognozla ilişkilendirilir.EMVİ hastalık nüksü ve sağkalımın bağımsız bir prognostik göstergesidir.EMVİ'nin negatif prognostik etkisi, İMVİ'den daha yüksektir. Hem venöz invazyon hem de lenfatik invazyon, bağımsız olumsuz prognostik göstergelerdir (68-70).

- **Histolojik derece**:Tümör farklılaşmasının derecesini yansıtır ve evreden bağımsız bir prognostik faktördür.İyi diferansiye ile orta derecede diferansiye tümörler arasındaki prognostik fark, iyi-orta derecede diferansiye tümörler ile az diferansiye tümörler arasındaki fark kadar net değildir.Bu durumdan ötürü 3 dereceli sistemin yerine, düşük veya yüksek olmak üzere 2 kademeli derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (20).

- **Histolojik tip**:Müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, indiferansiye karsinom ve sarkomatoid komponentli karsinom daha kötü sağkalıma sahiptir.Medüller karsinom daha iyi prognoz göstermektedir.Mikropapiller adenokarsinoma,lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon gibi kötü prognostik faktörlerin çoğu zaman eşlik ettiği bir tümör tipidir ve lenf nodu metastazı riski yüksektir (20, 71).

- **Büyüme paterni**: Tümörün invaziv kenarında sergilediği büyüme paterni, büyüme paterni olarak adlandırılır ve kolorektal kanserde prognostik bir öneme sahiptir, kötü histopatolojik özelliklerle ilişkilendirilir. Büyüme paterninin sınıflandırmasında, spektrumun bir ucunda komşu dokuya itici tarzda uzanan, düzgün, yuvarlak sınırlı "ekspansil" tümörler bulunurken, diğer ucunda ise normal dokuyu agresif şekilde diseke eden, düzensiz sınırlı "infiltratif" tümörler yer alır. Bazı sınıflandırmalarda, tümör sınırının hem ekspansil hem de infiltratif özellikler gösterdiği durumlar için "mikst" kategorisi kullanılır. İnfiltratif sınır, bağımsız bir negatif prognostik faktör olarak kabul edilirken, ekspansil sınır daha iyi bir prognoz ve daha düşük evre ile ilişkilendirilmiştir (72-74).

- **Lenfositik yanıt**:İmmün yanıt, kolorektal kanserde tümörün ilerlemesini kontrol etmede kritik bir rol oynar. Ancak, henüz geçerli ve yaygın kabul gören bir patolojik derecelendirme sistemi yoktur. Lenfositik yanıtın değerlendirilmesinde, "tümörü infiltre eden lenfositler (TİL)", "intratümöral stromal lenfositler", "peritümöral lenfositler", "Crohn benzeri lenfoid reaksiyon" gibi lenfoid immün reaksiyonlarının varlığı derecelendirilir. TİL varlığında, agresif davranışla ilişkili histopatolojik özellikler daha azdır ve daha iyi bir prognoz öngörülür. Mikrosatellit instabilitesi (MSİ) ile ilişkilidir. Crohn benzeri lenfoid reaksiyonun bağımsız prognostik öneme sahip olduğu bulunmuştur. Tümörün invazyon sınırında germinal merkezi olan veya olmayan lenfoid agregatların görülmesi, Crohn hastalığını andırdığı için Crohn benzeri lenfoid reaksiyon (CBLR) olarak adlandırılır. Hastanın tümöre verdiği immün tepki olarak kabul edilir ve iyi bir prognostik belirteçtir. MSİ ile ilişkilidir. Tümöre karşı gelişen inflamatuar reaksiyonlar arasında, tümör büyümesini etkilediği düşünülen, intestinal bakteriyel bariyerde bozulma ile ilgili olan nötrofilik infiltrasyon da bulunmaktadır. Tümörün invaziv kenarında, yüksek derecede nötrofil granülosit varlığının iyi bir prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (20, 75-81).

- **Peritümöral fibrozis:** Tümör tarafından indüklenen fibrotik stromal yanıt, invaziv kolorektal kanserin ayırt edici özelliklerindendir ve desmoplastik reaksiyon olarak bilinir. Malign tümörlere eşlik eden stromal reaksiyonun ana bileşeni kanserilişkili fibroblastlardır. Kanserilişkili fibroblastlardan üretilen faktörlerin, tümörün invaziv etkisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kolorektal kanserde desmoplastik reaksiyon paterni, tümörün invaziv kenarında

keloid benzeri kollajen ve miksoid stroma varlığına göre "matür", "intermediate" ve "immatür" olarak 3 kategoride sınıflandırılmıştır. İmmatür desmoplastik reaksiyonun rekürrens ve sağkalım üzerinde olumsuz etkisi gösterilmiştir. Desmoplastik yanıt, tümörü aralayan orantısız sıkı/yoğun fibröz bağ doku birikimidir (82, 83).

- **Tümör tomurcuklanması:** Tümörün invaziv kenarında tek tek veya 5 hücreden az küçük kümeler halinde tümör hücrelerinin varlığı, tümör tomurcuklanması olarak kabul edilir. Polip zemininde gelişen adenokarsinomlarda yüksek tümör tomurcuklanmasının lenf nodu tutulumu için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek tümör tomurcuklanması, kolorektal kanserlerde kötü prognozgöstergesidir.Tümör tomurcuklanması intratümöral veya tümör peritümöral olabilir.Tümör tomurcuklarında, WNT sinyal yolu proteinleri genellikle düzensizdir ve adezyon molekülü olan E-cadherinin kaybını gösterirler. Aynı zamanda, CD133, LGR5 ve diğer kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu tümör tomurcuklarına eşlik eder. Tümör tomurcuklanması, evre 1 kolorektal kanser olgularında lenf nodu metastazının faydalı bir belirleyicisi olarak kabul edilir. Evre 2 kolorektal kanser olgularında, yüksek dereceli tümör tomurcuğu daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir ve bu hastalarda adjuvan tedavi düşünülebilir. Uluslararası konsensus konferansında, tümör tomurcuklanmasını değerlendirmek için önerilen kriterlere göre, 0,785 mm2 lik alanda, 0-4 tomurcuk varlığı düşük skor, 5-9 tomurcuk orta skor, 10 veya daha fazla tomurcuk yüksek skor olarak derecelendirilir (84-89).

- **Az diferansiye kümeler**:Az diferansiye kümeler, invaziv tümör çevresi stromada glandüler yapılanma oluşturmadan beş ve üzeri tümör hücresinden oluşan gruplar olarak tanımlanır. Az diferansiye kümeler sayısına göre G1, G2 veya G3 olarak derecelendirilir. Kolorektal kanser hastalarında bağımsız bir prognostik faktördür ve kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek dereceli az diferansiye kümelerin, artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu ilişki, neoplastik hücrelerin epitelyal özelliklerini kaybederek hücre dışı matriks boyunca göç etmesi ve metastaz yapmak için mezenkimal hücre potansiyelini elde ettiği bir süreç olan, epitelyal-mezenkimal geçiş ile açıklanmaktadır. Evre II kolorektal kanser olgularında, az diferansiye kümelerin yüksek riskle ilişkili olması nedeniyle adjuvan tedavi kararı ve radikal cerrahi ihtiyacı ile ilgili karar vermede etkili olmaktadır (90-92).

- **Tümör-stroma oranı**: Tümör-stroma oranı, tümörün içerdiği stroma miktarına dayanan bir histopatolojik parametredir. Tümörün en derin invaziv kısmında 10x büyütmede %50'den fazla stromal alan varlığı "stroma-yüksek", %50 veya daha az stromal alan varlığı ise "stroma-düşük" olarak kabul edilir. Kolorektal kanserlerde yüksek stroma oranı, artmış bölgesel lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiş olup, mevcut TNM evrelemesine ek bir prognostik

belirteç sağlar. Stroma oranı yüksek olan tümörler, genellikle kötü bir prognoza sahiptir (93, 94).

- **Rezidüel tümör**: Rezidüel tümör varlığı olumsuz bir prognostik faktördür.Rezidüel tümör sınıflandırma sisteminde, mikroskobik rezidüel tümör varlığı R1, makroskopik rezidüel tümör varlığı R2 olarak sınıflandırılır; rezidüel tümör yoksa R0 kullanılır (95).
- **Radyal cerrahi sınır**: Radyal rezeksiyon sınırı, tümör ile rezeksiyon sınırı arasındaki mesafe 1 mm veya daha küçükse pozitif kabul edilir.Radyal cerrahi sınır pozitifliği lokal nüks gelişimini öngörür ve genel sağkalım üzerinde etkilidir (96).
- **Preoperatif CEA düzeyi**: Yüksek serum CEA düzeylerinin (>5 ng/mL) tümör evresinden bağımsız olarak prognoz üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (97).
- **Bağırsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyon:** Kolon ve rektum kanserleri için tanı anında klinik obstrüksiyonun olumsuz bir prognostik etkisi olduğu bildirilmiştir.Çalışmaların çoğunluğu çok değişkenli analizde obstrüksiyon ve/veya perforasyonun bağımsızolarak daha kötü sağkalımı öngördüğünü göstermektedir (98).

Kolorektal Karsinogenez

Genetik hasarın gelişiminde, DNA tamir genleri, proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve apoptozu düzenleyen genler hedeflenir. DNA tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar, diğer genlerde oluşan genetik hasarın onarımını engelleyerek dolaylı olarak etki gösterebilir ve genomda neoplastik dönüşüm için bir dizi mutasyonun ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Mutasyon maruziyeti ve tolerans, "genomik instabilite" olarak adlandırılır ve kolorektal kanser gelişimi için belirleyicidir. Genomik instabiliteye neden olan üç farklı mekanizma bulunmaktadır.Bunlar kromozomal instabilite (CIN) ara yolu, mikrosatellit instabilite yolu ve CpG adası metilatör fenotipi (CIMP) olarak adlandırılır.

Kromozomal instabilite: Sporadik Kolorektal Kanserlerin yaklaşık %75'i ve Lynch Sendromu harici herediter geçişli Kolorektal Kanserlerin büyük bir kısmı bu ara yolu kullanarak gelişir. Kötü prognoz belirtisidir. WNT ile ilişkilidir. APC/β-katenin yolu veya adenom-karsinom sekansı olarak da bilinir. Bu arayol boyunca gelişen kanserlerde kromozomun geniş bir bölgesinde delesyonlar veya duplikasyonlar gibi büyük kromozom anormallikleri izlenir. Bu değişikliklerin sonucunda, Kolorektal Kanser gelişiminde kritik olan bazı tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerde mutasyon birikimi oluşur. APC, KRAS, TP53, SMAD4, PIK3CA gibi genlerin mutasyonları gözlenir.PIK3CA geni, phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha olarak bilinen bir lipid kinazını kodlar. Kolorektal kanserlerde PIK3CA mutasyonlarının yaklaşık %20 oranında gözlemlendiği belirtilmektedir. Bu mutasyonlar

genellikle ekzon 9 (%60-65) ve ekzon 20 (%20-25) bölgelerinde görülür ve genellikle KRAS mutasyonları ile birlikte ortaya çıkar. APC'deki biallelik inaktivasyonunu takiben, KRAS, TP53 ve DCC genlerinde mutasyonlar izlenir. Çeşitli tümör süpressör genlerinde ve onkogenlerinde gözlenen ardışık mutasyon birikimleri sonucunda, tümör süpressör genlerindeki heterozigot kaybı, yaygın metilasyon kaybı nedeniyle, kolonun fokal epitelyal proliferasyonunu takiben küçük adenomların gelişimi gözlenir. Bu küçük adenomlar zamanla büyür, daha displazik hale gelir ve sonunda invaziv kanser gelişir (55, 99-101).

WNT Sinyal yolağı: 2015 yılında yayınlanan Kanser Genom Atlası'na (The Cancer Genome Atlas-TCGA) göre, Kolorektal Kanserlerin %94'ünde, özellikle APC geninde olmak üzere Wnt sinyal yolunun bir veya daha fazla üyesinde mutasyon olduğu belirtilmiştir. Kromozom 5q21-q22 üzerinde bulunan APC geni, bir tümör baskılayıcı gen olarak işlev görür. APC geni normalde intrasitoplazmik β-katenini parçalayarak hücre içindeki seviyelerini düzenler. APC geninin allelerinden biri erken aşamada kaybedilmiş veya kişinin mutant bir allel ile doğduğu öne sürülmektedir. Bu durum Kolorektal Kansere eğilim oluşturur ve bu olay "ilk darbe" olarak adlandırılır. Daha sonra APC geninin ikinci alleli de kaybedilir, bu ise "ikinci darbe" olarak adlandırılır. KRAS, TP53, SMAD2, SMAD4 mutasyonlarının da dahil olduğu ek mutasyonlar sonucu normal epitelden karsinoma giden süreç izlenir. Somatik ve germ hücre mutasyonlarının yaklaşık %75'i ekzon 15'te görülür (99, 101, 102).

Wnt sinyal yolu, farklılaşmamış kök hücrelerin kolonik kriptlerin tabanında kalmasını ve normal veya kanser kök hücrelerinin hayatta kalmasını sağlar. Wild tip APC proteini, beta-kateninin ubikuitin aracılı proteazomal parçalanmasını düzenleyerek Wnt sinyallemesini negatif olarak kontrol eder. Ancak APC genindeki mutasyonlar WNT sinyalinin aktivasyonuna neden olur. Bu durum, sitoplazmik beta-katenin birikmesine ve nükleusa geçmesine yol açar. Nükleusa geçen beta-katen, proliferasyondan sorumlu MYC ve siklin D1 gibi transkripsiyon genlerini aktive ederek hücrenin apoptozdan sapmasına ve neoplazinin başlamasına izin verir. Beta-katenin mutasyonları, adenomlarda invaziv kansere göre daha yaygındır ve kolorektal kanser karsinogenezinin erken aşamalarında bulunabilir.APC mutasyonları, Wnt yolunu aktive eden tek tetikleyici değildir. AXIN1 ve AXIN2 genlerindeki mutasyonlar ve transkripsiyon faktörü TCF-4'teki mutasyonlar da sinyalleme artışına katkıda bulunabilir.KRAS genindeki nokta mutasyonları, kolorektal kanserlerin %30-45'inde görülebilir. KRAS, MAP kinaz yolaklarında (RAF -MEK-ERK yolakları) EGFR'nin aktivasyonu ile başlayan bir dizi reaksiyon zincirinin ara basamağını oluşturur. Ayrıca, PI3K yolaklarında da PIP2'nin fosfatlanarak yolakların aktive edilmesini sağlar. KRAS mutasyonu sonucunda bu yolaklar aktive olur. NRAS (%1-6) ve BRAF (%15) aktivasyonu da daha azoranda KRAS aktivasyonu

olmadan yolaklarda aktivasyona neden olabilir. PTEN inaktivasyonu da bu yolaklarda aktivasyona sebep olabilir.APC geninin germline mutasyonları ailesel adenomatöz polipozise, somatik mutasyonları ise sporadik kolorektal kanser gelişimine sebep olabilir.

TP53 Yolağı: 17.Kromozomun kısa kolunda bulunan TP53 geni, tümör baskılayıcı proteinleri kodlayan bir gen olarak hücre döngüsünü, DNA onarımını, yaşlanmayı ve apoptozu düzenler. Kolorektal Kanser olgularının %50-75'inde TP53 geninde mutasyon veya fonksiyon kaybı rapor edilmiştir. Düşük seviyedeki DNA hasarı ve diğer stres koşullarında, p21 yoluyla hücre döngüsünün durmasını indükleyerek DNA hasarının onarımına izin verir. DNA hasarı daha yoğun olduğunda ise BAX (ve diğer proteinler) yoluyla apoptotik hücre ölümünü başlatır. Bu mutasyonel olay genellikle sporadik kanserlerde adenom-karsinom geçişinin ileri evrelerinde izlenirken, inflamatuar bağırsak hastalığı ile ilişkili karsinojenezde daha erken dönemde gerçekleşir (99).

KRAS Yolağı: RAS, tüm hücre organlarında ifade edilen ve sinyal iletiminden sorumlu olan bir protein ailesidir, GTPaz adlı bir protein sınıfına aittir. RAS tarafından düzenlenen sinyal yolları, hücre proliferasyonu, farklılaşma, adezyon, apoptoz ve göç gibi süreçleri kontrol eder. KRAS ve NRAS, RAS ailesinin ana üyeleridir ve bunların mutasyonları KRK'ların çoğunda gözlenir. KRAS mutasyonları, KRAS onkoproteini aktive ederek kendine özgü GTPaz enzimatik aktivitesini azaltır veya inaktive eder, bu da proteini aktif GTP'ye bağlı hale getirir. Sonuç olarak, RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) kaskadı hücre içinde aktive olur. MAP kinaz yolağı, kolorektal kanserli hastaların %70'inde görülen en yaygın sitogenetik değişikliktir ve kötü bir prognostik faktördür. p53 ise hücre büyüme ve çoğalmasını kontrol eden bir tümör baskılayıcı gen olarak bilinir. KRAS protoonkogenindeki mutasyonlar, KRK'ların yaklaşık %40'ında, özellikle ekson 2'de, kodon 12 ve 13'te somatik yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar şeklinde meydana gelir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ise hücre büyümesi ve döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. EGFR'nin aktivasyonu RAS GTP ile bağlanarak gerçekleşir ve bu da BRAF, MEK ve ERK'nin aktivasyonuna yol açar. EGFR, KRK'larda başlangıç ve ilerleme sürecinde önemli bir rol oynar ve hedeflenen monoklonal antikorlar (örneğin cetuximab veya panitumumab) için bir hedef haline gelir. EGFR sinyal yolundaki KRAS ve NRAS mutasyonları, EGFR'yi hedefleyen ajanlara direnç geliştirebilir (103, 104).

TGFβ/SMAD Yolağı: 18q bölgesindeki kayıp heterozigotluk (LOH), Kolorektal Kanserlerin yaklaşık %70'inde tümörün ileri aşamalarında meydana gelir ve kötü bir prognozla ilişkilidir. 18q'deki LOH, DCC, SMAD2 ve SMAD4 gibi birkaç tümör baskılayıcı genin Kolorektal Kanser patogenezinde rol oynadığını gösterir. DCC geni, immünglobulin ailesinden

bir proteini kodlar ve hücre adezyonu ile hücre göçünde rol oynar. DCC geni bölgesindeki LOH, Kolorektal Kanserlerin yaklaşık %70'inde görülür. DCC genindeki mutasyonlar, hücrenin anormal olarak hayatta kalmasına neden olabilir. SMAD2 ve SMAD4, 18q21.1'de yer alan ve kolorektal karsinogenezin ilerlemesi sırasında yaygın olarak delesyona uğrayan bölgelerde bulunur. Bu genler, transforming growth factor β (TGF-beta) sinyal yolunu kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, TGF-beta inhibitör yolunun sinyal iletimini azaltabilir (99).

Mikrosatellit İnstabilite (MSI): Mikrosatellitler, genom içinde dağılan, tekrar eden, 1-5 baz uzunluğunda, kısa DNA baz segmentleridir.Ancak, mikrosatellit dizilerinin çoğu genlerin kodlanmayan bölgelerinde, yani intronlarda bulunur ve bu nedenle, bu genlerdeki mutasyonlar genellikle bir soruna neden olmaz. Ancak, Tip II TGF-β reseptörü ve BAX gibi bazı mikrosatellit dizileri, genlerin kodlanan bölgelerinde veya hücre çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynayan genlerin promotör bölgelerinde bulunur.DNA replikasyonu sırasında tekrarlayan birimlerin delesyonu veya inserisyonu, segment uzunluğunda değişikliklere neden olabilir ve bu hatalar normal koşullarda DNA uyumsuzluk (mismatch) onarım genleri (MMR) tarafından düzeltilir. İnsanlardaki uyumsuzluk (mismatch) onarım genleri; MLH1, PMS1, PMS2, MSH2 ve MSH6'dır. DNA uyumsuzluk (mismatch)onarım sistemindeki bir defekt, kodlanan genin ekzonunda bulunan tekrarlayan nükleotid dizilerini tamir edemez, bu da çerçeve kayma (frame-shift) mutasyonlarına ve mikrosatellit instabilitesine (MSI) neden olur. Sporadik kolorektal kanserlerin %15-20'sinde, HNPCC sendromu olgularının %95'inden fazlasında MSI görülür. MSI durumu, 5 adet mononükleotid ve dinükleotid tekrar dizilerinin varlığına göre sınıflandırılır. KRK'lar MSI-H, MSI-L ve MSS olmak üzere üç gruba ayrılır. MSI-H tümörler, belirli mikrosatellit belirteçlerinde değişiklikler gösteren tümörlerdir. MSS tümörlerin özellikleri MSI-L tümörlerine daha benzerken, MSI-H tümörlerininkinden farklıdır. Sporadik MSI-H KRK'lar genellikle MMR geni MLH1'in epigenetik susturulmasından kaynaklanır. MSI-L tümörler, MSS tümörlerine benzer şekilde kromozomal instabilite yoluyla ortaya çıkar. MSI-H tümörler, kromozomal instabilite yoluyla gelişen tümörlerden morfolojik olarak farklılık gösterebilir. MSI'li kolorektal kanser hastaları, florourasil bazlı kemoterapiden fayda görmeyebilir. MSI yüksek olmayan tümörlerde, BRAF V600E mutasyonları negatif prognostik belirteçtir ve anti-EGFR tedavisine direnç kazandırabilir. RAS ve BRAF mutasyonları, metastatik kolorektal kanserde prognostik ve prediktif değer taşır. KRAS ve NRAS mutasyonları, anti-EGFR tedavisine yanıt vermeyen tümörlerle ilişkilidir (99, 105-111).

“CpG” ada metilatör fenotip (CIMP): Normal koşullarda, DNA'nın bazı fonksiyonlarının korunmasında, kronik inflamasyon ve hasara bağlı hücre yaşlanmasında CpG

adalarında metilasyon gözlenir. Ancak, DNA metilasyonu karsinogenezde instabilite ile ilişkilendirilen anormal bir epigenetik yolaktır. Genlerin çoğunun promotor bölgelerinde, CpG adaları olarak adlandırılan sitozin ve guanin dinükleotidlerince zengin bölgeler bulunur. Bu sitozin kalıntılarının metilasyonu, p16 (CDKN2A) ve MLH1 gibi DNA tamir genlerinde, IGF-2 gibi tümör baskılayıcı genlerde kromozomal yapıda değişikliklere yol açar. Bu da mutasyon olmaksızın gen ekspresyonunu baskılayarak fonksiyon kaybına neden olur. CIMP üzerinden meydana gelen tümörlerin çoğu MSS tümörleridir. Ancak, MMR genlerinde metilasyon meydana gelirse, MSI tümörleri de izlenebilir ve TP53, KRAS ve BRAF mutasyonları görülebilir. MSI-H ve BRAF mutasyonlu tümörler CIMP 1 olarak adlandırılırken, KRAS mutasyonları fazla miktarda içeren CIMP 2 tümörlerdir. Bu tür tümörlerde, BRAF genindeki bir mutasyon, karsinogenezin başlamasına neden olan temel bir olaydır ve kolon epitel hücrelerinde fizyolojik olarak görülen apopitozun inhibisyonu ile sonuçlanır. Hiperplastik veya "serrated" lezyonlarda genlerin çoğunda promotor metilasyonu gözlenir ve bu genlerin herhangi birinde indirekt olarak inaktivasyon ("epigenetik sükunet") indükleyebilir. Bu durumda, MLH1 promotor metilasyonu sıkça gözlenir ve sonuç olarak MSI sporadik karsinom gelişir ve Lynch sendromunda olduğu gibi, hızlı tümör progresyonuna neden olan hızlı bir ek mutasyonlar zinciri ortaya çıkar. CpG adacık metilatör fenotipi, tümör supresör genlerinin promotor bölgelerinin hipo/hipermetilasyonuna bağlı olarak oluşur ve bu durum kötü bir prognostik faktördür ve BRAF mutasyonu ve MSI ile birlikte görülebilir (112, 113).

Proofreading polimerazda bozukluk: DNA replikasyon enzimi POLE veya nadiren POLD1'in ekzonükleaz bölümünü etkileyen mutasyonlar,düzelteme (proofreading) fonksiyonunu bozabilir. Bu durum, kolorektal kanserin yaklaşık %3'ünde görülür. Mutant POLE (veya POLD1), DNA replikasyonu veya tamiri sırasında yanlış bağlanan nükleotidleri düzeltme yeteneğini kaybeder. Sonuç olarak, çok sayıda geni etkileyen aşırı yüksek mutasyon oranı (ultramutant yolak) ortaya çıkar. Oluşan mutasyonlar büyük oranda yolcu (passenger) mutasyonları içerirken, az sayıda sürücü (driver) mutasyonları da bulunabilir (114, 115).

Kolorektal Kanser Tedavisi

Kolorektal kanserlerin tedavisinde farklı yaklaşımlar mevcuttur ve bu yaklaşımlar tümörün evresine bağlı olarak belirlenir. Erken evre kolorektal kanserde, cerrahi tedavi genellikle ilk tercihtir. Kolon veya rektum kanseri tanısı konduğunda, tümörün yerine, boyutuna ve yayılma derecesine bağlı olarak cerrahi müdahale gerçekleştirilir.Rektum kanserinde, erken evrelerde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) cerrahinin kolaylaştırılması ve sfinkter fonksiyonun korunması amacıyla uygulanabilir. Bu yaklaşım, tümörün boyutunu

küçültmek ve çevre dokulara yayılımı kontrol altına almak için kullanılır.Kolon kanserinde ise, erken evrelerde cerrahi müdahale genellikle tedavinin temelini oluşturur. Cerrahi müdahaleden sonra, adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Bu tedavi, nüks riskini azaltmak ve kanserin tekrarlama olasılığını düşürmek amacıyla kullanılır.Evre IV kolorektal kanserde ise, medikal tedavi öncelikli bir yaklaşımdır. Bu evrede kanser genellikle metastatik hale gelmiştir ve cerrahi tedavi genellikle sınırlı bir etkiye sahiptir. Medikal tedavi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi gibi yöntemleri içerebilir. Bu tedavilerin amacı, tümörün büyümesini kontrol altına almak, semptomları hafifletmek ve yaşam süresini uzatmaktır (116-120).

Sonuç olarak, kolorektal kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi gibi farklı yöntemler kullanılır ve tedavi planı tümörün evresine, yerine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak belirlenir.

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi lokalize kolorektal kanserde tek küratif müdahaledir. Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %80'inde tümör barsak duvarında veya bölgesel lenf düğümlerindedir. Cerrahinin hedefi, tümörün tamamen çıkarılması ve etkilenmiş büyük kan damarları ve lenfatik yapıların da çıkarılmasıdır. Kolon kanserlerinin %5'inde, primer tümöre eşlik eden senkron tümöral yapıların tespit edilmesi için cerrahi öncesi mutlaka kolonoskopi yapılması önerilir. Eğer cerrahi öncesinde kolonoskopi mümkün değilse, cerrahi sırasında veya sonrasında kalan kolon kısımlarının kolonoskopi ile incelenmesi gerekmektedir. Bağırsak bütünlüğü, karmaşık olmayan kolektomilerde primer anastomoz ile sağlanır. Sol kolon tümörlerinde obstrüksiyon durumunda veya perforasyon veya peritonit gelişen hastalarda kolostomi/ileostomi açılması gerekebilir. Obstrüktif olmayan, perforasyon olmayan, lokal olarak ileri olmayan kolon kanseri hastalarında, daha önce geniş karın cerrahisi geçirmemiş olanlarda, açık kolostomi yerine laparoskopik destekli kolostominin tercih edildiği görülmektedir. Kolon kanserlerinin çoğu poliplerden (adenomlar) kaynaklanır. İyi huylu adenomlar, aynı zamanda ciddi displazi veya karsinoma in situ içerebilir. Rezeksiyon kenarlarında kanser tespit edilmediği sürece, sadece endoskopik çıkarma (polipektomi) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Endoskopik rezeksiyon, polipten kaynaklanan belirli düşük riskli erken evre kolon kanserlerinde radikal cerrahiye alternatif bir seçenektir. Ancak, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler/perinörol invazyon varlığı veya rezeksiyon kenarında kanser veya submukozal invazyon derinliği ≥1 mm ise, radikal cerrahi düşünülmelidir. Lokal ileri evre rektum kanseri için neoadjuvan tedavi verilmesi, randomize çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenen kabul edilmiş bir yaklaşımdır. Klinik uygulamada, küratif rezeksiyon olasılığını artırmak ve rektum kanserinin evresini azaltmak için ameliyat öncesi sistemik kemoterapi artı kemoradyoterapiyi kullanan "toplam neoadjuvan tedavi" yaklaşımları giderek

daha fazla kullanılmaktadır. Evre 2 kolorektal kanserde tümör pT4 veya cerrahi örnekte 12'den az pozitif lenf nodu, perinöral veya lenfovasküler invazyon, kötü diferansiye veya diferansiye olmayan histoloji, intestinal tıkanıklık, tümör perforasyonu gibi iki veya daha fazla yüksek risk özelliğe sahip hastalar için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Evre 3 kolon kanserinde, hem lokal hem de uzak metastaz riski yüksektir. Cerrahi sonrası genellikle rutin adjuvan kemoterapi uygulanır. Öte yandan, yeni teşhis konulan kolon kanserlerinin %20-25'i teşhis anında metastatik durumdadır. En yaygın uzak metastatik bölgeler karaciğer, akciğerler, lenf düğümleri ve peritonum olarak görülür. Metastatik kolon kanserinde, uygun hastalarda karaciğer veya akciğer metastazının cerrahi olarak çıkarılmasının faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların %80-90'ında cerrahi müdahale gerektirmeyen unrezektabl metastatik karaciğer hastalığı vardır. Cerrahiye uygun olmayan, ancak semptomsuz ve kemoterapiye başlayan hastaların çoğu hiçbir zaman palyatif cerrahiye ihtiyaç duymazlar ve bu durumda profilaktik primer tümör rezeksiyonunun sağkalımı artırdığına dair bir fayda bulunmamaktadır. Metastazektominin yanı sıra başarıyla uygulanan diğer lokal tedavi seçenekleri şunlardır: Tümör ablasyonu (radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kriyoablasyon, elektrokoagülasyon), radyoterapi, TARE (Transarteryal Radyoembolizasyon), TAKE (Transarteryel kemoembolizasyon), HAIC (Hepatik Arter İnfüzyon Kemoterapisi) (121-130).

Metastatik kolon kanserinde cerrahi, sağ kalıma katkısı ve kanama ile obstrüksiyon semptomlarını azaltmada etkin olduğundan, sistemik tedavinin yanında ek bir seçenek haline gelmiştir. Erken evre rektum tümörü olan hastaların tedavisinde küratif tedavinin köşe taşı cerrahidir. Küratif rezeksiyonun temel amacı; histolojik olarak negatif cerrahi sınırlar elde ederek kanserin geniş bir şekilde çıkarılmasıdır. Bu amaçla, total mezorektal eksizyonu (TME) içeren transabdominal prosedürler (aşağı anterior rezeksiyon [AAR] veya abdominoperineal rezeksiyon [APR]) uygulanır. Rektum kanserinde kesin neoadjuvan tedavi endikasyonu olan hasta grubu; klinik olarak T3 veya T4 tümöre sahip olanlardır. T3/T4 rektum kanseri olan hastalarda cerrahi öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi veya kısa dönem radyoterapi önerilmektedir. Diğer yandan, T1 veya T2 tümörü olanlar arasında lenf nodu pozitifliği tespit edilenler, görüntüleme ile belirlenmiş mezorektal fasya invazyonu olanlar, sfinkter koruyucu cerrahiye uygun distal rektumda bulunan hastalarda neoadjuvan KRT uygulanabilmektedir (125-130).

Medikal tedavi: Fluorourasil (5-FU), irinotekan, oksaliplatin, kapesitabin ve trifluridin/tipiracil gibi kemoterapi ajanları örnek olarak verilebilir. Bu ilaçların bir araya getirilmesiyle FOLFOX (5-FU/Leucovorin/oksaliplatin), FOLFIRI (5-FU/Leucovorin/irinotekan), CAPOX (kapesitabin/oksaliplatin) ve FOLFOXIRI (5-

FU/Leuovorin/oksaliplatin/irinotekan) gibi kombinasyonlar oluşturulur ve kolorektal kanser tedavisinde kullanılır. Bir kısmı evre II hastaları dahil olmak üzere III-IV kolorektal kanser hastalarında medikal ve cerrahi tedavi birlikte uygulanmaktadır. Kolorektal kanserde rekürrensin sebebi genellikle mikrometastazlardan kaynaklanır. Bu nedenle, mikrometastazların yok edilmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanır. Evre 3 (nod pozitif) kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin etkinliği açıkça gösterilmiş ve standart bir yaklaşım haline gelmiştir, ancak evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapinin yeri hala tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'ün güncel yaklaşımına göre, evre 2-3 kolon rektum kanserlerinde rekürrens riski yüksek saptanırsa adjuvan kemoterapi olarak CAPOX (3 ay) veya FOLFOX (3-6 ay) rejimleri önerilmektedir. Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapiye dair kanıtlar, evre III hastalıktaki kadar sağlam değildir, bu nedenle tedaviyi kişiselleştirmek önemlidir. Karar, komorbid hastalıklar, tedaviden beklenen fayda, tedaviyle ilişkili morbidite, hastanın yaşı ve beklenen yaşam süresi, yüksek risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu ve hasta tercihine dayanmalıdır. Düşük riskli evre II kolon rektum kanserinde tedavisiz takip makul bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu gruptaki hastalara kemoterapi uygulanacaksa, 5-FU/LV veya kapesitabin içeren rejimler, oksaliplatin içeren rejimlere göre daha çok tercih edilmelidir. Yüksek riskli evre II kolon rektum kanserinde tercihen oksaliplatin içeren rejimler seçilmelidir. İleri yaş ve ek hastalığı olan yüksek riskli evre II hastalar, tedavisiz takip edilebilirler.Evre III hastalarda, adjuvan tedavinin standart yaklaşım olması evre II'ye göre farklıdır. MOSAIC çalışmasına göre, CAPOX veya FOLFOX, evre III kolon kanseri olan hastalarda 5-FU/leukovorin'a üstündür. MOSAIC çalışmasının 81.9 aylık takip sonucuna göre, FOLFOX alan evre II-III hastaların, sadece 5-FU/LV alan gruba göre 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı daha yüksektir (%73'e karşı %67, HR 0.80). Diğer taraftan, kapesitabin, evre III kolon kanseri olan hastalarda intravenöz 5-FU ve leukovorin ile eşdeğer gibi görünmektedir. IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy), akademik bir işbirliğidir ve kolorektal kanserde adjuvant tedavi süresinin 6 aydan 3 aya kısaltılıp kısaltılamayacağını prospektif bir şekilde analiz etmeyi amaçlamaktadır. Yayımlanan sonuçlara göre, T1-3, N1 (düşük risk evre 3) patolojisi olan kolon kanserinde hastalıksız sağkalım 3 aylık CAPOX ile 6 aylık CAPOX'a göre benzer sonuçlara sahiptir. 3 aylık CAPOX, 6 aylık CAPOX'a göre benzer genel sağkalıma sahiptir (%82.1'e karşı %81.2; HR, 0.96) ve önemli ölçüde daha az toksisiteye sahiptir. Bu sonuçlar, evre III kolon kanseri olan çoğu hastada adjuvan CAPOX'un 6 ay yerine 3 ay kullanımını desteklemektedir.Fakat FOLFOX rejiminde 3 aylık tedavinin 6 aylık tedaviye göre benzer hastalıksız sağkalım oranına sahip olduğu kanıtlanamamıştır. T4, N1–2 veya herhangi T, N2 (yüksek riskli evre III) olarak

sınıflandırılanlarda, FOLFOX'un 3 ay süreyle kullanımı, hastalıksız sağkalım açısından 6 ay kullanımına göre daha aşağıdır; ancak CAPOX'un 3 ay ve 6 ay süreleri arasındaki etkinlik farkı henüz kanıtlanmamıştır. Sonuç olarak, yayımlanan son kılavuzlarda evre III hastalıkta ilk tercih CAPOX veya FOLFOX rejimidir. Oksaliplatin alamayacaksa 5-FU/LV veya kapesitabin tercih edilmelidir. Kolorektal kanserli hastaların tedavisi kombinasyon halinde birçok tedavi modalitesi içerir; cerrahi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi. Öncelikle tercih edilen, primer tümörün çıkarılması ve eğer mümkünse metastazektomidir, ve bu yaklaşım sağ kalımı artıran bir cerrahi tekniğidir. Tedavinin temel amacı, semptomları yönetmek, kanserin yayılmasını kontrol etmek ve yaşamı uzatmaktır. Sistemik kemoterapi genellikle evre 4 kolon kanserinin tedavisinde ana bir unsurdur; 5-fluorouracil (5-FU), oksaliplatin ve irinotekan yaygın olarak kullanılmaktadır.Hedefe yönelik terapiler genellikle kanser büyümesi ve ilerlemesine dahil olan belirli molekülleri hedeflemek üzere tasarlanmıştır. Bevasizumab, setuksimab veya panitumumab gibi monoklonal antikorlar, belirli kanser hücrelerindeki yolları hedeflemek için kemoterapi ile birleştirilebilir. İleri kolon kanseri olan bazı hastalar, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasına ve saldırmasına yardımcı olan immünoterapi ilaçlarından faydalanabilir. Pembrolizumab ve nivolumab gibi belirli durumlarda kullanılan immünoterapi örnekleridir (131-137).

KRAS ve/veya BRAF wild tip kolon kanserinde tedavi: mKRK'lı hastalar arasında, RAS mutasyon durumu, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen stratejilerden yararlanabilecek bireylerin seçilmesine izin verir. Anti-EGFR monoklonal antikorları (cetuximab, panitumumab), sadece tümörleri vahşi tip RAS olan hastalara reçete edilmelidir.Mevcut kanıtlar, tek ajanlı panitumumabın antitümör etkinliğinin setuksimabınkine benzer olduğunu ve iki ilacın birbirinin yerine geçebileceğini düşündürmektedir. Cetuximab, bir fare/insan kimerik monoklonal antikoru (MoAb) olup, hem tümör hem de normal hücrelerin EGFR'sine bağlanır. Panitumumab ise, EGFR'nin hücre dışı alanına özgü tamamen insan bir MoAb'dir. Tamamen insan olması nedeniyle, infüzyon reaksiyonlarının insidansı setuksimab ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (138).

BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastaların tek başına anti-EGFR antikorlarına yanıt vermesi olası değildir, ancak bazı durumlarda bir BRAF inhibitörünün eklenmesiyle yanıtlar görülebilir (106, 107).

Sistemik Tedavi Sonrası Takip

NCCN kılavuzlarına göre takipte, evre I hasta ise cerrahiden 1 yıl sonra kolonoskopi tekrarı önerilmektedir. Evre I hastada ileri adenom mevcutsa (yüksek derecede displazi ve /

veya invaziv kanser bulunan, boyu 1 cm veya daha büyük adenomlar, villöz histoloji olanlar), kolonoskopi yılda 1 kez tekrarlanmalıdır. İleri adenom yoksa, ilk kolonoskopi tekrarından sonra 2. kontrol 3 yıl sonra, diğer kontroller ise 5 yılda bir önerilmektedir. Evre II-III hastalarda ise; ilk 2 yıl her 3-6 ayda bir fizik muayene ve doktor kontrolü önerilirken sonraki 3 yılda 6 ayda bir önerilmektedir. İlk 5 yılın ilk 2 yılında 3-6 ayda bir CEA kontrolü yapılması, sonra 6 ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Toraks/Abdominal/Pelvik BT ise ilk 5 yıl her 6-12 ayda bir tekrar çekilmesi önerilmektedir. Eğer hasta cerrahi öncesi kolonoskopi olmamışsa, cerrahiden 1 yıl sonra kolonoskopi önerilmektedir. Eğer hastanın primer tümörü obstrüksiyon ile prezente olmuşsa, cerrahiden sonra kolonoskopi tekrarı 3-6 ay sonra önerilmektedir. PET-BT takipte rutinler içerisinde değildir. Evre IV hastalarda; CEA, fizik muayene ve kolonoskopi kontrolü evre II-III hastalarla benzerdir. Evre IV hastalarda takibinin ilk 2 yılında Toraks/Abdominal/Pelvik BT her 3-6 ayda bir tekrar çekilmesi önerilmekte iken sonraki 3 yıl 6-12 ayda önerilir (137).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerilerine göre; rezeksiyon yapılmış evre II veya III kolorektal kanserli hastaların tedavi sonrası takip stratejisi şu şekildedir: İlk üç yıl süresince her üç ila altı ayda bir, 4. ve 5. yıllarda ise her altı ayda bir doktorla klinik görüşme önerilir. Rektal kanser nedeniyle düşük anterior rezeksiyon (LAR) veya transanal eksizyon uygulanan hastalarda fizik muayene, rektal muayeneyi de içermelidir. Preoperatif CEA seviyeleri normal olsa bile, primer rezeksiyondan sonraki iki ila üç yıl boyunca her takip ziyaretinde serum CEA seviyelerinin kontrolü önerilir (137).

Senkron polipleri ve kanseri dışlamak için tüm hastalara cerrahi rezeksiyondan önce veya başlangıçta obstrüksiyonu olan hastalar için rezeksiyondan sonraki birkaç ay içinde tam kapsamlı kolonoskopi yapılması önerilir. Yeni oluşabilecek lezyonları dışlamak için primer rezeksiyondan bir yıl sonra kolonoskopinin tekrarlanması ve eğer normalse daha önceki kolonoskopi sonuçlarına bağlı olarak üç ila beş yıllık takip aralıkları belirlenmesi önerilir. Evre I kolorektal kanserli hastalarda ise genellikle, rezeksiyondan sonra, risk çok düşük olduğundan, rekürrensi değerlendirmek için aralıklı kolonoskopi ötesinde sürveyansa ihtiyaç duyulmaz. Rezeke edilmiş evre IV hastalık için yüksek nüks riski göz önüne alındığında, tedavi sonrası değerlendirmenin sık yapılması gereklidir. Bu hastalarda sürveyans önerilerine rehberlik edecek yeterli veri yoktur. Bu sebeple, tedavi sonrası sürveyans stratejisi bireyselleştirilmelidir.

Radyoterapi: Radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için yüksek enerjili ışınlar (örneğin, x-ışınları) veya parçacıklar kullanılan bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi, rektum kanserinde kolon kanserine göre daha fazla tercih edilmektedir. Kolorektal

kanserlerin bazılarında eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır ve bu iki tedavinin bir arada kullanılmasına kemoradyasyon denilmektedir (139).

Hedefe yönelik tedavi: Hedefe yönelik tedaviler, kanser hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını engellemek için belirli genler, proteinler ve molekülleri hedefler. Kolorektal kanseri tedavi etmek için hedefe yönelik tedaviler arasında anti-anjiyogenez tedavisi ve epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri bulunur. Anjiyogenez tedavisinin amacı, yeni kan damarlarının oluşumunu engellemektir. Bu amaçla kullanılan hedefe yönelik ilaçlar arasında Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü antikoru (VEGF) bevasizumab, regorafenib, ziv-aflibercep ve ramucirumab bulunmaktadır. FDA, 2004 yılında kolorektal kanser için birincil tedavi olarak bevasizumab ve kemoterapiyi onaylamıştır. Epidermal büyüme faktörü inhibitörleri (Anti-EGFR antikorları) ise setiksumab ve panitimumab'dır (134).

İmmünoterapi: İmmünoterapi, hastanın bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini daha iyi tanımasına ve yok etmesine yardımcı olmak için özel tedavilerin geliştirilmesidir. İmmünoterapiye dayalı tedavi seçenekleri arasında pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu gibi ilaçlar kullanılmaktadır (134).

GEREÇ VE YÖNTEM

ETİK KURUL

KRAS wild tip metastatik kolorektal kanser hastalarında PIK3CA mutasyonunun klinikopatolojik özellikler, sağkalım süreleri ve tedavi yanıtları ile ilişkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlayan tez çalışmamız, Trakya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.08.2024 tarihli ve 13/07 karar numaralı onay ile uygun bulunmuştur. İlgili etik kurul onay belgesi Ek 1'de sunulmuştur.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLECEK HASTALAR

Çalışmayadahil Edilme Kriterleri

- Patolojik olarak kanıtlı kolorektal kanser tanısı almış olmak
- Next-Generation Sequencing (NGS) tekniği ile KRAS ve BRAFmutasyonu saptanmamış olmak
- En az 6 kür sistemik kemoterapi tedavisi almak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Tanı anında metastatik evrede olan ya da küratif tedavi sonrası metastatik evreye ilerleyen ve en az bir kere radyolojik görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı Tomografi,Manyetik Rezonans Görüntüleme,Pozitron Emisyon Tomografisi vb.) ile yanıt değerlendirmesi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Bilinen aktif ikinci bir maligniteye sahip olması
- Next-Generation Sequencing (NGS) tekniği ile KRAS ve BRAF mutasyonu saptanmış olması
- 6 Kürden daha az sistemik kemoterapi tedavisi alması
- Radyolojik görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı Tomografi,Manyetik Rezonans Görüntüleme,Pozitron Emisyon Tomografisi vb.) ile yanıt değerlendirmesi yapılmaması
- Malignite ile ilişkisiz ölüm gerçekleşmesi
- 18 yaş altında olması

ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamızda, 01.04.2017-31.08.2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde kolorektal kanser tanısı almış veya dış merkezde tanı konup takibi burada yapılan, Next-Generation Sequencing (NGS) ile KRAS wild tip olarak belirlenen ve Evre 4 olarak değerlendirilen hastalar incelenmiştir. Toplam 261 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bilinen ikinci aktif malignitesi bulunan, altı kürden az sistemik kemoterapi alan, radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılamayan, malignite dışı nedenlerle ölen ve eksik klinik/laboratuvar verisi olan 146 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Demografik veriler, başvuru semptomları, tümör yerleşimi, derecesi ve evresi, histopatolojik özellikler, tümör belirteçleri, tedavi yöntemleri, klinik yanıtlar ve sağkalım süreleri retrospektif olarak kaydedilmiştir. Takip süresi, yaşamını yitiren hastalar için tanı tarihinden ölüm tarihine kadar, yaşayan hastalar için tanı tarihi ile 22.05.2024 arası olarak belirlenmiştir. Ölüm tarihleri, merkez veri tabanından elde edilmiştir.

Progresyonsuz sağkalım süresi, ilk sistemik kemoterapi uygulama tarihinden progresyon gelişimine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyon gözlenmeyen hastalar için bu süre, son takip tarihi olan 22.05.2024'e kadar kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versiyon 27.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler, sayı (n) ve yüzde (%) ile sunulurken, normal dağılım gösteren sürekli veriler

ortalama ± standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (25.-75. persantiller) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare analizi, Fisher'in Kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi ile incelenmiştir. Sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler, uygunluğuna göre Bağımsız T Testi ve Mann Whitney-U testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Sağkalım etkilerini incelemek için yaşam tabloları ve Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış, istatistiksel anlamlılık Log-Rank testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalımı etkileyen faktörler, olası eşdoğrusallıkların incelenmesi ve dışlanması amacıyla Cox Regresyon analizi ile birlikte değerlendirilmiştir. Model uyumu ve risk oransallığı varsayımları, Schoenfeld ve Martingale rezidüel analizleriyle test edilmiştir. Tüm analizlerde p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan 115 hastanın %64,3'ü erkek (n=74) ve %41'i kadın (n=41) idi. Hastaların ortanca yaşı 64 olup, yaş aralığı 34 ile 89 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 63,59±10,20 olarak belirlenmiş, bu değer erkeklerde 63,23±9,07, kadınlarda ise 64,24±12,06 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7'de, hastaların sağlık kuruluşuna başvuru nedenlerinin dağılımı sunulmuştur. En yaygın başvuru sebepleri arasında karın ağrısı ve gis kanama bulunmaktadır. Tablo 8'de ise mevcut komorbid hastalıkların dağılımı gösterilmektedir. En sık rastlanan komorbid hastalık %37,1 oranıyla hipertansiyondur.

Tablo 7. Hastaların başvuru nedenlerinin dağılımı

Başvuru Nedeni	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Anemi	6	%5,2
Disglisemi	1	%0,9
Diyare	5	%4,3
Göğüs ağrısı	1	%0,9
Halsizlik	3	%2,6
İleus	9	%7,8
Kabızlık	20	%17,4
Karın ağrısı	31	%27
Karında şişkinlik	1	%0,9
Kilo kaybı	3	%2,6
Makatta ağrı	1	%0,9
Nefes darlığı	1	%0,9
Öksürük	1	%0,9
Rektal kanama	30	%26,1
Sık idrara çıkma	1	%0,9
Sırt ağrısı	1	%0,9

Tablo 8. Hastalarda komorbid hastalıkların dağılımı

Komorbidite	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Astım	3	%2,6
Atrial fibrilasyon	1	%0,9
Bening prostat hipertrofisi	3	%2,6
Diyabetes mellitus	26	%22,6
Epilepsi	1	%0,9
Hepatit b	3	%2,6
Hiperlipidemi	6	%5,2
Hipertansiyon	44	%38,3
Hipotiroidi	1	%0,9
KOAH*	3	%2,6
Koroner arter hastalığı	11	%9,6
Kronik böbrek hastalığı	5	%4,3
Romatoid artrit	1	%0,9
Serebrovasküler hastalık	2	%1,7
Kronik hastalık yok	5	%4,3

* KOAH :Kronik obstruktif akciğer hastalığı

En sık tespit edilen tümör lokalizasyonu %87,8 oran ile sol kolon olarak saptanmıştır. Sol kolondan sonra tümör lokalizasyonu %12,2 oranla sağ kolondur (Tablo 9). Kolorektal kanserin histolojik alt tip dağılımı Tablo 10'da sunulmuş olup, büyük çoğunluğu (%95,7) adenokarsinom alt tipindedir. Ayrıca, histolojik farklılaşma dereceleri Tablo 11 'de gösterilmiştir; en sık gözlemlenen farklılaşma derecesi orta düzeyde diferansiyasyondur.

Tablo 9. Hastaların tanı anında tümör lokalizasyonlarının dağılımı

Lokalizasyon	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Sağ kolon	14	%12,2
Sol kolon	101	%87,8

Tablo 10. Hastaların tanı anında histolojik alt tip dağılımı

Histolojik alt tip		Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Müsinöz Adenokarsinom	5	5	4,3
Adenokarsinom	119	110	95,7

Tablo 11. Hastaların tanı anında histolojik derecelerine göre dağılımı

Histolojik Derece	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
İyi diferansiye	10	%8,7
Orta derece diferansiye	99	%85,5
Az diferansiye	6	%5,8

Hastaların TNM evrelerine göre dağılımı Tablo 12 ve 13'te sunulmuştur. %43,5'inde (n=50) lenfovasküler invazyon, %23,4'ünde (n=27) perinöral invazyon tespit edilmiştir. Tümör çapı medyan değeri 2 cm'dir. Tanı anında %86'inde (n=99) uzak metastaz saptanmıştır. 16 hastanın takip sürecinde uzak metastazı gelişmiştir (Tablo 14).

Tablo 12. Hastaların TANI ANINDA TNM evrelerine göre dağılımı

TNM Evresi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Evre 3	16	%13,9
Evre 4	99	%86,1

Tablo 13. Hastaların tanı anında TNM evrelerine göre dağılımı

TNM Evresi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
T3N1M0	14	%12,2
T3N2M0	2	%1,7
T4N0M1	19	%16,5
T4N1M1	65	%56,5
T4N2M1	13	%11,4
T4N3M1	2	%1,7

Tablo 14. Hastaların tanı anında metastaz bölgelerine göre dağılımı

Metastaz Bölgesi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Lenf Nodu	96	%83,5
Karaciğer	83	%72,2
Akciğer	31	%27
Kemik	5	%4,3
Periton	8	%7
Böbrek Üstü Bezi	1	%0,9

CEA düzeyi medyan değeri 21,19 olup, en düşük değeri 0,5, en yüksek değeri 45540 olarak saptanmıştır. CA-19.9 düzeyi medyan değeri 140 olup, en düşük değeri 1, en yüksek değeri 10000'dir. Tümör çapı medyan değeri 2 cm'dir.Hastaların ECOG durumları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Hastaların %30,4'ü (n=35) sigara kullanmış veya hâlen kullanmakta, %69,6'sı (n=80) ise hiç sigara kullanmamıştı.Cerrahi tedavi türlerinin dağılımı Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 15. Hastaların tanı anında ECOG dağılımı

ECOG	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
0	43	%37,4
≥1	72	%62,6

Tablo 16. Hastaların cerrahi tedavilerine göre dağılımı

Cerrahi Tedavi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Abdominoperineal rezeksiyon	9	%7,8
Anterior rezeksiyon	4	%3,5
Anterior rezeksiyon+karaciğer metastazektomi	1	%0,9
Anterior sigmoid kolektomi	1	%0,9
İleoçekal rezeksiyon	2	%1,7
Low anterior rezeksiyon	12	%10,4
Low anterior rezeksiyon+karaciğer metastazektomi	4	%3,5
Parsiyel kolektomi	2	%1,7
Rektosigmoid rezeksiyon	2	%1,7
Rektosigmoid rezeksiyon+karaciğer metastazektomi	1	%0,9
Sağ hemikolektomi	8	%7,0
Sağ hemikolektomi+karaciğer metastazektomi	1	%0,9
Sigmoid kolektomi	8	%7,0
Sigmoid kolektomi+karaciğer metastazektomi	3	%2,6
Sol hemikolektomi	4	%3,5
Subtotal kolektomi+karaciğer metastazektomi	1	%0,9
Total kolektomi	3	%2,6
Transvers kolektomi	1	%0,9
Transvers kolektomi+karaciğer metastezektomi	1	%0,9
Cerrahi öykü yok	49	%40,9

Hastaların %11,3'ü (n=13) neoadjuvan tedavi almış olup, kür sayısının medyan değeri 4 (aralık 4-12) olarak belirlenmiştir. Neoadjuvan tedavi görenlerin %5,2'si (n=6) XELOX, %3,5'i (n=4) KAPEDA ve %2,6'ü (n=3) FOLFOX rejimleri ile tedavi edilmiştir.

Hastaların %43,5'i (n=50) adjuvan tedavi almış olup, kür sayısının medyan değeri 6 (aralık 2-14) olarak belirlenmiştir. Adjuvan tedavi görenlerin %17,4'ü (n=20) XELOX, %16,5'i

(n=19) FOLFOX, %6,1'i (n=7) KAPEDA ve %3,5'i (n=4) FOLFIRI rejimleri ile tedavi edilmiştir.

1.seri kemoterapi medyan kür sayısı 11 (aralık 1-55), 2. seri kemoterapi medyan kür sayısı 6 (aralık 1-52), 3. seri kemoterapi medyan kür sayısı 4 (aralık 1-62), 4. seri kemoterapi medyan kür sayısı 3,5 (aralık 1-9), 5. seri kemoterapi medyan kür sayısı 4 (aralık 2-8) olup, tüm hastaların tedavi yanıtları progrese olarak değerlendirilmiştir (Tablo 17-21).

Tablo 17. Hastaların 1. Seri kemoterapi tedavilerine göre dağılımı

1.Seri Kemoterapi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Xelox+Cetuximab	1	%0,9
Xelox+Bevasizumab	1	%0,9
Xelox	6	%5,2
Kapeda+Bevasizumab	1	%0,9
Kapeda	3	%2,6
Folfox+Panitumumab	37	%32,2
Folfox+Cetuximab	7	%6,1
Folfox+Bevasizumab	13	%11,3
Folfox	8	%7,0
Folfiri+Panitumumab	15	%13,0
Folfiri+Cetuximab	8	%7,0
Folfiri+Bevasizumab	10	%8,7
Folfiri	5	%4,3

Tablo 18. Hastaların 2. Seri kemoterapi tedavilerine göre dağılımı

2.Seri Kemoterapi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Kapeda+Bevasizumab	1	%0,9
Folfox+Cetuximab	1	%0,9
Folfox+Panitumumab	7	%6,1
Folfox+Bevasizumab	11	%9,6
Folfox	3	%2,6
Folfiri+Panitumumab	5	%4,3
Folfiri+Cetuximab	3	%2,6
Folfiri+Bevasizumab	15	%13
Folfiri+Aflibercept	11	%9,6
Folfiri	11	%9,6

Tablo 19. Hastaların 3. Seri kemoterapi tedavilerine göre dağılımı

3.Seri Kemoterapi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Xelox	1	%0,9
Regorafenib	21	%22,6
Kapeda	1	%0,9
Folfox+Panitumumab	1	%0,9
Folfox+Cetuximab	1	%0,9
Folfox+Bevasizumab	1	%0,9
Folfox	4	%3,5
Folfiri+Panitumumab	2	%1,7
Folfiri+Bevasizumab	1	%0,9
Folfiri	5	%4,0
Encorafenib+Cetuximab	1	%0,9

Tablo 20. Hastaların 4. Seri kemoterapi tedavilerine göre dağılımı

4.Seri Kemoterapi	Frekans(n=124)	Yüzde(%)
Xelox Rechallange	2	%1,8
Temozolomid+Kapeda	2	%1,8
Temozolomid	1	%0,9
Regorafenib	12	%10,4
Herceptin+Perjeta	1	%0,9
Folfox Rechallange	4	%3,4
Folfiri Rechallange	2	%1,7

Tablo 21. Hastaların 5. Seri kemoterapi tedavilerine göre dağılımı

5.Seri Kemoterapi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Folfox Rechallange	2	%1,7
Folfiri Rechallange	1	%0,9
Temozolomid+Kapeda	3	%2,6

Kemoterapi toksisitesi Tablo 22'de, radyoterapi tedavileri ve bölgeleri Tablo 23 ve 24'te gösterilmiştir. Tedavi sonrası en sık metastaz yeri %17,7 oranıyla karaciğer olup, metastaz yerlerine göre dağılım Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 22. Hastaların kemoterapi toksisitesi açısından dağılımı

Toksisite	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Anemi	7(%6,3)	3(%2,7)	1(%0,9)
Trombositopeni	9(%8,1)	5(%4,5)	2(%1,8)
Nötropeni	8(%7,2)	3(%2,7)	1(%0,9)
Diyare	3(%2,7)	1(%0,9)	-
Bulantı-Kusma	2(%1,8)	2(%1,8)	-
Alerjik Reaksiyon	9(%8,1)	4(%3,6)	-
Stomatit	5(%4,5)	1(%0,9)	-
Akut Böbrek Hasarı	3(%2,7)	1(%0,9)	1(%0,9)
Hematüri	1(%0,9)	-	-
Nöropati	1(%0,9)	1(%0,9)	-
Konjuktivit	3(%2,7)	1(%0,9)	-
Tromboemboli	-	-	3(%2,7)
Kolon Perforasyonu	-	-	1(%0,9)

Tablo 23. Hastaların radyoterapi tedavilerine göre dağılımı

Radyoterapi	Frekans(N=115)	Yüzde(%)
Radyoterapi Almayanlar	76	%66,1
Radyoterapi Alanlar	39	%33,9

Tablo 24. Hastaların radyoterapi bölgelerine göre dağılımı

Radyoterapi Bölgesi	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Akciğer	7	%6,1
Femur	1	%0,9
Karaciğer	6	%5,2
Kranial	3	%2,6
Pankreas	1	%0,9
Pelvis	19	%16,5
Vertebra	2	%1,7

Hastaların tedavi (cerrahi,kemoterapi,radyoterapi vs.) sonrası en sık metastaz yeri karaciğer (%58,5) olarak saptanmıştır.Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi sonrası metastaz yerlerine göre dağılımı Tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 25. Hastaların tedavi sonrası metastaz bölgeleri ve sayılarına göre dağılımı

Metastaz Bölgesi	Frekans(N=115)	Yüzde(%)
Lenf Nodu	33	%29,7
Karaciğer	65	%58,5
Akciğer	34	%30,6
Kemik	3	%2,7
Periton	1	%0,9
Kranial	2	%1,8
Böbrek Üstü Bezi	6	%5,4
Metastatik Bölge Sayısı	**Frekans(N=115)**	**Yüzde(%)**
1	60	%54
2	22	%19,8
≥ 3	4	%3,6

Çalışmaya dahil edilen hastaların %57,4'ü (n=66)hasta MSI açısından stabildi,%2,7'sinin (n=3) MSH2-MSH6 Ekspresyon kaybı,%0,9'unun (n=1) MSH2 ekspresyon kaybı,,%0,9'unun (n=1) MSH6 ekspresyon kaybı,,%0,9'unun (n=1) PMS2 ekspresyon kaybı mevcuttu. Hastaların MSI durumlarının dağılımı Tablo 26'da gösterilmiştir. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumunun dağılımı ve ekzon-aminoasit değişimlerinin dağılımı Tablo 27 ve 28'de gösterilmiştir.

Tablo 26. Hastaların MSI durumlarına göre dağılımı

MSI Durumu	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
MSI Stabil	66	%57,4
Msh2 Ekspresyon Kaybı	1	%0,9
MSH2-MSH6 Ekspresyon Kaybı	3	%2,7
MSH6 Ekspresyon Kaybı	1	%0,9
PMS2 Ekspresyon Kaybı	1	%0,9

Tablo 27. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumuna göre dağılımı

PI3KCA Durumu	Frekans(n=115)	Yüzde(%)
Wild	93	%80,9
Mutant	22	%19,1

Tablo 28. Hastaların PI3KCA geni ekzon ve aminoasit değişimlerinin dağılımı

Pı3kca Ekzon	Aminoasit Değişimi	Frekans(N=115)	Yüzde(%)
Ekzon2	p.s1196	1	%0,9
	p.r88q	2	%1,8
Ekzon3	p.g118d	1	%0,9
Ekzon4	p.v 344 m	1	%0,9
Ekzon8	p.e453q	1	%0,9
Ekzon 10	p.e542k	4	%3,6
	p.e545k	3	%2,7
Ekzon 21	p.h1047r	3	%2,7
	p.h1048r	1	%0,9
Ekzon Belirtilmemiş	p.ı 391m	3	%2,7
	p.c403w	1	%0,9
	p.s405a	1	%0,9

Hastaların tüm tedavilere rağmen(cerrahi,kemoterapi,radyoterapi vs.) %73,9'unun (n=85) progrese olduğu saptanmıştır.Hastaların %20'si (n=23) stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir.Tam yanıt alınan hastalar tüm hastaların yüzde %3,5'idir (n=4).Hastaların tüm aldıkları tedaviler sonrası (cerrahi,kemoterapi,radyoterapi vs.) hastalık durumlarının dağılımı Tablo 29' da gösterilmiştir.Sağ kalım durumlarına göre dağılımı Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 29. Hastaların hastalık durumuna göre dağılımı

Hastalık Durumu	Frekans(N=115)	Yüzde(%)
Tam Yanıt	4	%3,5
Kısmi Yanıt	3	%2,6
Stabil Hastalık	23	%20,0
Progrese	85	%73,9

Tablo 30. Hastaların sağkalım durumuna göre dağılımı

Sağkalım Durumu	Frekans(N=115)	Yüzde(%)
Exitus	78	%67,8
Sağ	37	%32,2

Çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım medyan değeri 21,25 aydır (aralık 2,99-78,88).Progresyonsuz sağkalım süresi medyan değeri 10,11 aydır(aralık 1,02-78,88).

Çalışmaya dahil edilen PI3KCA wild tip ve PI3KCA mutant tip hastalar arasında cinsiyet,tümör lokalizasyonu,tümör histolojik tipi,tümör histolojik tipi,histolojik grade,klinik evre,lenfovasküler invazyon,perinöral invazyon,uzak metastaz,lenf nodu metastazı,karaciper metastazı,akciğer metastazı,kemik metastazı,periton metastazı,sürrenal metastaz,sigara

kullanımı ve MSI durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.ECOG skoru açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p 0.038).Tablo 31'de hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının klinikopatolojik bulgularla karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 31. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının klinikopatolojik bulgularla karşılaştırılması

		PI3KCA MUTASYONU		p
		WİLD (n=93)	**MUTANT (n=22)**	
Cinsiyet	**Kadın**	36(%38,7)	5(%22,7)	0.159*
	Erkek	57(%61,3)	17(%77,3)	
Tümör Lokalizasyonu	**Sağ Kolon**	12(%12,9)	2(%9,1)	1,00**
	Sol Kolon	81(%87,1)	20(%90,9)	
Histolojik Tipi	**Müsinöz Adenokarsinom**	4(%4,3)	1(%4,5)	1,00**
	Adenokarsinom	89(%95,7)	21(%95,5)	
Histolojik Derece	**İyi Diferansiye**	8(%8,6)	2(%9,1)	1,00**
	Orta Derece Diferansiye	80(%69,9)	19(%86,7)	
	Az Diferansiye	5(%22,5)	1(%4,6)	
Histolojik Grade	**G1**	88(%94,6)	21(%95,5)	1,00**
	G2	5(%5,4)	1(%4,5)	
Klinik Evre	**Evre 3**	12(%12,9)	4(%18,2)	0.50**
	Evre 4	81(%87,1)	18(%81,8)	
Lenfovasküler İnvazyon	**Yok**	55(%59,1)	10(%45,5)	0.244*
	Var	38(%40,9)	12(%54,5)	
Perinöral İnvazyon	**Yok**	24(%25,8)	9(%41,0)	0.159*
	Var	23(%24,7)	7(%31,8)	
	Bilinmiyor	46(%49,5)	6(%27,2)	
Uzak Metastaz	**Yok**	12(%12,9)	4(%18,2)	0,504**
	Var	81(%87,1)	18(%81,8)	
Lenf Nodu Metastazı	**Yok**	14(%15,1)	5(%22,7)	0,358**
	Var	79(%84,9)	17(%77,3)	
Karaciğer Metastazı	**Yok**	28(%30,1)	4(%18,2)	0.262*
	Var	65(%69,9)	18(%81,8)	
Akciğer Metastazı	**Yok**	67(%72,0)	17(%77,3)	0.619*
	Var	26(%28,0)	5(%22,0)	
Kemik Metastazı	**Yok**	89(%95,7)	21(%95,5)	1,00**
	Var	4(%4,3)	1(%4,5)	
Periton Metastazı	**Yok**	85(%91,4)	22(%100)	0,350**
	Var	8(%8,6)	0 (%0)	
Sürrenal Metastaz	**Yok**	92(%99)	22(%100)	1,00**
	Var	1(%1)	0(%0)	
ECOG	**0**	39(%41,9)	4(%18,2)	**0.038***
	1	54(%58,1)	18(%81,8)	
Sigara Kullanımı	**Yok**	66(%71,0)	14(%63,6)	0.502*
	Var	27(%29,0)	8(%36,4)	
MSİ	**Stabil**	52(%55,9)	14(%63,6)	0,510*
	Unstabil	41(%44,1)	8(%36,4)	

*Ki-kare **Fisher Ki-kare Testi

Çalışmaya dahil edilen PI3KCA wild tip ve PI3KCA mutant tip hastalar arasında tümör çapı,tanı anında CEA ve CA19-9 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.Tablo 32'de PI3KCA durumu ile tümör çapı,CEA ve CA19-9 ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 32. Hastaların PI3KCA Geni mutasyon durumlarının tümör çapı,cea,ca19-9 düzeyleri ile karşılaştırılması

	PIK3CA	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
TÜMÖR ÇAPI(Cm)	**Wild**	93	57,25	5324,50	953,500	0,617***
	Mutant	22	61,16	1345,50		
CEA Düzeyi	**Wild**	84	50,51	4243,00	673,000	0,288***
	Mutant	19	58,58	1113,00		
CA199 Düzeyi	**Wild**	59	36,89	2176,00	360,500	0,736***
	Mutant	13	34,73	451,50		

***Man-Whitney U Testi

1.Seri kemoterapi tedavisi alan 115 hastanın 93'ü PI3KCA wild,22'si mutant gruptaydı.PI3KCA wild hastaların %5,4'ü (n=5) tam yanıtlı,%8,6'sı (n=8) kısmi yanıtlı,%25,8'i (n=24) stabil hastalık,%60,2'si(n=56) progrese olarak değerlendirildi.PI3KCA Mutant hastaların %9,1'i (n=2) tam yanıtlı,%4,5'i (n=1) kısmi yanıtlı,%27,3'ü (n=6) stabil hastalık,%59,1'i (n=13) progrese olarak değerlendirildi.İki grup arasında 1.Seri kemoterapi tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 33, p 0.859).

Tablo 33. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının 1. seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA MUTASYONU		p
		WİLD (n=93)	**MUTANT (n=22)**	
Tedavi Yanıtı	**Tam yanıt**	5(%5,4)	2(%9,1)	0,859**
	Kısmi Yanıt	8(%8,6)	1(%4,5)	
	Stabil Hastalık	24(%25,8)	6(%27,3)	
	Progrese Hastalık	56(%60,2)	13(%59,1)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA wild tip hastalarda oksaplatin bazlı kemoterapi ile irinotekan bazlı kemoterapiler karşılaştırıldığında 1.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 34, p 0.038).

Tablo 34. PI3KCA wild tip hastalarda kemoterapi tipinin 1. Seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Wild		p
		Oxaplatin bazlı (n=61)	İrinotekan Bazlı (n=32)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	2(%3,3)	3(%9,4)	0,038**
	Kısmi Yanıt	2(%3,3)	6(%18,8)	
	Stabil Hastalık	17(%27,9)	7(%21,9)	
	Progrese Hastalık	40(%65,6)	16(%50)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA wild tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavileri karşılaştırıldığında 1.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 35, p 0.134).

Tablo 35. PI3KCA wild tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavilerinin 1. seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Wild		p
		Anti-EGFR (n=54)	Anti-VEGF (n=19)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	3(%5,6)	1(%5,3)	0,134**
	Kısmi Yanıt	6(%11,1)	0(%0,0)	
	Stabil Hastalık	18(%33,3)	3(%15,8)	
	Progrese Hastalık	27(%50,0)	15(%78,9)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA mutant tip hastalarda oksaplatin bazlı kemoterapi ile irinotekan bazlı kemoterapiler karşılaştırıldığında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 36, p 0.520).

Tablo 36. PI3KCA mutant tip hastalarda kemoterapi tipinin 1. Seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Mutant		p
		Oxaplatin bazlı (n=15)	İrinotekan Bazlı (n=8)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	2(%13,3)	0(%0)	0,520**
	Kısmi Yanıt	0(%0)	1(%14,3)	
	Stabil Hastalık	4(%26,7)	2(%28,6)	
	Progrese Hastalık	9(%60)	5(%57,1)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA mutant tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavileri karşılaştırıldığında 1.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 37, p 0,171).

Tablo 37. PI3KCA mutant tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavilerinin 1. Seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Wild		p
		Anti-EGFR (n=14)	Anti-VEGF (n=6)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	1(%7,7)	0(%0,0)	0,171**
	Kısmi Yanıt	0(%0,0)	1(%16,7)	
	Stabil Hastalık	5(%38,5)	0(%0,0)	
	Progrese Hastalık	7(%53,8)	5(%83,3)	

**Fisher Ki-kare

2. Seri kemoterapi tedavisi alan 67 hastanın 54'ü PI3KCA wild,13'ü mutant gruptaydı.PI3KCA wild hastaların ,%3,7'si (n=2)kısmi yanıtlı,%13'ü (n=7) stabil hastalık,%83,3'ü (n=45) progrese olarak değerlendirildi.PI3KCA Mutant hastaların %7,7'si (n=1) kısmi yanıtlı,%15,4'ü (n=2) stabil hastalık,%76,9'u (n=10)progrese olarak değerlendirildi. İki grup arasında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 38, p 0,547).

Tablo 38. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının 2. Seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA MUTASYONU		p
		WİLD (n=56)	MUTANT (n=14)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	1(%1,8)	0(%0,0)	0,547**
	Kısmi Yanıt	2(%3,6)	1(%7,1)	
	Stabil Hastalık	10(%17,9)	5(%35,7)	
	Progrese Hastalık	43(%76,8)	8(%57,1)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA wild tip hastalarda oksaplatin bazlı kemoterapi ile irinotekan bazlı kemoterapiler karşılaştırıldığında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 39, p 0.043).

Tablo 39. PI3KCA wild tip hastalarda kemoterapi tipinin 2. Seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Wild		
		Oxaplatin bazlı (n=19)	**İrinotekan Bazlı (n=34)**	**p**
Tedavi Yanıtı	**Tam yanıt**	0(%0,0)	0(%0,0)	**0,043***
	Kısmi Yanıt	2(%7,1)	0(%0,0)	
	Stabil Hastalık	4(%21,1)	3(%8,8)	
	Progrese Hastalık	13(%68,4)	31(%91,2)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA wild tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavileri karşılaştırıldığında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 40, p 0.020).

Tablo 40. PI3KCA wild tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavilerinin 2. Seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Wild		
		Anti-EGFR (n=12)	**Anti-VEGF (n=34)**	**p**
Tedavi Yanıtı	**Tam yanıt**	0(%0,0)	0(%0,0)	**0.020***
	Kısmi Yanıt	1(%8,3)	1(%2,9)	
	Stabil Hastalık	4(%33,3)	2(%5,9)	
	Progrese Hastalık	7(%58,3)	31(%91,2)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA mutant tip hastalarda oksaplatin bazlı kemoterapi ile irinotekan bazlı kemoterapiler karşılaştırıldığında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 41, p 0,618).

Tablo 41. PI3KCA mutant tip hastalarda kemoterapi tipinin 2. seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Mutant		p
		Oxaplatin bazlı (n=3)	İrinotekan Bazlı (n=9)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	0(%0,0)	0(%0,0)	0,618**
	Kısmi Yanıt	0(%0,0)	1(%11,1)	
	Stabil Hastalık	1(%33,3)	1(%11,1)	
	Progrese Hastalık	2(%66,7)	7(%77,8)	

**Fisher Ki-kare

PI3KCA mutant tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavileri karşılaştırıldığında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 42, p 0.055).

Tablo 42. PI3KCA mutant tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavilerinin 2. seri kemoterapi tedavi yanıtları ile karşılaştırılması

		PI3KCA Mutant		p
		Anti-EGFR (n=3)	Anti-VEGF (n=8)	
Tedavi Yanıtı	Tam yanıt	0(%0,0)	0(%0,0)	0.055**
	Kısmi Yanıt	0(%0,0)	1(%12,5)	
	Stabil Hastalık	2(%66,7)	0(%0,0)	
	Progrese Hastalık	1(%33,3)	7(%87,5)	

**Fisher Ki-kare

3.Seri kemoterapi tedavisi alan 42 hastanın 37'si PI3KCA wild,5'i mutant gruptaydı.3.seri,4.seri ve 5.seri kemoterapi tedavisini alan tüm hastaların progrese olduğu saptandı.4.Seri kemoterapi (n=18) ve 5.seri kemoterapi (n=6) tedavisi alan tüm hastalar PI3KCA wild gruptaydı.Bu nedenle 3.seri, 4.seri ve 5.seri kemoterapi tedavisi alan hastalar tedavi yanıtları açısından karşılaştırılamamıştır.

PI3KCA wild tip hastaların %75,3'ünün (n=70);PI3KCA mutant tip hastaların %68,2'sinin (n=15)tüm tedavilere rağmen(cerrahi,kemoterapi,radyoterapi vs.) progrese olduğu saptanmıştır.PI3KCA wild tip hastaların %19,4'ünün (n=18) stabil hastalık,%3,2'sinin (n=3) tam yanıtlı olarak değerlendirilmiştir.PI3KCA mutant tip hastaların %22,7'si (n=5) stabil hastalık olarak %4,5'i (n=1) tam yanıtlı olarak değerlendirilmiştir.PI3KCA wild tip ve mutant tip arasında hastalık durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p 0,590).Hastaların tüm

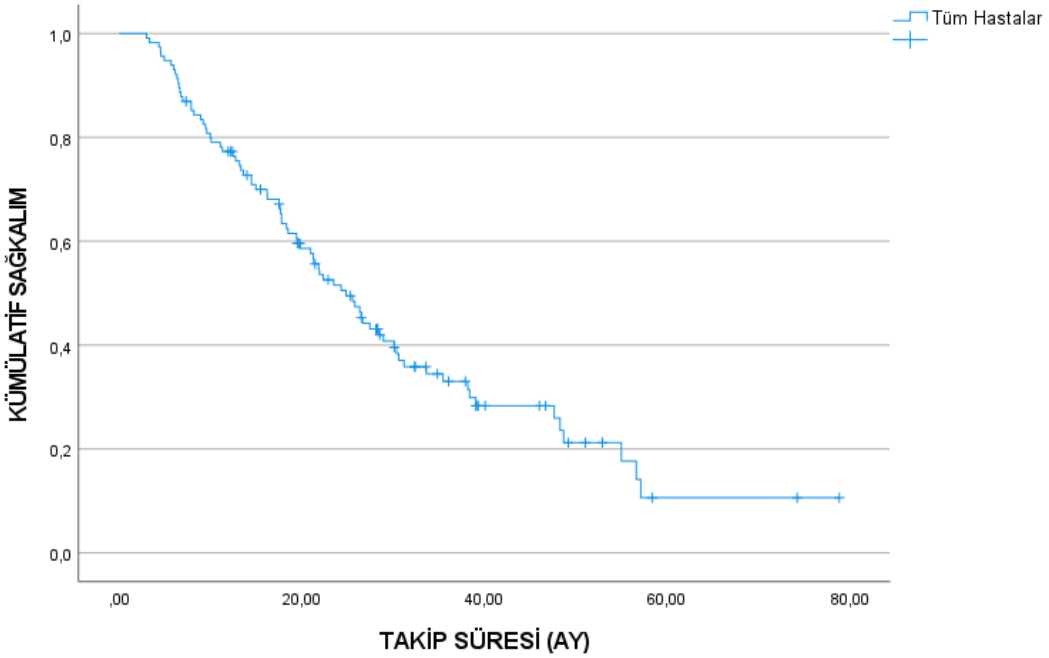
aldıkları tedaviler sonrası (cerrahi,kemoterapi,radyoterapi vs.)hastalık durumlarının PI3KCA durumları ile karşılaştırılması Tablo 43' te gösterilmiştir.

Tablo 43. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının hastalık durumları ile karşılaştırılması

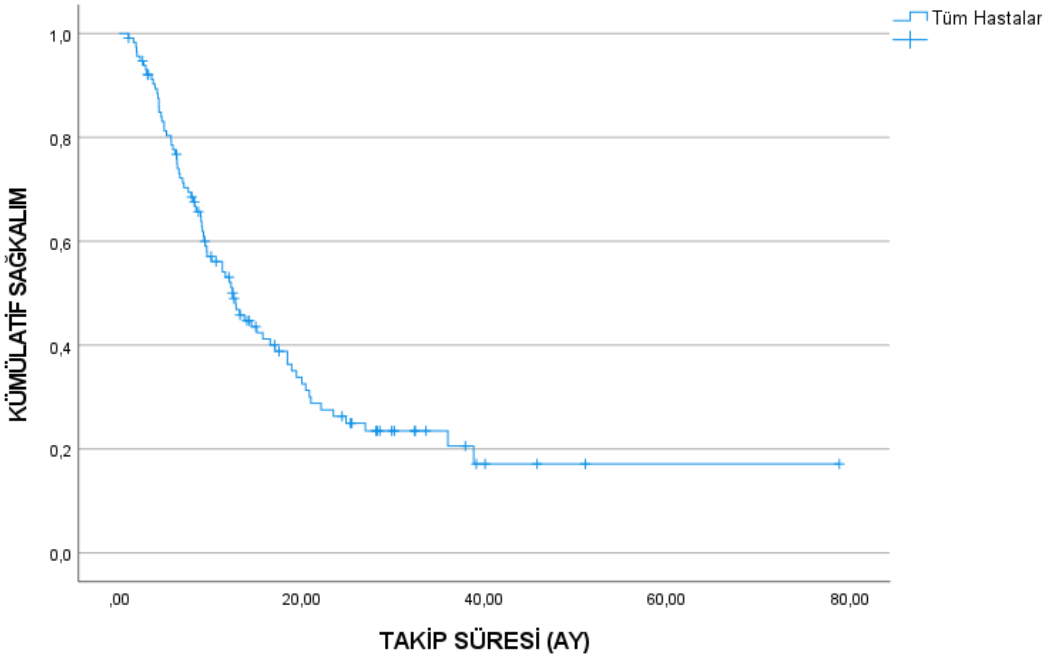
		PI3KCA MUTASYONU		p
		WİLD (n=93)	**MUTANT (n=22)**	
Hastalık Durumu	**Tam yanıt**	3(%3,2)	1(%4,5)	0,590**
	Kısmi Yanıt	2(%2,2)	1(%4,5)	
	Stabil Hastalık	18(%19,4)	5(%22,7)	
	Progrese Hastalık	70(%75,3)	15(%68,2)	

**Fisher Ki-kare

Çalışmaya katılan tüm medyan takip süresi 21,28 (%95GA:12,18-32,39) ay olup takip süresi sonunda 37 (%32,2) hasta sağ olarak izlenmişken, 78 (%67,8) hasta exitus olarak izlenmiştir. Tüm popülasyonun medyan genel sağkalım süresi 24,83 (%95GA:20,37-29,29) olarak saptanmıştır. Tüm popülasyonda 1 yıllık kümülatif sağkalım oranı %64 (SH:0,05) ve 2 yıllık kümülatif sağkalım oranı %41 (SH:0,05) olarak saptanmıştır. Genel sağkalım eğrisi Şekil 1'de sunulmuştur. Tüm popülasyonun medyan progresyonsuz sağkalım süresi 12,45 (%95GA:9,45-15,44) olarak saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım eğrisi Şekil 2'de sunulmuştur.

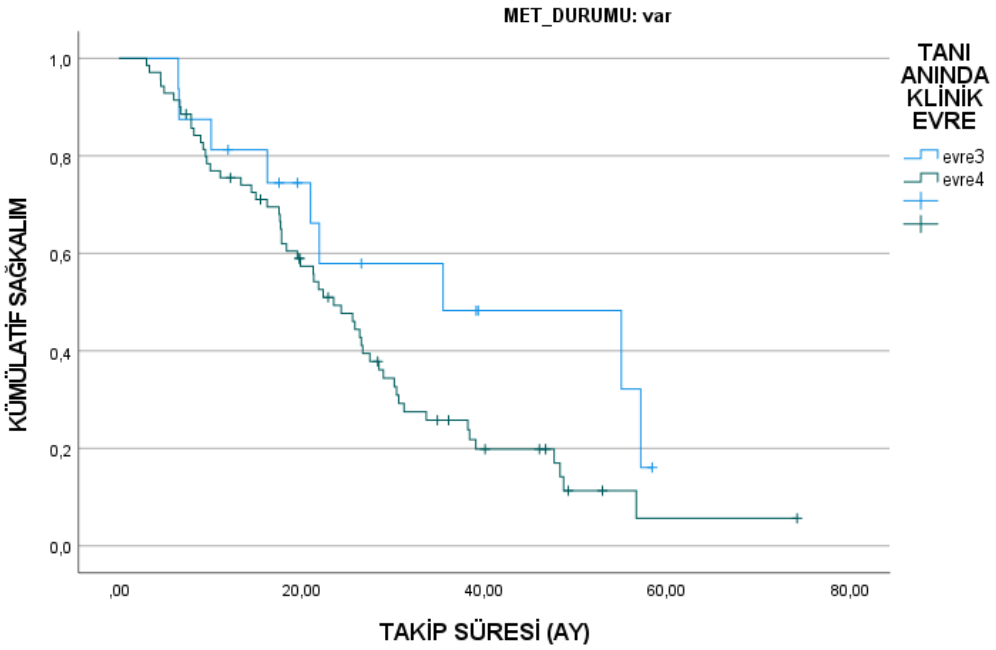


Şekil 1. Hastaların genel sağkalım sürelerinin kaplan meier ile analizi

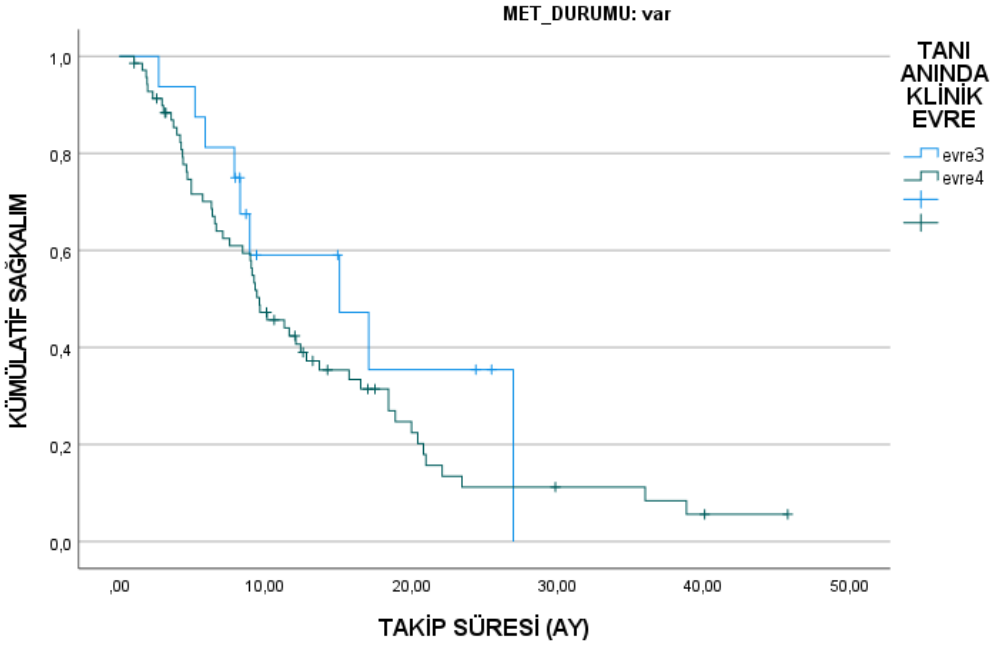


Şekil 2. Hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerinin kaplan meier ile analizi

Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın (%86,1) tanı anında uzak metastazı mevcuttu.16 hastanın tanı anında uzak metastazı saptanmadı. Takip sürecinde uzak metastazı olmayan 16 hastanın tamamının metastaz geliştirdiği izlendi.Tanı anında metastatik olan 70 hastada takip sürecinde yeni metastaz odakları saptandı.Takip sürecinde metastaz gelişen hastaların tanı anında klinik evre durumlarına göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından kaplan meier ile analiz edildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Genel sağkalım p:0,080;Progresyonsuz sağkalım p:0,229).Takip sürecinde metastaz gelişen hastaların tanı anında klinik evre durumlarına göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından kaplan meier ile analiz Şekil 3 ve Şekil4 'te gösterilmiştir.

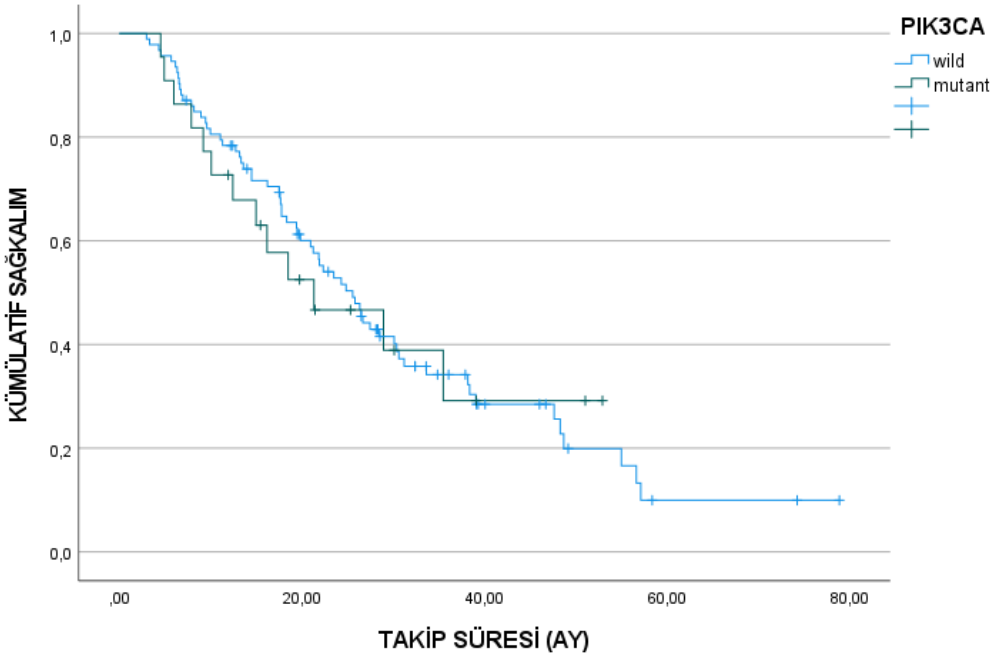


Şekil 3.Takip sürecinde metastaz gelişen hastaların tanı anında klinik evre durumlarına göre genel sağkalım süreleri açısından kaplan meier ile analizi



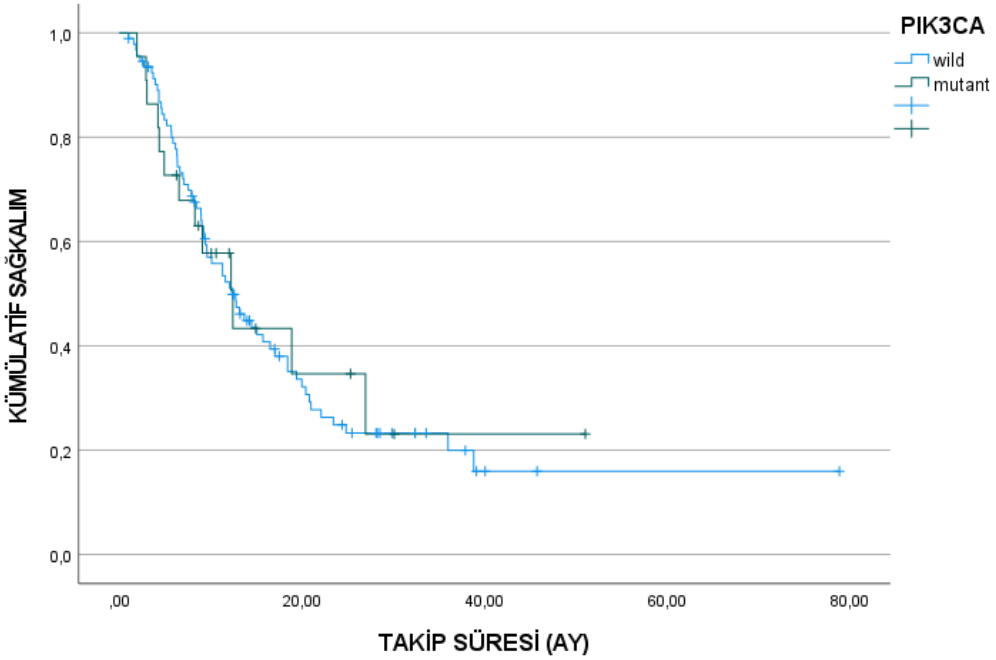
Şekil 4.Takip sürecinde metastaz gelişen hastaların tanı anında klinik evre durumlarına göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından kaplan meier ile analizi

PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 21,91 aydır (aralık 2,99-78,88 ay).PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 17,34 aydır (aralık 4,53-52,93 ay).PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p 0.850 %95 GA wild 21,02-30,09;mutant 6,45-36,19). Şekil 5'te PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar genel sağkalım açısından Kaplan Meier sağkalım eğrileri gösterilmiştir.



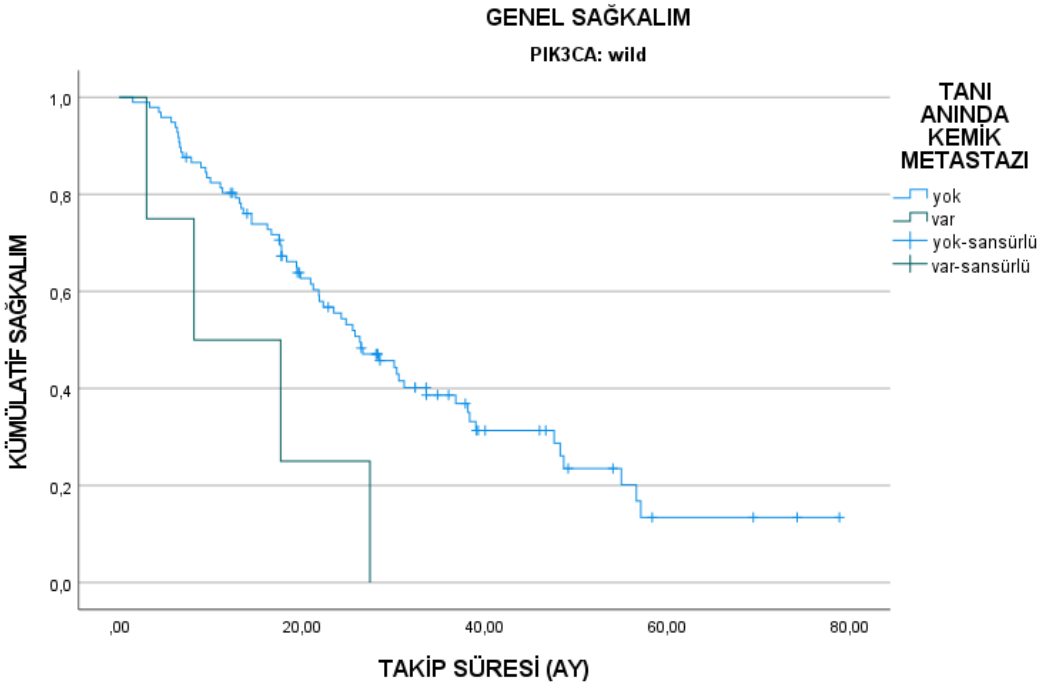
Şekil 5. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının genel sağkalım süreleri açısından kaplan meier ile analizi

PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 12,41 aydır(aralık 1,01-78,88 ay).PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 12,45 aydır (aralık 1,93-51,05 ay).PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p 0.879 %95 GA wild 8,98-15,85;mutant 7,00-17,90). Şekil 6'da PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar progresyonsuz sağkalım açısından Kaplan Meier sağkalım eğrileri gösterilmiştir.



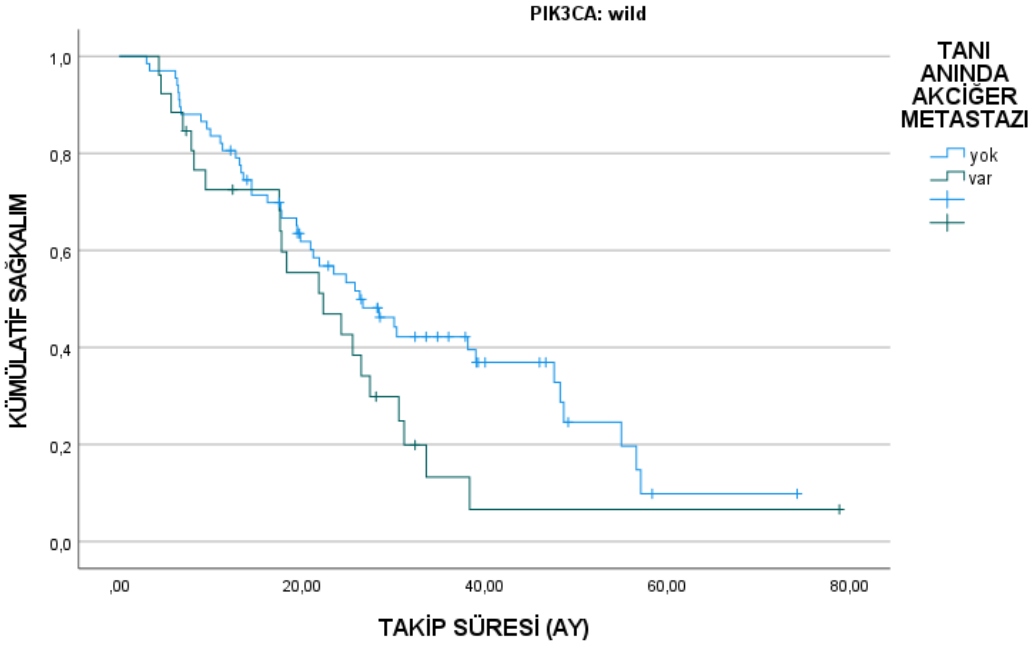
Şekil 6. Hastaların PI3KCA geni mutasyon durumlarının progresyonsuz sağkalım süreleri açısından kaplan meier ile analizi

PI3KCA wild tip hastalardan 4'ünün tanı anında kemik metastazı mevcuttu. Tanı anında kemik meti olan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 8,18 saptandı (%95 GA 0,0-22,57).PI3KCA wild tip hastalardan tanı anında kemik metastazı mevcut olan grubun,metastazı olamayan gruba kıyasla genel sağkalım süreleri açısından açıdan anlamlı fark mevcuttu ve bu fark kemik metastazı olmayan grubun daha uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu şeklindeydi(p 0,026). Şekil 7'de PI3KCA wild hastaların tanı anı kemik metastazı durumuna göre genel sağkalım açısından Kaplan Meier eğrileri gösterilmiştir.



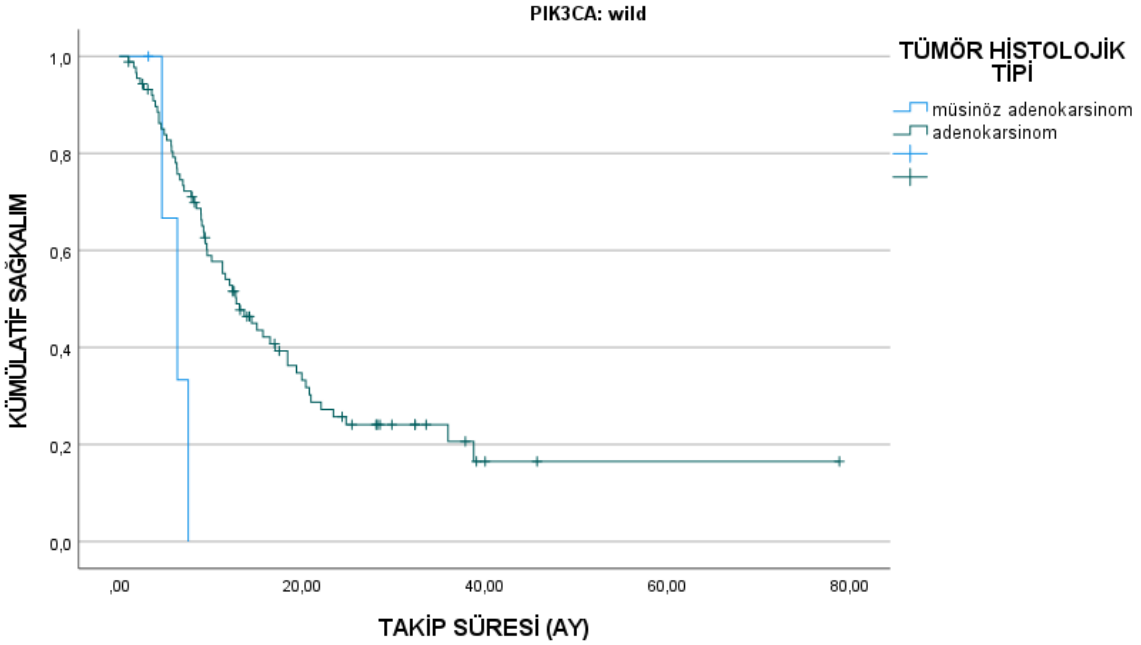
Şekil 7. PI3KCA Wild tip hastaların tanı anı kemik metastazı durumlarına göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

PI3KCA wild tip hastalardan 26'sının tanı anında akciğer metastazı mevcuttu. Tanı anında akciğer metastazı olan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 22,34 ay olarak saptandı (%95 GA 13,02-31,65).PI3KCA wild tip hastalardan tanı anında akciğer metastazı mevcut olan grubun,metastazı olamayan gruba kıyasla genel sağkalım süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p 0,087). Şekil 8'de PI3KCA wild hastaların tanı anı akciğer metastazı durumuna göre genel sağkalım açısından Kaplan Meier eğrileri gösterilmiştir.



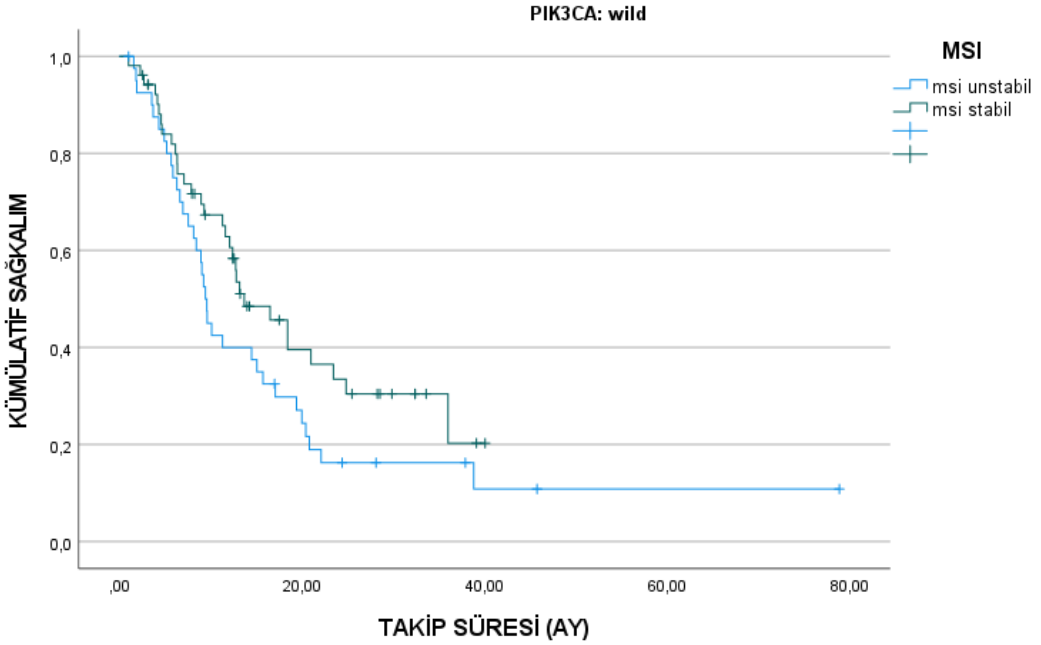
Şekil 8. PI3KCA Wild tip hastaların tanı anı akciğer metastazı durumlarına göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

PI3KCA wild hastaların 4'ü müsinöz tipteydi. Müsinöz alt tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 6,37 ay olarak saptandı (%95 GA 3,64-9,10).Müsinöz tip hastaların klasik adenokarsinom tip hastalara kıyasla progresyonsuz sağkalım süreleri açısından anlamlı fark mevcuttu.Bu fark adenokarsinom tip hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin daha uzun olduğu şeklindedir. (Şekil 9, p 0,022).



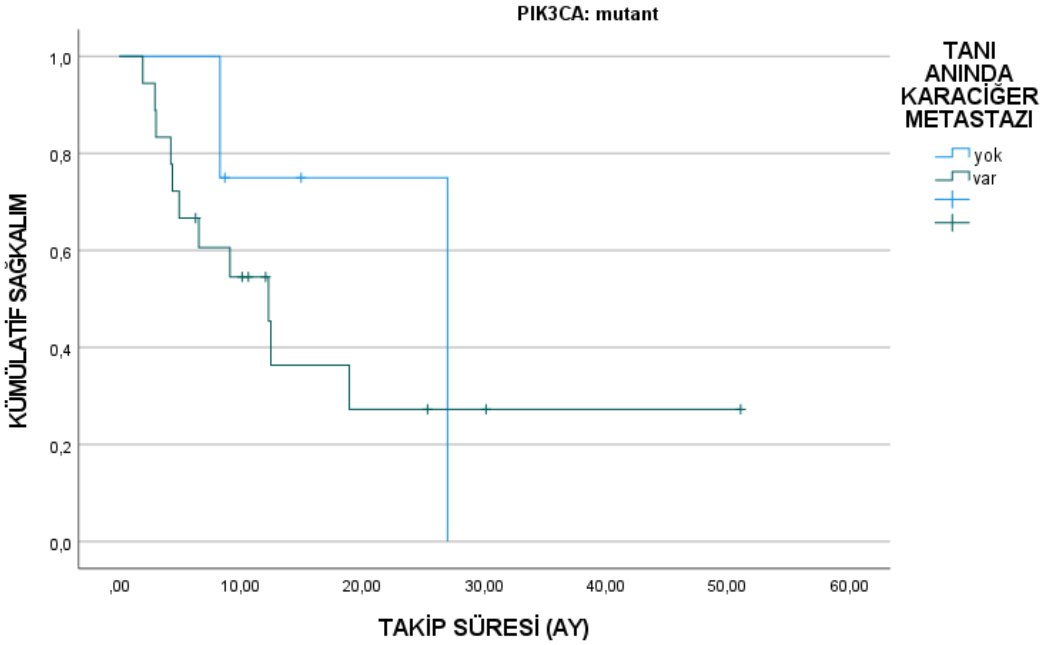
Şekil 9. PI3KCA wild tip hastaların tümör histolojik tipine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

PI3KCA wild tip hastalardan 52'si MSI stabildi. MSI unstabil PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 9,42 ay olarak saptandı (%95 GA 8,51-10,34).PI3KCA wild tip hastalardan MSI unstabil olan grubun, MSI stabil olan gruba kıyasla progresyonsuz sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 10, p 0,101).



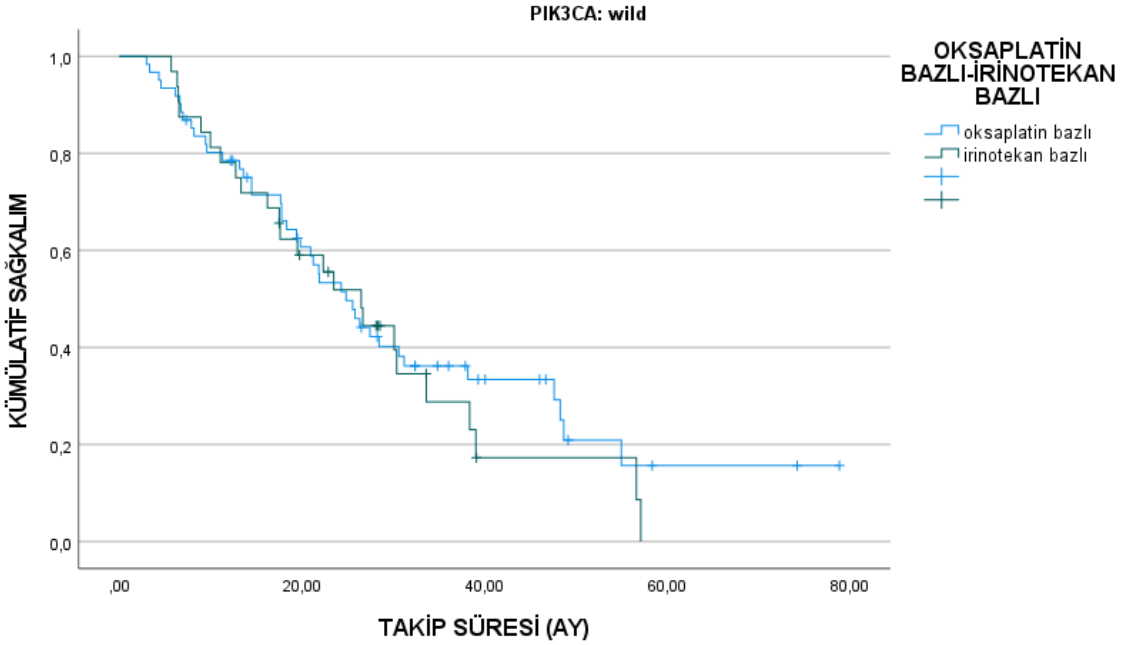
Şekil 10. PI3KCA wild tip hastaların tümör MSI durumuna göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

PI3KCA mutant tip hastalardan 18'sinin tanı anında karaciğer metastazı mevcuttu. Tanı anında karaciğer metastazı olan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 12,25 ay olarak saptandı (%95 GA 6,05-18,45).PI3KCA mutant tip hastalardan tanı anında karaciğer metastazı mevcut olan grubun,metastazı olamayan gruba kıyasla progresyonsuz sağkalım süreleri açısından açıdan anlamlı fark saptanmadı (Şekil 11, p 0,497).



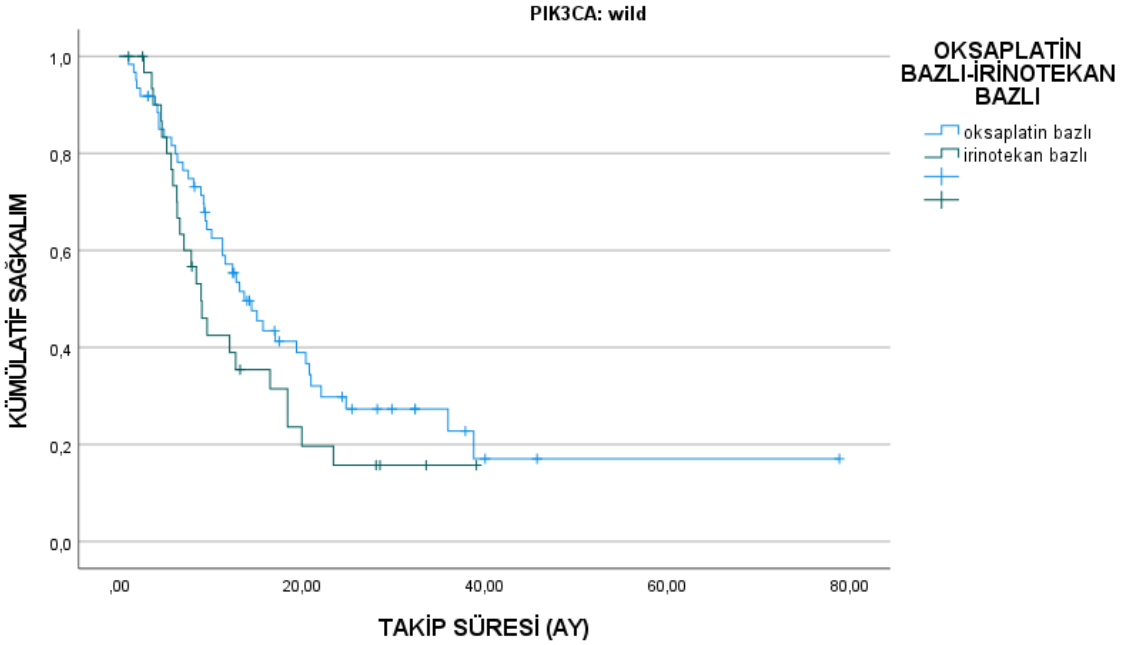
Şekil 11. PI3KCA mutant tip hastaların tanı anında karaciğer metastaz durumuna göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA wild tip hastalardan ilk seri tedavisini alan 93 hasta mevcuttu.61 hasta oksaplatin bazlı,32 hasta irinotekan bazlı kemoterapi tedavisi almıştı. Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 24,83 aydır (%95 GA 19,52-30,15 SH 2,71).İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 26,51 aydır (%95 GA 19,53-33,48 SH 3,55). PI3KCA wild tip hastalarda ilk seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.525). Şekil 12'de PI3KCA wild tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



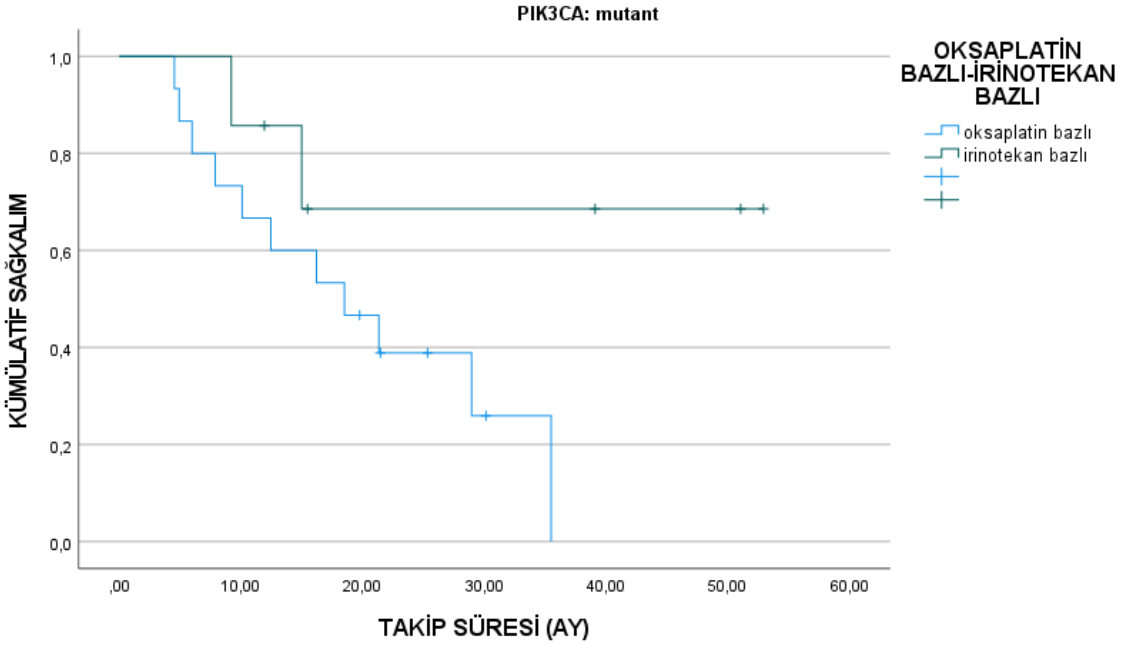
Şekil 12. PI3KCA wild tip hastaların 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 13,70 aydır (%95 GA 10,07-17,32 SH 1,85).İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 8,96 aydır (%95 GA 6,75-11,18 SH 1,13).PI3KCA wild tip hastalarda ilk seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.150). Şekil 13'te PI3KCA wild tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göreprogresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



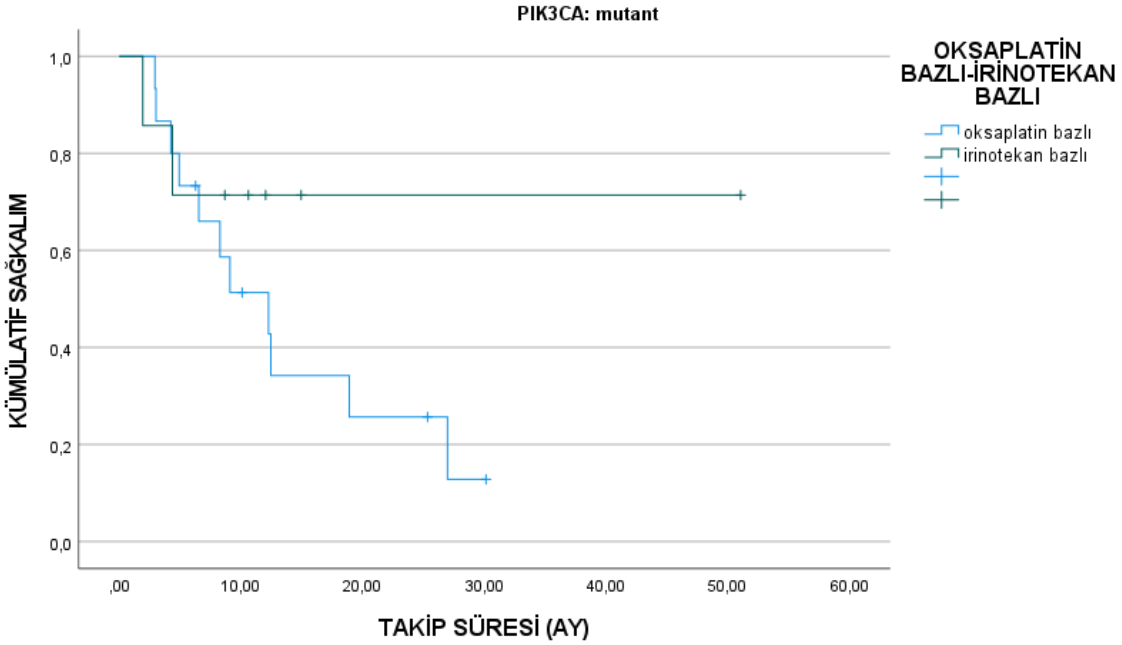
Şekil 13. PI3KCA wild tip hastaların 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA mutant tip hastalardan ilk seri tedavisini alan 22 hasta mevcuttu.15 hasta oksaplatin bazlı,7 hasta irinotekan bazlı kemoterapi tedavisi almıştı. Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 27,22±6,47 aydır.Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 18,49 aydır (%95 GA 7,88-29,10 SH 5,41).İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 40,17±7,53 aydır.PI3KCA mutant tip hastalarda ilk seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.086). Şekil 14'te PI3KCA mutant tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



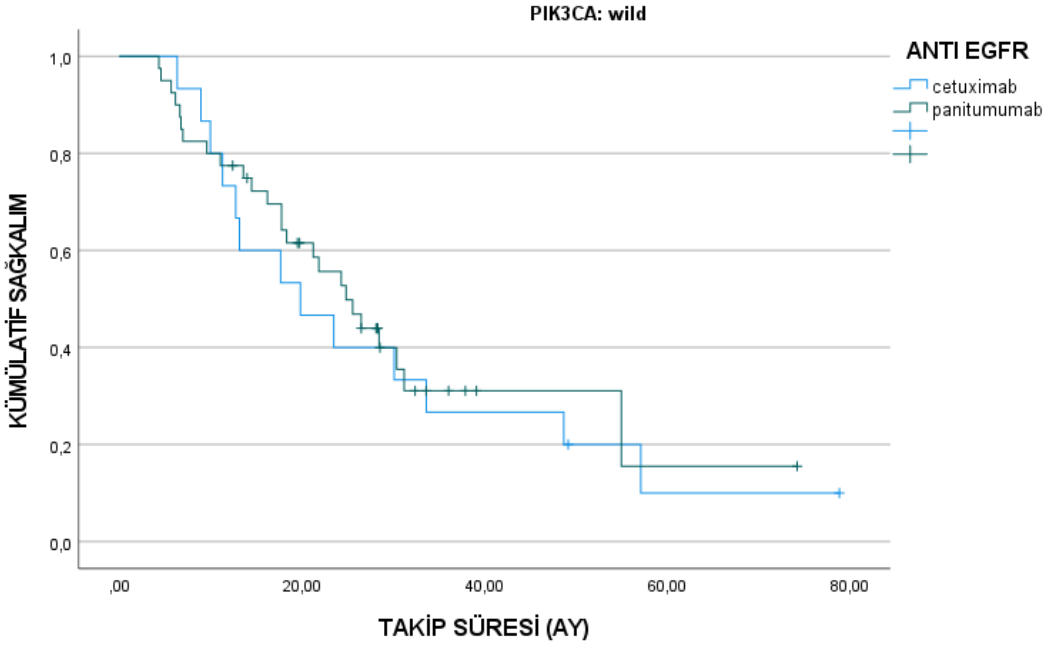
Şekil 14. PI3KCA mutant tip hastaların 1.Seri tedavi Kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 12,25 aydır (%95 GA 5,60-18,90 SH 3,39). Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması 13,18±2,64 aydır. İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım ortalaması 37,36±8,18 aydır. PI3KCA mutant tip hastalarda ilk seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.240). Şekil 15'te PI3KCA mutant tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



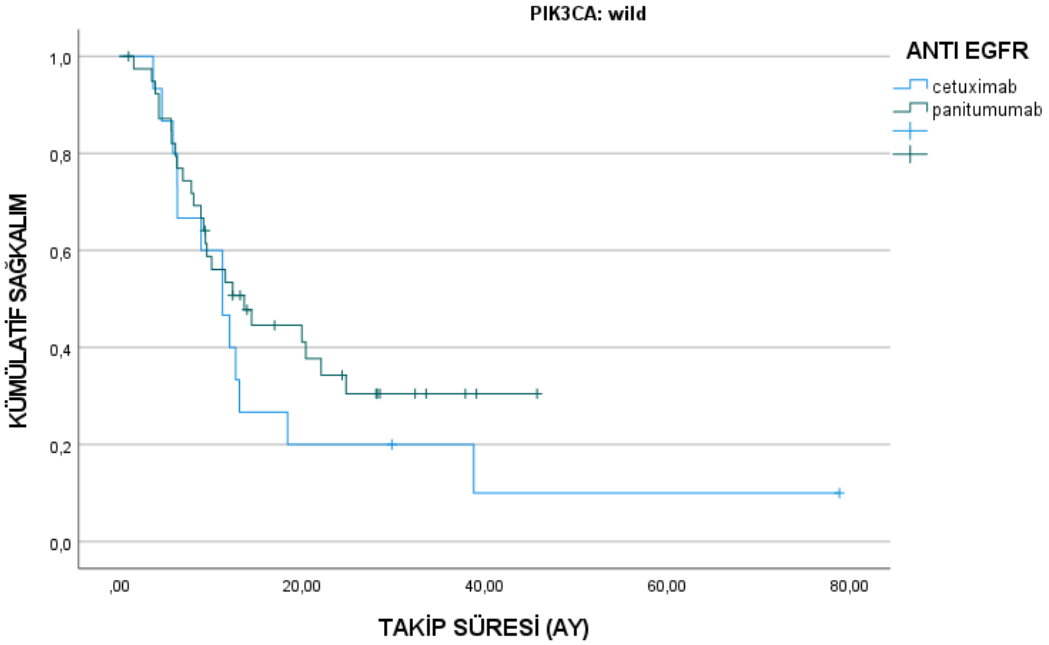
Şekil 15. PI3KCA mutant tip hastaların 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA wild tip hastalardan ilk seride anti-EGFR tedavisi alan 55 hasta mevcuttu.15 hasta Cetuximab,40 hasta panitumumab tedavisi alışmıştı. Cetuximab alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 19,84 aydır (%95 GA 6,82-32,86 SH 6,64).Panitumumab alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 24,83 aydır (%95 GA 18,40-31,26 SH 3,28).PI3KCA wild tip hastalarda ilk seri tedavide anti-EGFR ajanlar olan Cetuximab ve Panitumumab arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.671).PI3KCA mutant tip ilk seri tedavide Cetuximab alan hasta sayısı yeterli olmaması sebebiyle mutant grupta istatistiksel analiz yapılamamıştır. Şekil 16'da PI3KCA wild tip hastalarda anti-EGFR tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



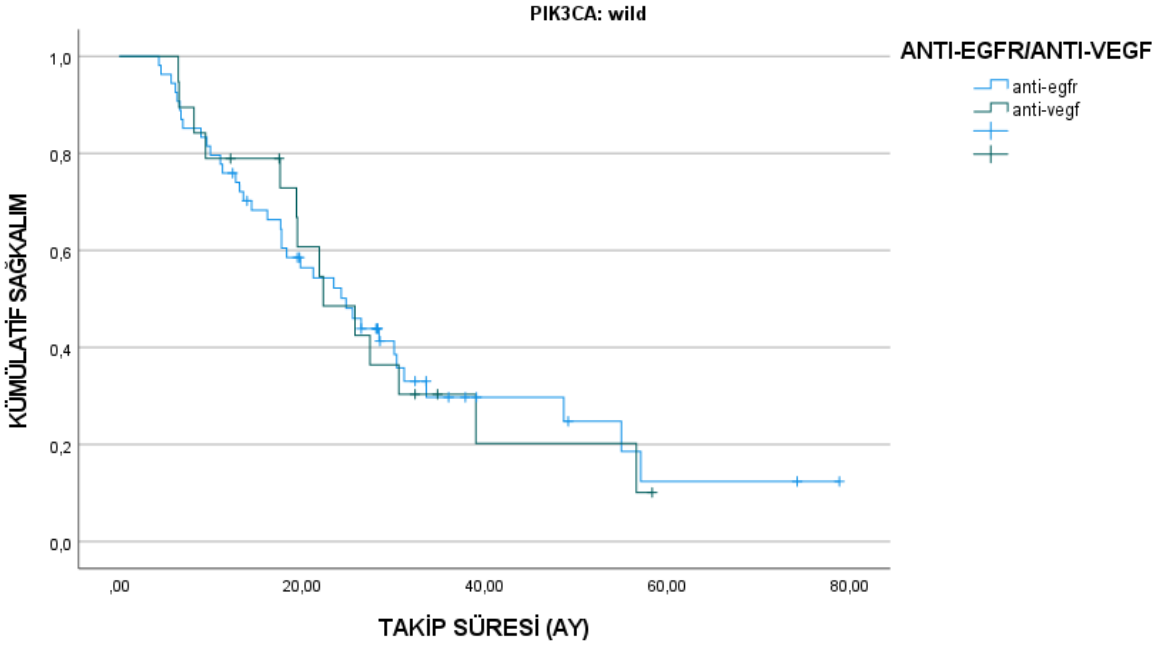
Şekil 16. PI3KCA wild tip hastaların 1.seri Anti-EGFR tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

Cetuximab alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 11,30 aydır (%95 GA 7,36-15,24 SH 2,01).Panitumumab alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 13,70 aydır (%95 GA 7,64-19,75 SH 3,08).PI3KCA wild tip hastalarda ilk seri tedavide anti-EGFR ajanlar olan Cetuximab ve Panitumumab arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.291).PI3KCA mutant tip ilk seri tedavide Cetuximab alan hasta sayısı yeterli olmaması sebebiyle mutant grupta istatistiksel analiz yapılamamıştır. Şekil 17'de PI3KCA wild tip hastalarda anti-EGFR tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



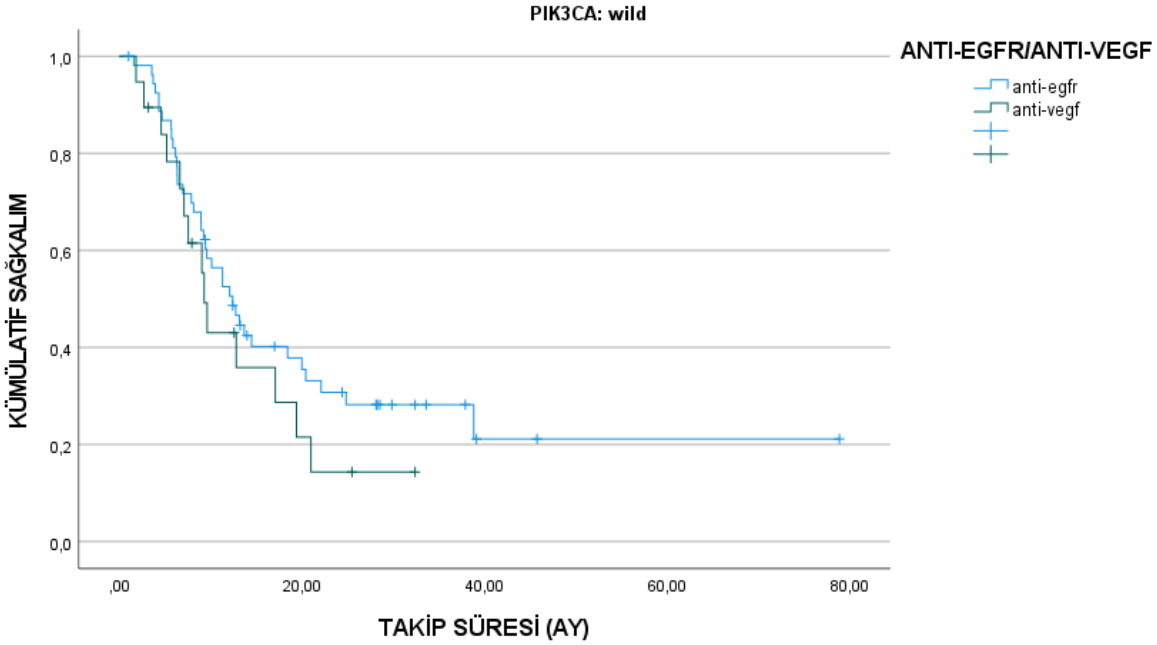
Şekil 17. PI3KCA wild tip hastaların 1.Seri Anti-EGFR tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA wild tip hastalardan ilk seri tedavisini alan 73 hasta mevcuttu.54 hasta Anti-EGFR,19 hasta Anti-VEGF tedavisi almıştı. Anti-EGFR alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 24,83 aydır (%95 GA 17,53-32,13 SH 3,72).Anti-VEGF alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 22,34 aydır (%95 GA 14,12-30,55 SH 4,19).PI3KCA wild tip hastalarda ilk seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.957). Şekil 18'de PI3KCA wild tip hastalarda 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



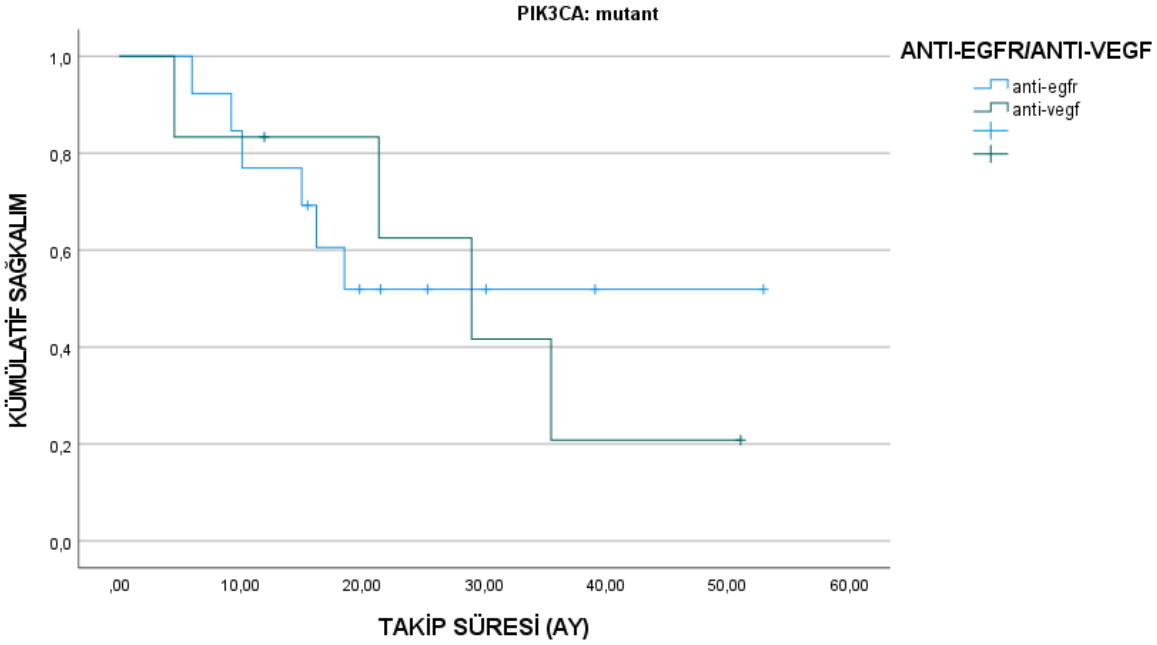
Şekil 18. PI3KCA wild tip hastaların 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

Anti-EGFR alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 12,41 aydır (%95 GA 8,92-15,91 SH 1,78).Anti-VEGF alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 9,29 aydır (%95 GA 8,16-10,43 SH 0,57).PI3KCA wild tip hastalarda ilk seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.301). Şekil 19'da PI3KCA wild tip hastalarda 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



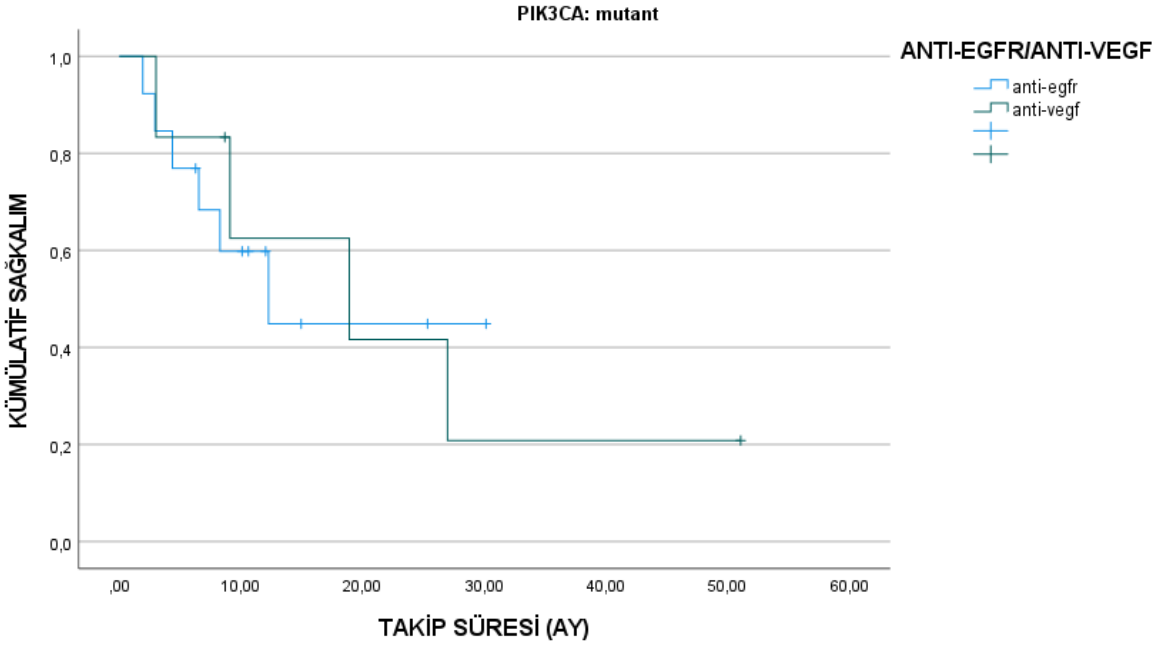
Şekil 19. PI3KCA wild tip hastaların 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA mutant tip hastalardan ilk seri tedavisini alan 19 hasta mevcuttu.13 hasta Anti-EGFR,6 hasta Anti-VEGF tedavisi almıştı. İlk seri tedavide anti-EGFR alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 33,58±5,77 aydır.Anti-VEGF alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım süresi ortalaması 29,25±6,41 aydır. PI3KCA mutant tip hastalarda ilk seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.804). Şekil 20'de PI3KCA mutant tip hastalarda 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göregenel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



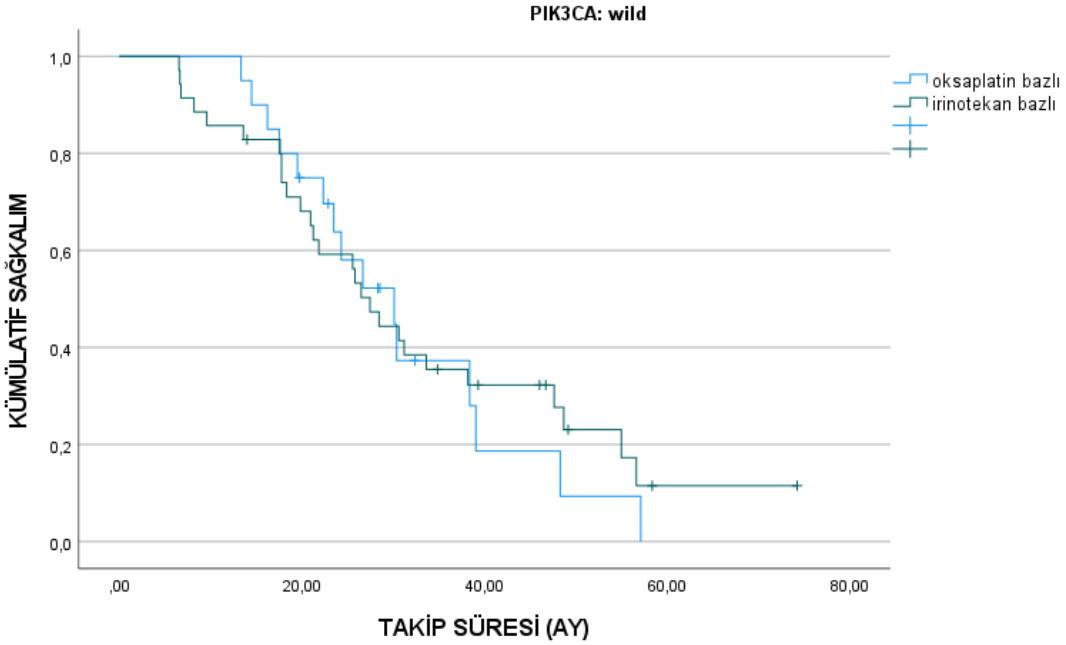
Şekil 20. PI3KCA Mutant tip hastaların 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

İlk seri tedavide anti-EGFR alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 17,32±3,72 aydır. Anti-VEGF alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 22,59±7,38 aydır.PI3KCA mutant tip hastalarda ilk seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.939). Şekil 21'de PI3KCA mutant tip hastalarda 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göreprogresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



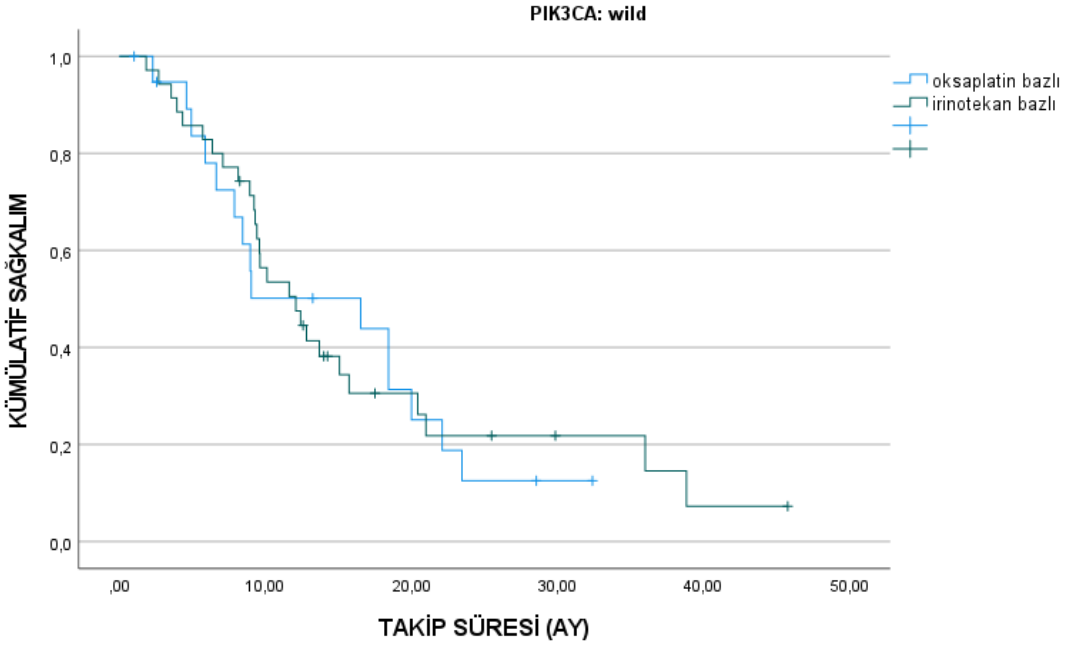
Şekil 21. PI3KCA mutant tip hastaların 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA wild tip hastalardan 2.seri kemoterapi tedavisini alan 55 hasta mevcuttu.20 hasta oksaplatin bazlı,35 hasta irinotekan bazlı kemoterapi tedavisi almıştı. Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 30,12 aydır (%95 GA 19,68-40,57 SH 5,33).İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 27,46 aydır (%95 GA 23,36-31,56 SH 2,09). PI3KCA wild tip hastalarda 2.seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.752). Şekil 22'de PI3KCA wild tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



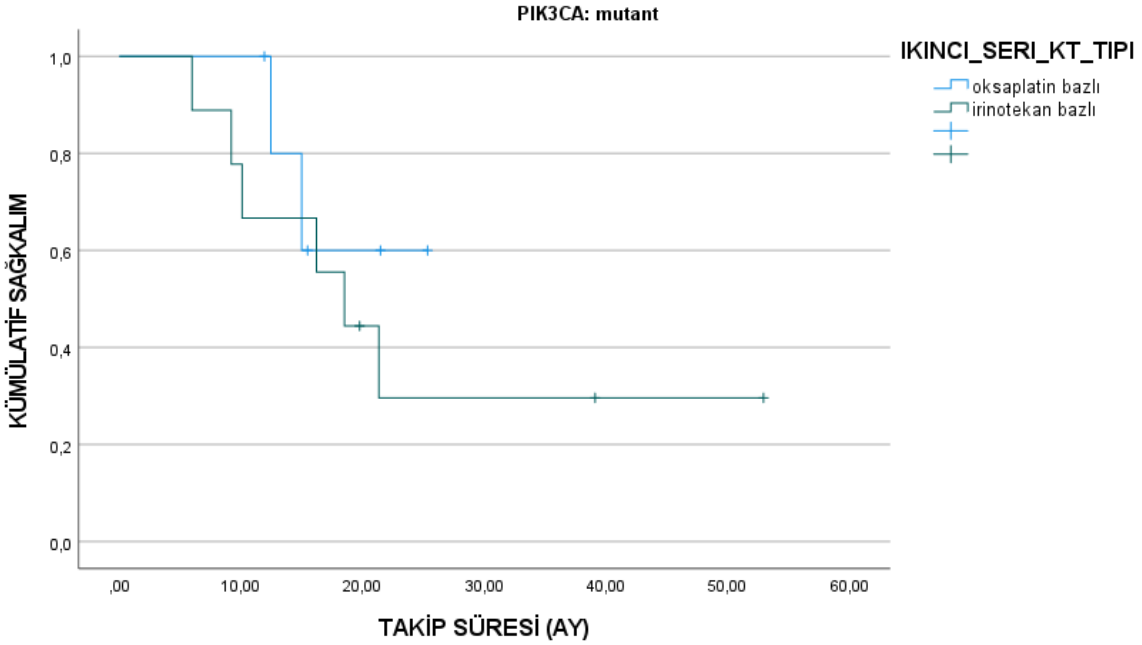
Şekil 22. PI3KCA wild tip hastaların 2. seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 16,52 aydır (%95 GA 1,68-31,36 SH 7,57).İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 12,09 aydır (%95 GA 8,15-16,03 SH 2,01). PI3KCA wild tip hastalarda 2.seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.820). Şekil 23'te PI3KCA wild tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



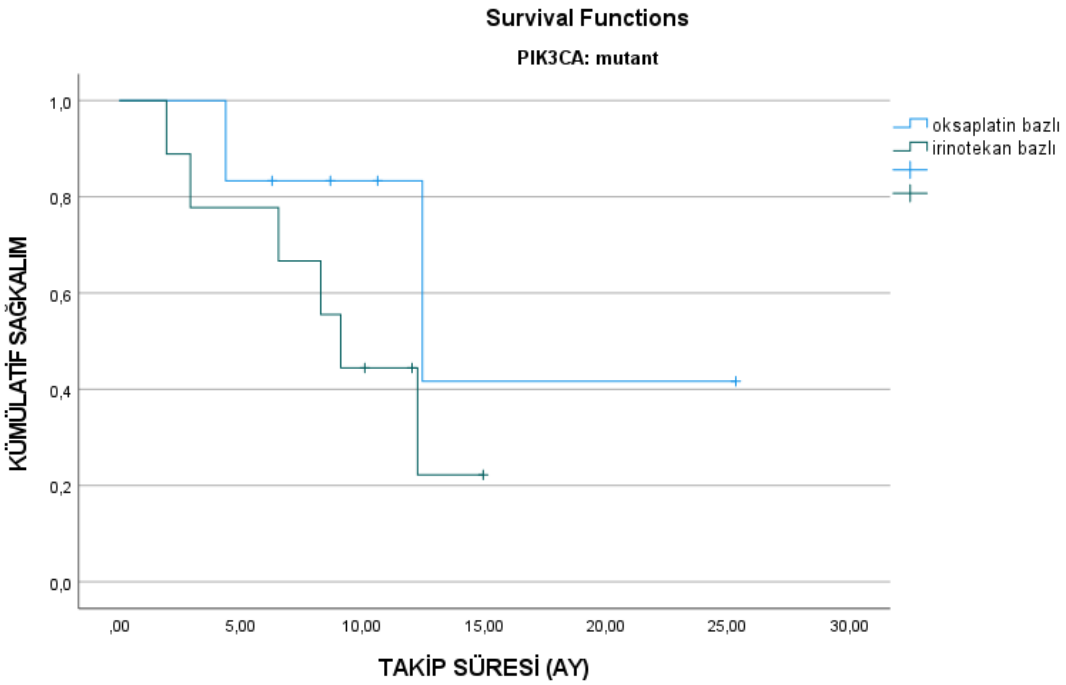
Şekil 23. PI3KCA wild tip hastaların 2. seri tedavi kemoterapi tipine göre progresyonssuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA mutant tip hastalardan 2.seri kemoterapi tedavisini alan 15 hasta mevcuttu.6 hasta oksaplatin bazlı,9 hasta irinotekan bazlı kemoterapi tedavisi almıştı.Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım ortalaması 20,68±2,57 aydır..İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım ortalaması 25,50±6,42 aydır.PI3KCA mutant tip hastalarda 2.seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.427). Şekil 24'te PI3KCA wild tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



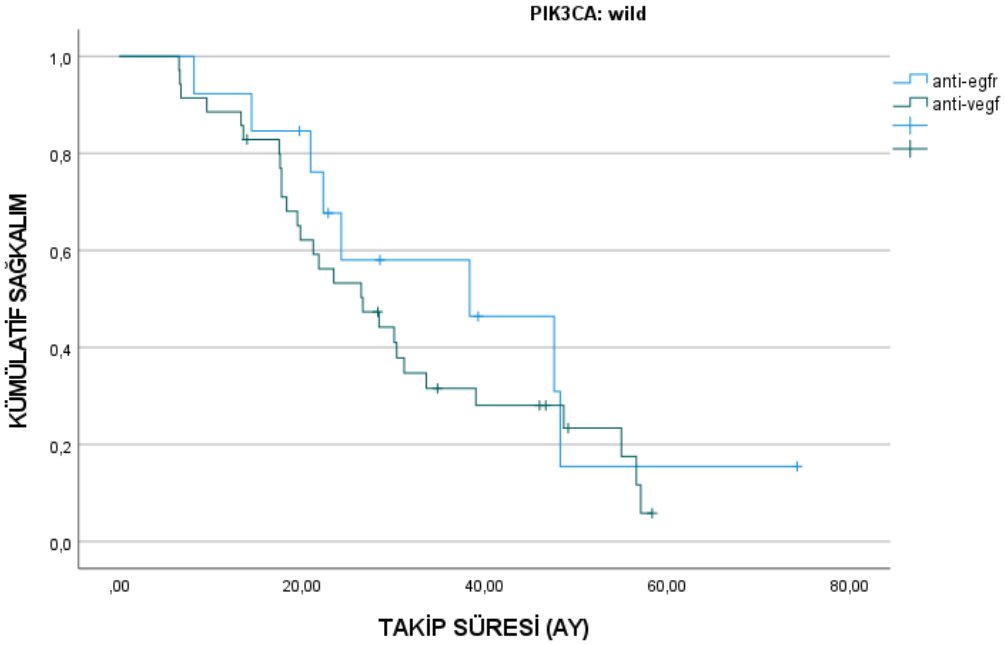
Şekil 24. PI3KCA mutant tip hastaların 2. seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

Oksaplatin bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 12,45 (%95 GA 0,88-24,02 SH 5,90) aydır..İrinotekan bazlı kemoterapi alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 9,10 (%95 GA 6,70-11,50 SH 1,22) aydır.PI3KCA mutant tip hastalarda 2.seri tedavide Oksaplatin bazlı kemoterapi ve İrinotekan bazlı kemoterapi arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.249). Şekil 25'te PI3KCA wild tip hastalarda 1.seri tedavi kemoterapi tipine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



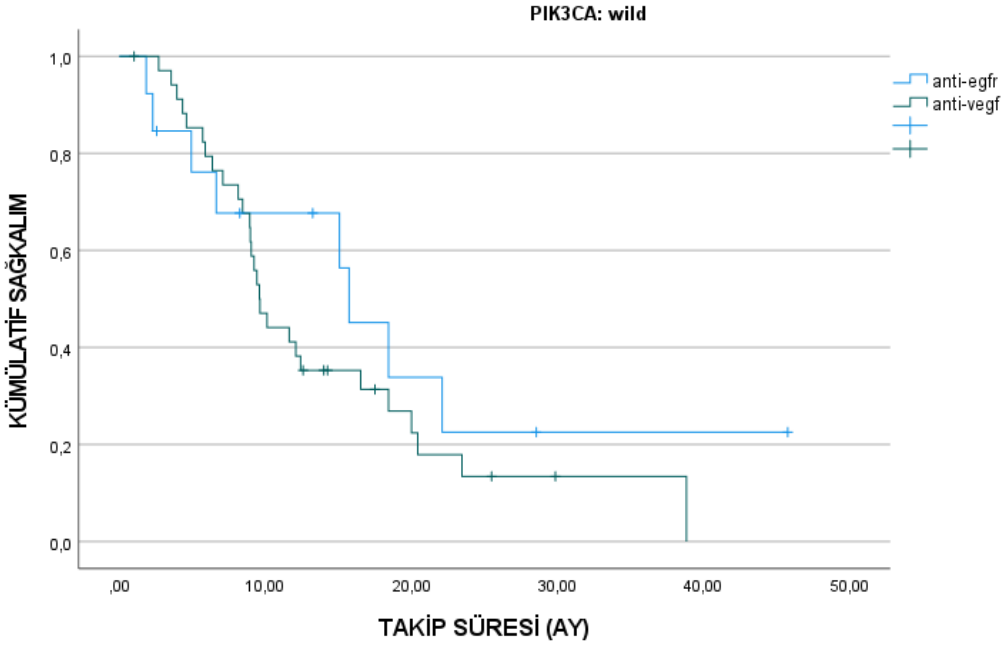
Şekil 25. PI3KCA mutant tip hastaların 2. seri tedavi kemoterapi tipine göre progresyonssuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA wild tip hastalardan 2.seri tedavide Anti-EGFR alan 13 hasta, Anti-VEGF alan 35 hasta mevcuttu.Anti-EGFR alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 38,37 aydır (%95 GA 12,05-64,69 SH 13,43).Anti-VEGF alan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 26,67 aydır (%95 GA 17,46-35,88 SH 4,69).PI3KCA wild tip hastalarda 2.seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.395). Şekil 26'da PI3KCA wild tip hastalarda 1.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



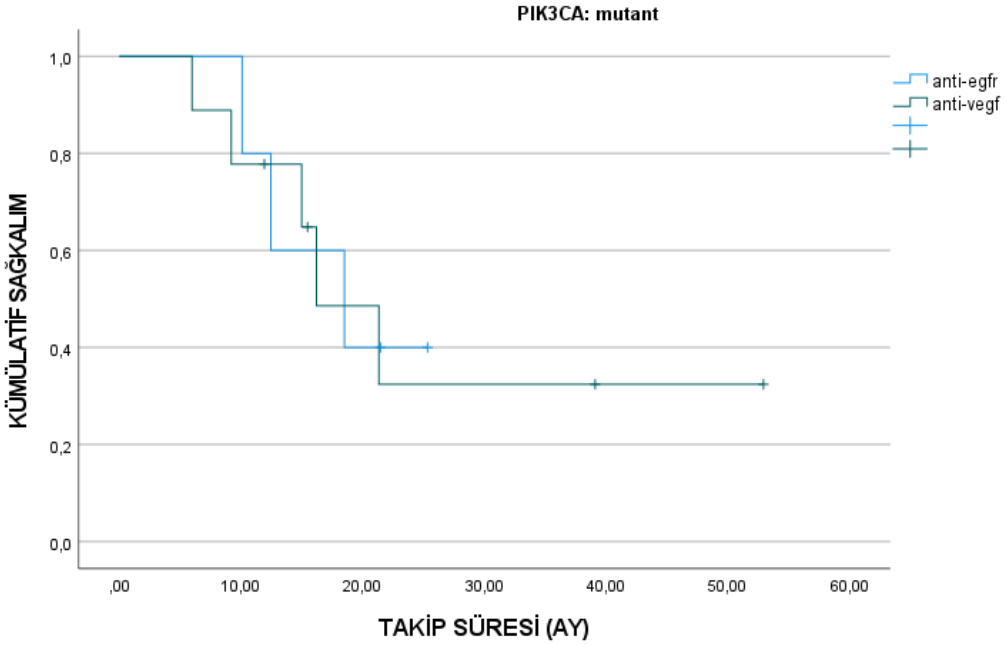
Şekil 26. PI3KCA wild tip hastaların 2. seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

2.Seri tedavide Anti-EGFR alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 15,73 aydır (%95 GA 11,14-20,33 SH 2,34).Anti-VEGF alan PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyan değeri 9,59 aydır (%95 GA 8,32-10,86 SH 0,64).PI3KCA wild tip hastalarda 2.seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.341). Şekil 27'de PI3KCA wild tip hastalarda 2.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göreprogresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



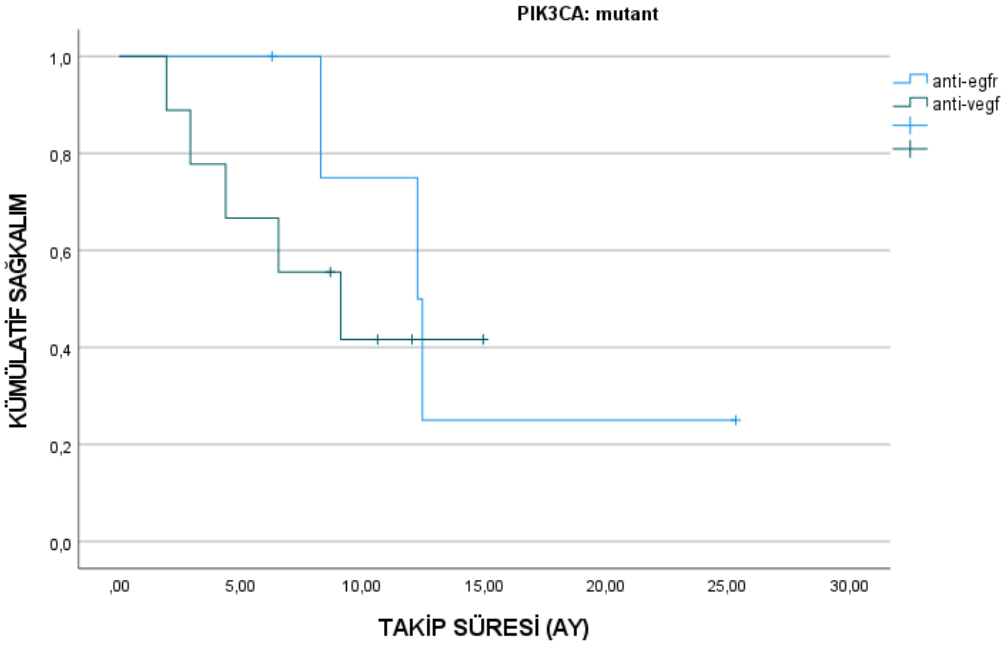
Şekil 27. PI3KCA wild tip hastaların 2. Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Çalışmaya katılan PI3KCA mutant tip hastalardan 2.seri tedavide Anti-EGFR alan 5 hasta,Anti-VEGF alan 9 hasta mevcuttu.2.seri seri tedavide anti-EGFR alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 18,49 (%95 GA 5,51-31,47 SH 6,62) aydır.Anti-VEGF alan PI3KCA mutant tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 16,19 (%95 GA 9,01-23,37 SH 3,66) aydır. PI3KCA mutant tip hastalarda ilk seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.873). Şekil 28'de PI3KCA mutant tip hastalarda 2.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



Şekil 28. PI3KCA mutant tip hastaların 2.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre genel sağkalım süreleri açısından analizi

2. Seri tedavide anti-EGFR alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 12,25 (%95 GA 8,16-16,34 SH 2,08) aydır. Anti-VEGF alan PI3KCA mutant tip hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 9,10 (%95 GA 2,84-15,35 SH 3,19) aydır.PI3KCA mutant tip hastalarda 2.seri tedavide Anti-VEGF ve Anti-EGFR tedavisi alan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Long rank p 0.533). Şekil 29'da PI3KCA mutant tip hastalarda 2.Seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi gösterilmiştir.



Şekil 29. PI3KCA mutant tip hastaların 2. seri Anti-EGFR-Anti-VEGF tedavilerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından analizi

Hastaların genel sağkalım sürelerini etkileyebilecek faktörler univariate ve multivariate cox analizi ile incelendi. Multivariate analizde lenfovasküler invazyon (p 0,006**)** ve tanı anında akciğer metastazı (p:0,035) genel sağkalım için risk faktörü olarak saptanmıştır. Univariate analizde lenfovasküler invazyon (p:0,003) ve tanı anında akciğer metastazı (p 0,030) genel sağkalım için risk faktörü olarak saptanmıştır (Omnibus p 0,034).Genel sağkalım için olası risk faktörlerinin cox regresyon analizi Tablo 44'de gösterilmiştir.

Tablo 44. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin unifaktöriyel ve multifaktöriyel Cox Regresyon ile analizi

	Univariate Cox			Multivariate Cox		
	P	**% 95 GA**	**HR**	**P**	**% 95 GA**	**HR**
CİNSİYET	0,736	0,68-1,72	1,08	0,400	0,26-1,26	0,57
TÜMÖR HİSTOLOJİK TİPİ	0,190	0,18-1,40	0,50	0,115	0,66-17,88	3,43
TANI ANINDA KLİNİK EVRE	0,175	0,80-3,29	1,62	0,431	1,44-169,9	15,64
LENFOVASKÜLER İNVAZYON	**0,003**	0,30-0,78	0,48	**0,006**	1,81-15,53	5,31
UZAK METASTAZ VARLIĞI	0,175	0,80-3,29	1,62	0,096	0,01-1,38	0,16
TANI ANI LENF NODU METASTAZI	0,264	0,76-2,64	1,42	0,192	0,16-1,30	0,46
TANI ANINDA KARACİĞER METASTAZI	0,189	0,84-2,40	1,42	0,075	0,13-1,33	0,43
TANI ANINDA AKCİĞER METASTAZI	**0,030**	1,05-2,75	1,70	**0,035**	0,32-1,46	0,68
TANI ANINDA KEMİK METASTAZI	0,082	0,90-5,61	2,25	0,096	0,01-1,11	0,12
ECOG	0,258	0,82-2,08	1,30	0,724	0,27-1,45	0,62
MSI	0,236	0,48-1,19	0,76	0,135	0,56-2,41	1,16
PIK3CA	0,851	0,58-1,92	1,05	0,811	0,30-2,71	0,91
PERİNÖRAL İNVAZYON	0,187	0,84-2,41	1,42	0,986	0,39-2,43	0,98
TÜMÖR LOKALİZASYONU	0,963	0,73-1,38	1,00	0,243	0,11-0,77	0,30
HİSTOLOJİK DERECE	0,528	0,56-3,09	1,31	0,433	1,28-28,89	6,09

Hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerini etkileyebilecek faktörler univariate ve multivariate cox analizi ile incelendi. Multivariate analizde lenfovasküler invazyon (p:0,025),tanı anı karaciğer metastazı (p: 0,025) ve tanı anında akciğer metastazı (p:0,021) progresyonsuz sağkalım için risk faktörü olarak saptanmıştır.Univariate analizde lenfovasküler invazyon (p 0,006) ve MSI durumu (p 0,045) risk faktörü olarak saptanmıştır (Omnibus p 0,050).Progresyonsuz sağkalım için olası risk faktörlerinin cox regresyon analizi Tablo 45'te gösterilmiştir.

Tablo 45. Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin unifaktöriyel ve multifaktöriyel Cox Regresyon ile analizi

	Univariate Cox			Multivariate Cox		
	P	**% 95 GA**	**HR**	**P**	**% 95 GA**	**HR**
CİNSİYET	0,886	0,61-1,53	0,96	0,597	0,69-1,90	1,14
TÜMÖR HİSTOLOJİK TİPİ	0,149	0,17-1,30	0,47	0,114	0,09-1,28	0,35
TANI ANINDA KLİNİK EVRE	0,695	0,57-2,30	1,15	0,051	0,09-1,00	0,30
LENFOVASKÜLER İNVAZYON	**0,006**	0,31-0,82	0,51	**0,025**	0,25-0,91	0,48
UZAK METASTAZ VARLIĞI	0,695	0,57-2,30	1,15	0,448	0,20-2,03	0,63
TANI ANI LENF NODU METASTAZI	0,331	0,73-2,52	1,36	0,550	0,62-2,45	1,23
TANI ANINDA KARACİĞER METASTAZI	0,358	0,75-2,14	1,27	**0,025**	1,12-5,80	2,55
TANI ANINDA AKCİĞER METASTAZI	0,075	0,95-2,48	1,54	**0,021**	1,11-3,67	2,02
TANI ANINDA KEMİK METASTAZI	0,225	0,70-4,36	1,75	0,265	0,61-5,73	1,88
ECOG	0,333	0,79-1,99	1,25	0,486	0,71-2,02	1,20
MSI	**0,045**	0,40-0,98	0,63	0,085	0,38-1,06	0,64
PIK3CA	0,879	0,52-1,73	0,95	0,973	0,51-1,90	0,98
PERİNÖRAL İNVAZYON	0,133	0,88-2,54	1,49	0,493	0,67-2,24	1,23
TÜMÖR LOKALİZASYONU	0,764	0,69-1,31	0,95	0,799	0,71-1,53	1,05
HİSTOLOJİK DERECE	0,911	0,45-2,41	1,04	0,395	0,23-1,76	0,64

TARTIŞMA

Kolorektal kanser, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre, 2020 yılında yaklaşık 1,9 milyon yeni KRK vakası ve 916.000 ölüm bildirilmiştir (1). Türkiye'de ise 2018 yılı kanser istatistiklerine göre yılda yaklaşık 18.750 kişiye KRK tanısı konulmuştur (2).

KRK insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Çalışmamızda yaş aralığı 34-89 arasında olup, ortalama yaş 63,59±10,20 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde ortalama yaş 63,23±9,07, kadınlarda ise 64,24±12,06'dır. KRK, erkeklerde daha sık görülmektedir. Uçar ve arkadaşlarının 2020 çalışmasında, KRK tanısı alan 308 hastanın %62'si erkek, %38'i kadın olarak saptanmıştır (140). Çalışmamızda da 115 hastanın %64,3'ü erkek, %35,7'si kadındır ve bu oranlar literatürle uyumludur (2). Han ve arkadaşlarının (141) metaanalizinde PIK3CA mutasyonu ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,651). Benzer şekilde, çalışmamızda da PIK3CA mutasyonu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p:0,159).

Ülkemizde en sık görülen KRK histolojik alt tipi, %90,7 oranla adenokarsinomdur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %95,7'si klasik adenokarsinom, %4,3'ü ise müsinöz adenokarsinom alt tipindedir (2). Müsinöz adenokarsinomların sistemik tedaviye daha kötü yanıt verdiği bilinmektedir (142). Moretto ve arkadaşları (143), BRAF ve RAS wild tip olan, anti-EGFR monoklonal antikor tedavisi alan metastatik KRK hastalarında, müsinöz bileşenin klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, PI3KCA wild tip olan 4 hasta müsinöz adenokarsinom alt tipine sahipti. Bu hastalarda progresyonsuz sağkalım medyan değeri 6,37 ay olarak saptandı (%95 GA 3,64-9,10 SH 1,39). Müsinöz alt tip hastaların

progresyonsuz sağkalım süreleri, klasik adenokarsinom tip hastalara kıyasla anlamlı olarak daha kısa bulundu (p=0,022).

Kolorektal kanserin ülkemizde tanı anındaki evrelere göre dağılımı; lokalize %39,1, bölgesel %39,6 ve uzak organ tutulumu %21,3 olarak bildirilmiştir (2). Zacharakis ve arkadaşlarının (144) çalışmasında, hastaların %35'inin tanı anında evre IV metastatik hastalıkla başvurduğu belirtilmiştir. Evre IV hastalık kötü bir prognoza sahiptir ve 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altındadır. Kemoterapi almayan evre IV metastatik hastalarda, destek tedavi ile ortalama sağkalım süresi yaklaşık 5 ay olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %13,9'u tanı anında evre III, %86,1'i ise evre IV olarak değerlendirilmiştir (2). Ayrıca, PI3KCA mutasyonu ile klinik evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,50).

Kolorektal kanserlerde en sık tutulum bölgesi rektumdur, bunu sigmoid kolon takip etmektedir. Aykan ve arkadaşlarının (145) çok merkezli çalışmasında, hastaların %31,6'sında rektum lokalizasyonu bildirilmiştir. Çalışmamızda da kolorektal tümörlerin %50'si rektumda, %37,9'u ise sol kolonda tespit edilmiştir. PI3KCA mutasyonu olan hastalarda sağ kolon ve transvers kolon tutulumunun daha yaygın olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (146, 147), ancak çalışmamızda PI3KCA mutasyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,593).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 43 'ünün ECOG skoru 0 idi.72 hastanın ise ECOG skoru ≥1 idi. Çalışmamızda PI3KCA mutasyon durumu ve ECOG skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,038).

Rektum ve kolon bölgesinin venöz drenajı portal sistem tarafından sağlandığından, KRK'nin en sık metastaz yaptığı bölge karaciğerdir. Jönsson ve ekibinin (148) araştırmasına göre, KRK hastalarının yaklaşık %50'sinde hastalığın seyrinde karaciğer metastazı gelişmektedir. Metastatik KRK hastalarının yaklaşık üçte birinde metastaz sadece karaciğere sınırlıdır. Akciğerler, KRK'nin ikinci en sık metastaz yaptığı bölgedir (149, 150). Kemik metastazları ise daha nadirdir ve %3-7 aralığında bildirilmiştir (151). Karaciğer ve akciğer metastazlarına kıyasla, kraniyal metastazlar daha seyrek olup, oranı %0,3 ile %6 arasında değişmektedir (152, 153). Peritoneal metastazlar ise %4 ile %13 arasında görülmektedir (154, 155). Çalışmamızda, hastaların %86,1'inde tanı anında uzak metastaz tespit edilmiş olup, %72,2'sinde karaciğer, %27'sinde ise akciğer metastazı mevcuttu. Tanı anında kraniyal metastaz saptanan hasta bulunmamıştır.

Kemik metastazı olan hastalar, tüm hastaların %4,3'ünü oluşturuyordu. Periton metastazı oranı ise %7 olarak saptandı. Tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi vb.) sonrası en sık metastaz yeri yine karaciğer olup, %58,5 oranında tespit edilmiştir. Kranial metastaz dışında

mevcut bulgular literatürle uyumludur. Çalışmamızda tanı anında kraniyal metastazı olan hasta bulunmamaktaydı. Çalışmamızda, PI3KCA wild tip hastalardan 4'ünün tanı anında kemik metastazı mevcuttu. Tanı anında kemik metastazı bulunan PI3KCA wild tip hastalar ile metastazı olmayan hastalar karşılaştırıldığında, genel sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunmuş ve kemik metastazı olmayan grubun daha uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu tespit edilmiştir (p=0,026). Ayrıca, PI3KCA wild tip hastalardan 26'sında tanı anında akciğer metastazı mevcuttu. Tanı anında akciğer metastazı olan PI3KCA wild tip hastalar ile metastazı olmayanlar karşılaştırıldığında, genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,086).

Yang ve arkadaşlarının (156) 2015'teki çalışmasında KRK hastalarında perinöral invazyonun prognostik önemi vurgulanmıştır. Knijn ve arkadaşlarının (157) 2016 meta-analizinde, 22.900 hastanın %18,2'sinde perinöral invazyon saptanmıştır. Nikberg ve arkadaşlarının 2016'da 2649 hastada yaptığı çalışmada, %15'inde lenfovasküler, %10'unda perinöral invazyon bulunmuş ve her iki invazyon tipinin artmış nüks riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (158). Liebig ve arkadaşları (159), %22 oranında perinöral invazyon saptamış ve perinöral invazyonun, 5 yıllık sağkalım oranını %66'ya karşı %25'e düşüren bağımsız olumsuz bir prognostik faktör olduğunu bildirmiştir. Yang ve meslektaşları ise KRAS, NRAS, BRAF ve PIK3CA mutasyonları ile perinöral invazyon arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (156, 161). Çalışmamızda, 50 hastada (%43,5) lenfovasküler invazyon, 29 hastada (%23,4) perinöral invazyon saptandı, ancak PI3KCA mutasyon durumu ile bu invazyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (lenfovasküler p=0,244, perinöral p=0,159).Kornprat ve arkadaşları (162), tümör çapı 4,5 cm'yi aşan tümörlerin daha yüksek TNM ve UICC evreleri ile ilişkili olduğunu ve bu hastaların %40'ının ortalama 45 aylık takip sürecinde progresyon gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda tümör çapı ortalaması 2,31±2,02 cm, medyan değeri ise 2 cm olarak saptanmış ve PI3KCA mutasyon durumu ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,617).

Tümör belirteçlerindeki yükseklik, kötü prognozla ilişkilidir. KRK'de en sık kullanılan belirteç CEA'dır, ancak duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Uçar ve meslektaşları (140), tanı anında hastaların %69'unda yüksek serum CEA, %48,4'ünde ise yüksek CA19-9 düzeyleri saptamıştır. Çalışmamızda CEA medyan değeri 21,19 ng/mL, CA19-9 medyan değeri ise 140 U/mL olarak belirlenmiştir. PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar arasında tümör çapı, CEA ve CA19-9 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (CEA p=0,288, CA19-9 p=0,736).

Mikrosatellit instabilite (MSI), dört uyumsuzluk onarım (MMR) geninin (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) inaktivasyonu ile ilişkilidir. Normal DNA replikasyonu sırasında sağlam MMR genleri, DNA hatalarını tespit ederek MLH1 ve PMS2 heterodimerleri aracılığıyla bu hataları düzeltir. İnsan genomunda, replikasyon sırasında "kayma" nedeniyle MMR sistemine bağımlı 100.000'den fazla kısa tekrar dizisi vardır. MMR eksikliği, bu dizilerde genetik hataların hızla birikmesine ve yaygın MSI oluşumuna yol açar. Bu süreç, genomda ek mutasyonlara neden olarak "hipermutatör" fenotipe veya MSI tümörlerine yol açar. Sağlam MMR genlerine sahip tümörler ise mikrosatellit stabil (MSS) olarak adlandırılır. MMR eksikliği genellikle birden fazla mikrosatelliti etkiler, bu nedenle MSI değerlendirmesi için birden fazla mikrosatellitin incelenmesi gereklidir (163-169).

Çalışmamızda 51 hastanın MSI durumu bilinmemektedir. 66 (%57,4) hasta MSI açısından stabildir. 3 (%2,7) hastada MSH2-MSH6 ekspresyon kaybı, 1 (%0,9) hastada MSH2, 1 (%0,9) hastada MSH6, ve 1 (%0,9) hastada PMS2 kaybı saptanmıştır. PI3KCA wild tip hastalardan 52'si MSI stabildir. MSI unstabil PI3KCA wild tip hastaların progresyonsuz sağkalım medyanı 9,42 ay (%95 GA 8,51-10,34) olarak hesaplanmıştır. PI3KCA wild tip hastalardan MSI unstabil ile MSI stabil grup hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır (p=0,043).

KRK gelişiminde, MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) ve PI3K gibi sinyal yollarındaki genetik anormallikler önemli bir rol oynar. Bu yolların aktivasyonu, epidermal büyüme faktörünün (EGF), reseptör tirozin kinazı olan EGFR'ye bağlanmasıyla başlar (170). EGFR sinyal yolu, KRK patogenezinde kritik rol oynar. Setuksimab ve panitumumab gibi anti-EGFR monoklonal antikorlar, EGFR'nin ekstraselüler bölgesine bağlanarak RAS/RAF/MEK/ERK sinyalini bloke eder ve metastatik KRK'li hastalarda önemli klinik fayda sağlar (161).

ASCP, CAP ve ASCO'nun ortak kılavuzuna göre, anti-EGFR tedavisi planlanan KRK olgularında, tedaviye direnç gelişimini öngörmek amacıyla KRAS ve NRAS genlerinde, özellikle ekzon 2 (kodon 12 ve 13), ekzon 3 (kodon 59 ve 61) ve ekzon 4 (kodon 117 ve 146) bölgelerinde mutasyon analizi yapılmalıdır. RAS wild tip (mutasyon yok) tümörler bu tedaviden fayda görmemektedir (171). Ancak Bokemeyer ve ekibi (172), CRYSTAL ve OPUS çalışmalarında, KRAS G13D mutasyonu taşıyan hastalarda setuksimab tedavisinin hastalıksız sağkalımı artırdığını ve tümöre olumlu yanıt verdiğini göstermiştir. Canavese ve arkadaşları (173) ise, anti-EGFR tedavisinin (cetuximab ve panitumumab gibi monoklonal antikorlarla) RAS wild tip metastatik KRK hastalarında sonuçları iyileştirdiğini bildirmiştir. Kolorektal kanserlerde moleküler heterojenitenin hedefe yönelik tedavilere farklı yanıtlar verdiği bilinmektedir. RAS yolağında yer alan, EGFR'nin sinyal yollarını düzenleyen PIK3CA,

KRK'lerde %20 oranında mutasyona uğramaktadır (123). BRAF V600E mutasyonu ise MSI gösteren vakalarda Lynch sendromunu öngördüğü ve kötü prognostik bir belirteç olduğu için önerilmektedir. PIK3CA mutasyonlarının anti-EGFR tedavilerine yanıtı üzerindeki etkisi hala net değildir. Bazı çalışmalarda, PIK3CA mutasyonu olan KRK hücrelerinin cetuximab tedavisine daha dirençli olduğu gösterilmiştir (174). Retrospektif çalışmalar, özellikle ekzon 20'deki PIK3CA mutasyonlarının EGFR hedefli tedavilere karşı dirençle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (107, 123,161,175,176).

PIK3CA mutasyonları, KRAS ve BRAF mutasyonlarıyla birlikte bulunabildiği için klinik etkilerini değerlendirmek zorlaşmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda BRAF mutasyonu olan hastalar dışlanmış ve analizler KRAS/BRAF wild tip grupta yapılmıştır. 2019'da yapılan bir meta-analizde, PIK3CA mutasyonunun hastalık evresi, uzak metastaz ve tümör diferansiyasyonu ile ilişkilendirilmediği belirtilmiştir (177). Ancak, 2020'deki bir başka meta-analiz, ekzon 9 ve 20 mutasyonlarının PIK3CA wild gruba kıyasla daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (178). Diğer bir meta-analiz ise bu mutasyonların genel sağkalımı olumsuz etkilemediğini rapor etmiştir (179).

Hastanemizin 2019 sonrası NGS raporlarında ekzon bilgisi belirtilmekte, ancak sadece ekzon 9'u tespit edilebilmektedir. Çalışmamızda ekzon 9 veya ekzon 20 mutasyonu saptanmamıştır. Bu durum, NGS kitlerinde ekzon 20'nin tespit edilememesi ve sınırlı hasta grubumuzdan kaynaklanmaktadır. Kaplan-Meier analizine göre, PIK3CA wild tip ve mutant tip hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p 0.850 %95 GA wild 21,02-30,09;mutant 6,45-36,19). Progresyonsuz sağkalım açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p 0.879 %95 GA wild 8,98-15,85;mutant 7,00-17,90).KRAS wild tip metastatik kolorektal kanser hastalarında panitumumab ve setuksimab tedavi seçimini karşılaştıran ASPECCT çalışmasında her iki ilaç arasında etkinlik açısından fark olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PIK3CA wild gruptan birinci seri tedavide anti-EGFR tedavisi alan hastalarda seçilen anti- EGFR ajanlar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. (genel sağkalım p:0,671;progresyonsuz sağkalım p:0,291).Mutant grupta Cetuximab tedavisi alan hasta sayısı yetersiz olması sebebiyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. FOLFIRI + setuksimab ile FOLFIRI + bevacizumab tedavilerini karşılaştıran FIRE-3 çalışmasında, medyan progresyonsuz sağkalım değerleri her iki kolda benzer bulunmuştur (10,0 ay vs. 10,3 ay, p=0,55). FOLFOX + panitumumab ile FOLFOX + bevacizumab tedavisini karşılaştıran PEAK çalışmasında da benzer bir sonuç elde edilmiştir (PFS 12,8 ay vs. 10,1 ay, p=0,029) (131, 180). Çalışmamızda, PI3KCA wild ve mutant gruplarındaki hastalar, birinci seri

anti-EGFR/anti-VEGF tedavileri açısından karşılaştırıldığında, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (wild genel sağkalım/progresyonsuz sağkalım p=0,957/p=0,301; mutant genel sağkalım/progresyonsuz sağkalım p=0,804/p=0,939). Sonuçlarımız, FIRE-3 ve PEAK çalışmaları ile uyumludur (131, 180).

İkinci seri tedavide anti-EGFR ve anti-VEGF eklemenin etkinliğini araştıran PRODIGE-18 çalışmasında da gruplar arasında fark gözlenmemiştir (181). Çalışmamızda PI3KCA wild grup hastalarda, ikinci seri kemoterapide anti-EGFR/anti-VEGF tedavi yanıtları karşılaştırıldığında, tedavi yanıtı açısından anlamlı bir fark bulunmuş ve anti-EGFR tedavisinin daha iyi yanıt verdiği gözlemlenmiştir (p=0,020). Ancak, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (genel sağkalım/progresyonsuz sağkalım p=0,395/0,341)

Çalışmamızda, multivariate Cox regresyon analizinde lenfovasküler invazyon (p 0,006**)** ve tanı anında akciğer metastazı (p:0,035) genel sağkalım için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Univariate Cox analizinde ise lenfovasküler invazyon (p:0,003) ve tanı anında akciğer metastazı (p 0,030) genel sağkalım için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (p=0,021). Multivariate Cox analizinde, lenfovasküler invazyon (p:0,025),tanı anı karaciğer metastazı (p: 0,025) ve tanı anında akciğer metastazı (p:0,021) progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Univariate Cox analizinde ise lenfovasküler invazyon (p 0,006) ve MSI durumu (p 0,045) progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları ve dezavantajları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmamız randomize kontrollü bir çalışma olmayıp retrospektif bir tasarıma sahiptir. Ayrıca, hasta sayısının nispeten düşük olması, hasta gruplarının homojenliğinin sağlanamamasına yol açmıştır. Bu nedenle, elde edilen bulguların güncel klinik uygulamalara kesin bir katkı sağlayabilmesi için, daha büyük hasta gruplarını içeren ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Medikal Onkoloji Bölümünde kolorektal kanser tanısı ile takip edilen,yeni nesil dizileme yöntemi ile KRAS wild tip saptanan ve PIK3CA gen noktalarında mutasyon analizi yapılan ve metastatik evrede bulunan 124 hastada, ile klinik ve histopatolojik bulgularının,sağkalım sürelerinin ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılması amacıyla yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1) PI3KCA wild tip ve PI3KCA mutant tip hastalar arasında cinsiyet,tümör lokalizasyonu,tümör histolojik tipi,tümör histolojik tipi,histolojik grade,klinik evre,lenfovasküler invazyon,perinöral invazyon,uzak metastaz,lenf nodu metastazı,karaciğer metastazı,akciğer metastazı,kemik metastazı,periton metastazı,sürrenal metastaz,sigara kullanımı ve MSI durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.ECOG skoru açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p 0.038).
2) PI3KCA wild tip ve PI3KCA mutant tip hastalar arasında tümör çapı,tanı anında CEA ve CA19-9 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır(tümör çapı p:0,617,CEA p:0,288 ,CA19-9 p:0,736).
3) PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar genel sağkalım açısından Kaplan Meier ile analiz edildiğinde; her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p 0.850 %95 GA wild 21,02-30,09;mutant 6,45-36,19).PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar progresyonsuz sağkalım açısından Kaplan Meier ile analiz edildiğinde;her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p 0.879 %95 GA wild 8,98-15,85;mutant 7,00-17,90).

4) Tanı anında kemik metastazı olan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 8,18 saptandı (%95 GA 0,0-22,57).PI3KCA wild tip hastalardan tanı anında kemik metastazı mevcut olan grubun, metastazı olamayan gruba kıyasla genel sağkalım süreleri açısından açıdan anlamlı fark mevcuttu ve bu fark kemik metastazı olmayan grubun daha uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu şeklindeydi(p 0,026).
5) Tanı anında akciğer metastazı olan PI3KCA wild tip hastaların genel sağkalım medyan değeri 22,34 ay olarak saptandı (%95 GA 13,02-31,65).PI3KCA wild tip hastalardan tanı anında akciğer metastazı mevcut olan grubun, metastazı olamayan gruba kıyasla genel sağkalım süre açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p 0,086).
6) PI3KCA wild grupta klasik adenokarsinom tip hastaların müsinöz tip hastalara kıyasla progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı daha iyi olarak saptanmıştır(p 0,022).
7) PI3KCA wild tip hastalardan MSI stabil olan grubun, MSI unstabil olan gruba kıyasla progresyonsuz sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmışıtır(p 0,101).
8) PIK3CA wild gruptan birinci seri tedavide anti-EGFR tedavisi alan hastalarda seçilen anti- EGFR ajanlar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (genel sağkalım p:0,671;progresyonsuz sağkalım p:0,291).
9) PI3KCA wild ve mutant gruptan hastalar, birinci seri Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavileri açısından her grup kendi içinde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (wild genel sağkalım/progresyonsuz sağkalım p=0,957/p=0,301; mutant genel sağkalım/progresyonsuz sağkalım p=0,804/p=0,939).
10) PI3KCA wild tip hastalarda Anti-EGFR/Anti-VEGF tedavileri karşılaştırıldığında 2.Seri kemoterapi tedavi yanıtları açısından anlamlı fark saptanmıştır (p 0.020**).Ancak bu gruplar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (genel sağkalım/progresyonsuz sağkalım p=0,395/0,341)
11) Genel sağkalım süresini etkileyen faktörlerin multivariate cox analizinde lenfovasküler invazyon ve tanı anında akciğer metastazı genel sağkalım için risk faktörü olarak saptanmıştır. Univariate cox analizde lenfovasküler invazyon ve tanı anında akciğer metastazı genel sağkalım için risk faktörü olarak saptanmıştır (Omnibus p 0,034).Progresyonsuz ssağkalım süresini etkileyen faktörlerin multivariate cox

analizde lenfovasküler invazyon,tanı anı karaciğer metastazı ve tanı anında akciğer metastazı progresyonsuz sağkalım için risk faktörü olarak saptanmıştır.Univariate cox analizde ise lenfovasküler invazyon ve MSI durumu risk faktörü olarak saptanmıştır (Omnibus p 0,050)

ÖZET

Kolorektal kanser, Dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kolorektal kanser, Dünya çapında kanser morbidite ve mortalitesi açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Son yıllarda birçok ilerleme kaydedilmesine rağmen, ilaç direncinin hızla gelişmesi ve kanserin nüks etmesi nedeniyle geleneksel tedavi stratejileri tüm kanser hücrelerini etkin bir şekilde hedefleyememektedir. Tümör heterojenliği, özellikle genetik ve epigenetik mekanizmalara bağlı olarak, KRK'de ilaç direncinin temel mekanizmalarından biridir(5). Dolayısıyla, KRK'e yönelik alternatif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için KRK'in moleküler biyolojisinin anlaşılması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, 01.04.2017-31.08.2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğinde kolorektal kanser tanısı almış ve/veya dış merkezde kolorektal kanser tanısı alıp takibi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan, Next-Generation Sequencing (NGS) tekniği ile KRAS wild tip olarak saptanan ve klinik olarak Evre 4 değerlendirilen hastalar çalışmaya alındı. 261 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bilinen aktif ikinci bir maligniteye sahip olan,6 kürden daha az sistemik kemoterapi tedavisi alan, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yanıt değerlendirmesiyapılamayan, malignite ile ilişkisiz ölüm gerçekleşen ve tarama sırasında klinik ve/veya laboratuvar verileri eksik olduğu saptanan 146 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru semptomları, tümör yerleşim bölgesi, tümör derecesi ve evresi, histopatolojik özellikleri,tümör belirteçleri,uygulanan tedavi yöntemleri,klinik yanıt değerlendirmeleri ve sağkalım süreleri gibi bulgular retrospektif olarak incelenip kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen PI3KCA wild tip ve PI3KCA mutant tip hastalararasında .ECOG skoru açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.PI3KCA wild tip ve mutant tip hastalar arasında ;genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.Tanı anında kemik metastazı olan PI3KCA wild tip hastaların;metastazı olmayan gruba kıyasla daha uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu saptandı.Tanı anında akciğer metastazı olan PI3KCA wild tip hastaların;metastazı olmayan gruba kıyasla daha uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu saptandı.PI3KCA wild grupta klasik adenokarsinom tip hastaların müsinöz tip hastalara kıyasla progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı daha iyi olarak saptandı.PI3KCA wild tip hastalardan MSI stabil olan grup ile MSIunstabil olan grup arasında progresyonsuz sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.Genel sağkalım süresini etkileyen faktörlerin multivariate cox analizinde lenfovasküler invazyon ve tanı anında akciğer metastazı genel sağkalım için risk faktörü olarak saptandı.Progresyonsuz ssağkalım süresini etkileyen faktörlerin multivariate cox analizinde lenfovasküler invazyon,tanı anı karaciğer metastazı ve tanı anında akciğer metastazı progresyonsuz sağkalım için risk faktörü olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızın retrospektif bir tasarıma sahip olması ve nispeten düşük hasta sayısı nedeniyleelde edilen bulguların güncel klinik uygulamaları etkileyebilecek kesin sonuçlar ortaya koyması için daha büyük hasta gruplarını kapsayan randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser,NGS, KRAS, BRAF, PIK3CA

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL PATHOLOGICAL FEATURES, SURVIVAL TIMES, AND TREATMENT RESPONSES OF KRAS WILD TYPE METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS AND PI3KCA MUTATION

SUMMARY

Colorectal cancer is a significant cause of morbidity and mortality worldwide. It ranks third in terms of cancer morbidity and mortality globally. Despite many advancements in recent years, traditional treatment strategies are unable to effectively target all cancer cells due to the rapid development of drug resistance and cancer recurrence. Tumor heterogeneity, particularly due to genetic and epigenetic mechanisms, is one of the key mechanisms of drug resistance in colorectal cancer. Therefore, understanding the molecular biology of colorectal cancer is crucial for the development of alternative therapeutic approaches.

In our study, patients diagnosed with colorectal cancer between April 1, 2017, and August 31, 2023, at the Trakya University Medical Faculty Hospital's Medical Oncology outpatient clinic, or diagnosed at an external center and followed up at Trakya University Medical Faculty Hospital, were included. These patients were identified as KRAS wild type using Next-Generation Sequencing (NGS) and clinically assessed as Stage 4. Medical records of 261 patients were retrospectively examined. A total of 146 patients were excluded from the study due to having an active second malignancy, receiving fewer than 6 cycles of systemic chemotherapy, not having response evaluation through radiological imaging, experiencing

death unrelated to malignancy, or having incomplete clinical and/or laboratory data during screening. Demographic characteristics, presenting symptoms, tumor location, tumor grade and stage, histopathological features, tumor markers, treatment methods applied, clinical response evaluations, and survival durations were retrospectively analyzed and recorded.

A statistically significant difference was found between the two groups in terms of ECOG score among the patients with PI3KCA wild-type and PI3KCA mutant-type included in the study. No statistically significant difference was observed between PI3KCA wild-type and mutant-type patients in terms of overall survival and progression-free survival. PI3KCA wild-type patients with bone metastasis at the time of diagnosis were found to have a longer overall survival compared to the group without metastasis. Similarly, PI3KCA wild-type patients with lung metastasis at the time of diagnosis had a longer overall survival compared to the group without metastasis. In the PI3KCA wild-type group, patients with classical adenocarcinoma had statistically significantly better progression-free survival compared to those with mucinous adenocarcinoma. No statistically significant difference in progression-free survival was found between the MSI-stable and MSI-unstable groups among the PI3KCA wild-type patients. Multivariate Cox analysis of factors affecting overall survival identified lymphovascular invasion and lung metastasis at the time of diagnosis as risk factors for overall survival. Multivariate Cox analysis of factors affecting progression-free survival identified lymphovascular invasion, liver metastasis at the time of diagnosis, and lung metastasis at the time of diagnosis as risk factors for progression-free survival.

In conclusion, due to the retrospective design of our study and the relatively low number of patients, larger randomized studies involving larger patient groups are needed to draw definitive results that could influence current clinical practices.

Keywords: Colorectal cancer, NGS, KRAS, BRAF, PIK3CA

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. Ca Cancer J Clin 2023;73(1):17-48.

2. Genel TSBHS. Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. (2020, 3 March) , http:// https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf

3. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. JAMA 2021;325(7):669-85.

4. Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal Transduction Targeted Therap 2020;5(1):22.

5. Leiphrakpam PD, Rajappa SJ, Krishnan M, Batra R, Murthy SS, Are C. Colorectal cancer: review of signaling pathways and associated therapeutic strategies. J Surg Oncol 2023;127(8):1277-95.

6. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. Cancers 2013;5(2):676-713.

7. Porebska I, Harlozińska A. Harlozi nska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. Tumour Biol 2000;21(2):105-15.

8. Mirzapoor Abbasabadi Z, Hamedi Asl D, Rahmani B, Shahbadori R, Karami S, Peymani A, et al. KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutation rates, clinicopathological association, and their prognostic value in Iranian colorectal cancer patients. J Clin Labor Anal 2023;37(5):e24868.

9. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11(8):753-62.

10. Kudryavtseva AV, Lipatova AV, Zaretsky AR, Moskalev AA, Fedorova MS, Rasskazova AS, et al. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. Oncotarget 2016;7(33):53959.

11. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Eng J Med 2012;367(17):1596-606.

12. Nosho K, Kawasaki T, Longtine JA, Fuchs CS, Ohnishi M, Suemoto Y, et al. PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations. Neoplasia 2008;10(6):534-41.

13. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science 2004;304(5670):554-.

14. Day FL, Jorissen RN, Lipton L, Mouradov D, Sakthianandeswaren A, Christie M, et al. PIK3CA and PTEN gene and exon mutation-specific clinicopathologic and molecular associations in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2013;19(12):3285-96.

15. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Sanderson K, Walters RJ, et al. PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival. PloS one 2013;8(6):e65479.

16. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(10):1626-34.

17. Kalikaki A, Politaki H, Souglakos J, Apostolaki S, Papadimitraki E, Georgoulia N, et al. KRAS genotypic changes of circulating tumor cells during treatment of patients with metastatic colorectal cancer. PloS One. 2014;9(8):e104902.

18. Rosai RJ. Ackerman'ın Cerrahi patolojisi. 10. Baskı İstanbul. 2015:1118-21.

19. Fechner R, Mills S, Sternberg S. Histology for pathologists. New York: Raven Press; 1992.

20. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas E-Book: Elsevier Health Sciences; 2022.

21. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins:Baltimore; 2013.

22. Ngo KD, Shah M. Gastrointestinal System. Comprehensive Neonatal Nursing Care 2019:179.

23. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Labor Med 2009;133(10):1539-51.

24. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi. 2006:54-7.

25. Ashley L. The controversial issue of parental consent for non-therapeutic infant circumcision of boys in Australia:Diss. Queensland University of Technology; 2023.

26. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al. Cronin KAe. SEER Cancer Statistics Rev 1975;2010;1-1.

27. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. 2005.

28. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394-424.

29. Organization WH. World Health Statistics 2016 [OP]: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals (SDGs): World Health Organization; 2016. (2016 ,6 June), http://www.who.int/publications/i/item/9789241565264

30. Wong MC, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, Zheng Z-J. Differences in incidence and mortality trends of colorectal cancer worldwide based on sex, age, and anatomic location. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19(5):955-66.

31. Vasen HF, Moeslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut 2008;57(5):704-13.

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

33. White A, Ironmonger L, Steele RJ, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. BMC Cancer, 2018;18:1-11.

34. Okamoto M, Shiratori Y, Yamaji Y, Kato J, Ikenoue T, Togo G, et al. Relationship between age and site of colorectal cancer based on colonoscopy findings. Gastrointestinal Endoscop 2002;55(4):548-51.

35. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2009;59(6):366-78.

36. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. JAMA Internal Med 2015;175(5):767-76.

37. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138(6):2029-43. e10.

38. Phelan C, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. British J Cancer 2014;110(2):530-4.

39. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Eng J Med 1992;326(10):658-62.

40. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far?. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 1746-1747.

41. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Ann Internal med 2012;156(11):757-66.

42. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: a population-based study. Cancer 2016;122(8):1254-60.

43. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: a review of disease epidemiology, pathophysiology, and management. Cancer Prev Res. 2016;9(12):887-94.

44. Harpaz N, Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: pathology, clinical implications, and pathogenesis. Arch Pathol Labor Med 2010;134(6):876-95.

45. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic cancer and acromegaly. Frontiers Endocrinol 2019;10:465724.

46. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman A, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metabol 2009;94(5):1509-17.

47. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. Colorectal Dis 2012;14(11):1307-12.

48. He J, Stram D, Kolonel L, Henderson B, Le Marchand L, Haiman C. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. British J Cancer 2010;103(1):120-6.

49. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullow S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2018;19(6):758-67.

50. Prenner S, Levitsky J. Comprehensive review on colorectal cancer and transplant. Am J Transplantation. 2017;17(11):2761-74.

51. Todoroki I, Friedman G, Slattery M, Potter J, Samowitz W. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. Am J Gastroenterol 1999;94(1):41-6.

52. Khan MN, Naqvi AH, Lee RE. Carcinoma of sigmoid colon following urinary diversion: a case report and review of literature. World J Surg Oncol 2004;2:1-4.

53. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. JNCI: 2018;110(11):1178-89.

54. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon–Albright LA. Population-based family history–specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. Gastroenterology 2010;138(3):877-85.

55. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. Oncology Letter 2018;16(1):9-18.

56. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.

57. Inada K, Shimokawa K, Ikeda T, Hayashi M, Azuma S. Development of liver metastasis in colorectal carcinoma. With special reference to venous invasion and basement membrane laminin. Acta Pathol Jpn 1991;41(3):240-5.

58. 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;53(1):57-64.

59. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology 2020;76(2):182.

60. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Labor Med 2000;124(7):979-94.

61. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017;67(2):93-9.

62. Hamilton S. Carcinoma of the colon and rectum. pathology and genetics of tumors of digestive system. Lyon,France. 2000. p. 105-119.

63. Alburquerque-González B, López-Calderón FF, López-Abellán MD, Esteban-Gil Á, García-Solano J, Conesa-Zamora P. Biology and therapeutic targets of colorectal serrated adenocarcinoma; clues for a histologically based treatment against an aggressive tumor. Int J Mol Sci 2020;21(6):1991.

64. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and molecular features of rare colorectal carcinoma histotypes. Cancers 2019;11(7):1036.

65. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. J Gastro Oncol 2012;3(3):153.

66. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Modern Pathol 2007;20(8):843-55.

67. Schumacher P, Dineen S, Barnett Jr C, Fleming J, Anthony T. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. Am J Surg 2007;194(6):827-32.

68. Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009;24:1069-74.

69. Knijn N, van Exsel UE, de Noo ME, Nagtegaal ID. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer–a systematic review and meta-analysis. Histopathology 2018;72(5):721-8.

70. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. World J Gastroenterol 2016;22(4):1721.

71. Lanza G, Gafà R, Matteuzzi M, Santini A. Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. J Clin Oncol 1999;17(8):2429-2429.

72. Zlobec I, Baker K, Minoo P, Hayashi S, Terracciano L, Lugli A. Tumor border configuration added to TNM staging better stratifies stage II colorectal cancer patients into prognostic subgroups. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2009;115(17):4021-9.

73. Zlobec I, Terracciano LM, Lugli A. Local Recurrence in Mismatch Repair–Proficient Colon Cancer Predicted by an Infiltrative Tumor Border and Lack of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes. Clin Cancer Res 2008;14(12):3792-7.

74. Jass J, Love S, Northover J. A new prognostic classification of rectal cancer. Lancet 1987;329(8545):1303-6.

75. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006;313(5795):1960-4.

76. Jenkins MA, Hayashi S, O'shea A-M, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. Gastroenterology 2007;133(1):48-56.

77. Graham D, Appelman H. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. Modern pathology: an official journal of USCAP, Inc. 1990;3(3):332-5.

78. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non–small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. Adv Anat Pathol 2017;24(6):311-35.

79. Jakubowska K, Kisielewski W, Kańczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma. Oncol Letters 2017;14(6):6421-32.

80. Kim JH, Kim K-J, Bae JM, Rhee Y-Y, Cho N-Y, Lee HS, Kang GH. Comparative validation of assessment criteria for Crohn-like lymphoid reaction in colorectal carcinoma. J Clin Pathol 2015;68(1):22-8.

81. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. Am J Clin Pathol 2013;139(4):434-41.

82. Ueno H, Shinto E, Shimazaki H, Kajiwara Y, Sueyama T, Yamamoto J, Hase K. Histologic categorization of desmoplastic reaction: its relevance to the colorectal cancer microenvironment and prognosis. Ann Surg Oncol 2015;22:1504-12.

83. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. Nature Rev Cancer 2006;6(5):392-401.

84. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. Histopathology 2007;50(1):151-62.

85. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. Oncotarget 2010;1(7):651.

86. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy 2013;45(10):827-41.

87. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, Keskin M, Dogan S, Gundogdu G, et al. Tumor budding is independently predictive for lymph node involvement in early gastric cancer. Int J Surg Pathol. 2015;23(5):349-58.

88. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Mele ML, Rosa-Rizzotto E, Guido E, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. Human Pathol 2017;65:62-70.

89. Dawson H, Blank A, Zlobec I, Lugli A. Potential clinical scenarios of tumour budding in colorectal cancer. AGEB 2019;82(515):e8.

90. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. Am J Surg Pathol 2012;36(2):193-201.

91. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. Am J Surg Pathol 2014;38(2):197-204.

92. Konishi T, Shimada Y, Lee LH, Cavalcanti MS, Hsu M, Smith JJ, et al. Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence: An In-Depth Comparative Analysis of Invasive-Front Prognostic Markers. Am J Surg Pathol 2018;42(6):705-14.

93. van Pelt GW, Kjær-Frifeldt S, van Krieken JHJ, Al Dieri R, Morreau H, Tollenaar RA, et al. Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations. Virchows Archiv 2018;473:405-12.

94. Huijbers A, Tollenaar RA, v Pelt GW, Zeestraten EC, Dutton S, McConkey CC, et al. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial. Ann Oncol 2013;24(1):179-85.

95. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Arch Pathol Labor Med 2000;124(7):1016-25.

96. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26(2):303-12.

97. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. J Am Coll Surg 1997;185(1):55-9.

98. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. World J Surg Oncol 2013;11:133.

99. Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa A-E. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements. Int J Mol Sci 2020;22(1):130.

100. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61(5):759-67.

101. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Cancer Biol Med 2016;13(1):120-35.

102. Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. Contemp Oncol (Pozn). 2015;19(1a):A68-77.

103. Afrăsânie VA, 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;53(3):265-74.

104. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the american society for clinical pathology, college of american pathologists, association for molecular pathology, and the american society of clinical oncology. J Clin Oncol. 2017;35(13):1453-86.

105. Redston M. Epithelial neoplasms of the large intestine. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas: Elsevier; 2009. p. 597-637.

106. Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, Chen DF, Zhong QH, Wang L, Wang JP. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. PLoS One 2013;8(6):e65995.

107. Van Cutsem E, Köhne CH, 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;29(15):2011-9.

108. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical features and outcomes of patients with colorectal cancers harboring nras mutations. Clin Cancer Res 2017;23(16):4753-60.

109. 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;28(3):466-74.

110. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2011;135(10):1269-77.

111. van Lier MG, Wagner A, van Leerdam ME, Biermann K, Kuipers EJ, Steyerberg EW, et al. A review on the molecular diagnostics of Lynch syndrome: a central role for the pathology laboratory. J Cell Mol Med 2010;14(1-2):181-97.

112. Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG Island methylator phenotype-high colorectal cancers and their prognostic implications and relationships with the serrated neoplasia pathway. Gut Liver 2017;11(1):38-46.

113. Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. GHFBB. 2013;6(3):120-8.

114. Ronen J, Hayat S, Akalin A. Evaluation of colorectal cancer subtypes and cell lines using deep learning. Life Sci Alliance 2019;2(6):e201900517.

115. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 2012;487(7407):330-7.

116. 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;72(2):135-9.

117. Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, Luo J, Der CJ. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? Nat Rev Drug Discov 2014;13(11):828-51.

118. Irahara N, Baba Y, Nosho K, Shima K, Yan L, Dias-Santagata D, et al. NRAS mutations are rare in colorectal cancer. Diagn Mol Pathol 2010;19(3):157-63.

119. Cicenas J, Tamosaitis L, Kvederaviciute K, Tarvydas R, Staniute G, Kalyan K, et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. Med Oncol 2017;34(2):26.

120. Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ, Yeh CY, Tsai WS, You JF, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. Oncotarget 2016;7(16):22257-70.

121. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer 2012;48(10):1466-75.

122. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis. Gastroenterology 2020;158(2):291-302.

123. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. Cancer Res 2009;69(5):1851-7.

124. Shen Y, Wang J, Han X, Yang H, Wang S, Lin D, Shi Y. Effectors of epidermal growth factor receptor pathway: the genetic profiling ofKRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS mutations in colorectal cancer characteristics and personalized medicine. PLoS One 2013;8(12):e81628.

125. 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;60(10):999-1017.

126. 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;25(29):4575-80.

127. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. Int J Cancer 2017;141(5):1052-65.

128. Klaver CEL, Kappen TM, Borstlap WAA, Bemelman WA, Tanis PJ. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2017;31(12):4902-12.

129. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2020;159(5):1916-34.e2.

130. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. Surg Clin North Am 2020;100(3):615-28.

131. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, 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 2014;15(10):1065-75.

132. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012(8):Cd008997.

133. Salah S, Watanabe K, Park JS, Addasi A, Park JW, Zabaleta J, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. Ann Surg Oncol 2013;20(6):1955-61.

134. Gogoi P, Kaur G, Singh NK. Nanotechnology for colorectal cancer detection and treatment. World J Gastroenterol 2022;28(46):6497-511.

135. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2020;21(12):1620-9.

136. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. Acta Oncol 2015;54(1):5-16.

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

138. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol 2014;15(6):569-79.

139. Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological response of cancer cells to radiation treatment. Front Mol Biosci 2014;1:24.

140. Ucar G, Ergun Y, Acikgoz Y, Uncu D. The prognostic value of the prognostic nutritional index in patients with metastatic colorectal cancer. Asia-Pacific J Clin Oncol 2020;16(5):e179-e84.

141. Han J, Shi J, Jiang M, Zhang R, Jin S, Jia Y, Zong H. Clinical Characteristics and Prognostic Values of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer Patients. J Cancer Sci Clin Therapeut 2022;6(1):121-32.

142. Hugen N, Brown G, Glynne-Jones R, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. Nature reviews Clinical Oncol 2016;13(6):361-9.

143. Moretto R, Morano F, Ongaro E, Rossini D, Pietrantonio F, Casagrande M, et al. Lack of benefit from anti-EGFR treatment in RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with mucinous histology or mucinous component. Clin Colorectal Cancer 2019;18(2):116-24.

144. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. Anticancer Res 2010;30(2):653-60.

145. Aykan NF, Yalçın Ş, Turhal NS, Özdoğan M, Demir G, Özkan M, et al. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). Turkish J Gastroenterol 2015.

146. Zhang J, Zheng J, Yang Y, Lu J, Gao J, Lu T, et al. Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Chinese colorectal cancer patients: analysis of 1,110 cases. Scientific Rep 2015;5(1):18678.

147. Puccini A, Marshall JL, Salem ME. Molecular variances between right-and left-sided colon cancers. Current Colorectal Cancer Rep 2018;14:152-8.

148. Jönsson K, Gröndahl G, Salö M, Tingstedt B, Andersson R. Repeated liver resection for colorectal liver metastases: a comparison with primary liver resections concerning perioperative and long-term outcome. Gastroenterol Res Pract 2012;2012(1):568214.

149. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. Surgery 2007;141(1):67-75.

150. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastastic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J Pathol 1986;150(3):195-203.

151. Christensen TD, Jensen SG, Larsen FO, Nielsen DL. Systematic review: Incidence, risk factors, survival and treatment of bone metastases from colorectal cancer. J Bone Oncol 2018;13:97-105.

152. Rovirosa A, Bodi R, Vicente P, Alastuey I, Giralt J, Salvador L. Cerebral metastases in adenocarcinoma of the colon.REED 1991;79(4):281-3.

153. Cascino T, Leavengood J, Kemeny N, Posner J. Brain metastases from colon cancer. JNO. 1983;1:203-9.

154. Jayne D, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. British J Surg 2002;89(12):1545-50.

155. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. Ann Surg 2006;243(2):212-22.

156. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. J Gastro Surg 2015;19(6):1113-22.

157. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review. Am J Surg Pathol 2016;40(1):103-12.

158. Nikberg M, Chabok A, Letocha H, Kindler C, Glimelius B, Smedh K. Lymphovascular and perineural invasion in stage II rectal cancer: a report from the Swedish colorectal cancer registry. Acta Oncol 2016;55(12):1418-24.

159. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27(31):5131-7.

160. Jang S, Hong M, Shin MK, Kim BC, Shin H-S, Yu E, et al. KRAS and PIK3CA mutations in colorectal adenocarcinomas correlate with aggressive histological features and behavior. Human Pathol 2017;65:21-30.

161. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, Di Bartolomeo M, Gevorgyan A, Losa M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol 2009;20(1):84-90.

162. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. Am J Clin Oncol 2011;34(1):43-9.

163. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature 1993;363(6429):558-61.

164. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin J-P, et al. Clues to the Pathogenesis of Familial Colorectal Cancer. Science 1993;260(5109):812-6.

165. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7(5):335-46.

166. Strand M, Prolla TA, Liskay RM, Petes TD. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. Nature 1993;365(6443):274-6.

167. Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA, Jr. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. Oncologist 2016;21(10):1200-11.

168. Boland CR, Ajay G. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. Gastroenterology 2010;138(6):2073-87.e3.

169. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. Curr Treatment Op Oncol 2015;16(7):30.

170. Zenonos K, Kyprianou K. RAS signaling pathways, mutations and their role in colorectal cancer. W J Gastro Oncol 2013;5(5):97.

171. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Eng J Med 2008;359(17):1757-65.

172. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, De Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011;22(7):1535-46.

173. Canavese M, Ngo DT, Maddern GJ, Hardingham JE, Price TJ, Hauben E. Biology and therapeutic implications of VEGF-A splice isoforms and single-nucleotide polymorphisms in colorectal cancer. Int J Cancer 2017;140(10):2183-91.

174. Jhawer M, Goel S, Wilson AJ, Montagna C, Ling Y-H, Byun D-S, et al. PIK3CA Mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. Cancer Res 2008;68(6):1953-61.

175. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, De Roock W, Biesmans B, Claes B, et al. PIK3CA Mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 2009;15(9):3184-8.

176. Christina Therkildsen TKBTH-SSL, Mef N. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2014;53(7):852--64.

177. Jin J, Shi Y, Zhang S, Yang S. PIK3CA mutation and clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and Meta-Analysis. Acta Oncol 2020;59(1):66-74.

178. Tan ES, Fan W, Knepper TC, Schell MJ, Sahin IH, Fleming JB, Xie H. Prognostic and Predictive Value of PIK3CA Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. Targeted Oncol 2022;17(4):483-92.

179. Mei ZB, Duan CY, Li CB, Cui L, Ogino S. Prognostic role of tumor PIK3CA mutation in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2016;27(10):1836-48.

180. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2017;32:1179-90.

181. Bertaut A, Touchefeu Y, Blanc J, Bouché O, François E, Conroy T, et al. Health-related quality of life analysis in metastatic colorectal cancer patients treated by second-line chemotherapy, associated with either cetuximab or bevacizumab: the PRODIGE 18 randomized phase II study. Clin Colorectal Cancer 2022;21(2):e49-e61.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY/BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-GOBAEK 2024/322	
	PROTOKOL ADI	Kras Wild Tip Metastatik Kolorektal Kanser Hastalarında PIK3CA Mutasyonun Klinikopatolojik Özellikler, Sağkalım Süreleri ve Tedavi Yanıtları ile İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	**Prof. Dr. Sermaz TOPALOĞLU**	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
			Tarih:19.08.2024
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13/07		
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sermaz TOPALOĞLU'nun sorumlusu/şefliğini yürüttüğü projelerinin ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Batuhan İNAL'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenerek, araştırmaya ilişkin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna aktarılacağı konularda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakıncalı bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvanı/Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Fatma Gözde ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN **Başkan Yardımcısı**	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Halk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sermaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA NOLAK Üye	Dermatoloji ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Dermatoloji ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Gültaç EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rahvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KUŞ Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekanik	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sezai SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	**Serbest Üye**	E	E H	E H	

*Araştırma ile İlişki
**Toplantıda Bulunma