

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN EGFR YA DA VEGF İNHİBİTÖRÜ KULLANIM DURUMLARINA GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF CLINICAL PROPERTIES OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN TERMS OF EGFR OR VEGF INHIBITORS USAGE

Metin Deniz KARAKOÇ¹, Özden ÖZER²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

²Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezi

ÖZET

AMAÇ: Çalışmada yüksek bir insidansa sahip olan metastatik kolorektal kanser (mKRC) tanılı hastalardaki çeşitli klinik özelliklerin RAS (Rat Sarkom Virüs Geni) mutasyon durumları ve tedavide kullanılan monoklonal antikörler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kesitsel araştırmamız bir onkoloji merkezinde 01.01.2014 - 01.01.2022 dönemini kapsayan retrospektif bir arşiv taraması olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın evrenini 18 yaşını doldurmuş, tedavi sürecinde VEGF inhibitörünü (bevasizumab) ya da EGFR inhibitörünü (setuksimab / panitumumab) monoklonal antikör ilaç uygulanan toplam 187 mKRC tanılı hasta oluşturmaktadır. Verilerin toplanmasında hasta arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim otomasyon sisteminde yararlanılmıştır.

BULGULAR: RAS wild tip bireylerde ikinci en yüksek metastaz görülen organın periton, mutant bireylerde ise akciğer olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir (p=0,003). Bireylerin tanı aşamasındaki serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) seviyelerinin RAS wild tip hastalarda mutant olanlara göre nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. RAS wild grupta medyan sağ kalım süresinin 36 ay ve mutant grupta ise 27 ay olduğu saptanmıştır (p=0,001).

SONUÇ: Çalışmada RAS mutasyonu varlığının genel sağ kalım süresine negatif yönde etkisi olduğu saptanmıştır. Diğer yandan sağ kalım süresine katkı anlamında monoklonal antikör ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ülkemizdeki mKRC'li hastalarda RAS mutasyonları ile serum tümör biyobelirteçleri seviyeleri arasındaki ilişkilerin daha net ortaya konulabilmesi ve tedavi seçeneklerinin sağ kalım süresine katkıları konusunda çok merkezli ve geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Bevasizumab, Setuksimab, Kolorektal kanser, RAS mutasyonları, Panitumumab.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to evaluate some clinical features in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) which have a high incidence, in terms of RAS (Rat Sarcoma Virus Gene) mutation status and monoclonal antibodies used in treatment.

MATERIAL AND METHODS: Our cross-sectional study was carried out as a retrospective archive review covering the period between 01.01.2014 and 01.01.2022 in an oncology center. The population of the study consisted of 187 patients who were diagnosed with mCRC, over 18 years of age and administered VEGF inhibitor (bevacizumab) or EGFR inhibitor (cetuximab / panitumumab) monoclonal antibody drugs during the treatment. Patient archive files and hospital information management automation system were used to collect data.

RESULTS: It was determined that the second highest metastasis organ was the peritoneum in RAS wild-type individuals, and the lung in mutant individuals, and the difference between them was statistically significant (p=0.003). It was detected that the serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels of individuals at the diagnosis stage were relatively lower in RAS wild-type patients than in mutant ones. The median survival was 36 months in the RAS wild group and 27 months in the mutant group (p=0.001).

CONCLUSIONS: In the study, it was determined that the presence of RAS mutation had a negative effect on overall survival. On the other hand, it was determined that there was no significant difference between monoclonal antibody drugs in terms of contribution to survival period. There is a need for multicenter and large-participation studies to reveal the relationship between RAS mutation frequency with tumor biomarkers and to contributions of treatment options to the survival in patients with mCRC more clearly in our country.

KEYWORDS: Bevacizumab, Cetuximab, Colorectal cancer, RAS mutations, Panitumumab.

Geliş Tarihi / Received: 20.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Metin Deniz KARAKOÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: mdkarakoc@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0003-3188-8738, 0000-0002-8436-2177

Etik Kurul / Ethical Committee: Pamukkale Üniversitesi Etik Kurulu (01.08.2022/23766).

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), yılda 1,8 milyon yeni vaka ve yaklaşık 900.000 ölümlle, küresel olarak erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü ve kadınlarda ikinci kanserdir (1). Erken aşamada teşhis edilen KRK iyi bir prognoz göstermektedir. Ancak, hastaların %20-25 kadarı hastaneye başvuru anında metastatiktir ve tüm KRK'lı hastaların yaklaşık yarısında tedavi sürecinin sonuna kadar metastaz gelişmektedir (2, 3). Metastatik KRK ile başvuran hastalar için ise prognoz ve genel sağ kalım süresi oldukça kötüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 5 yıllık sağ kalım oranının %13,5 olduğu bildirilmiştir. Mevcut çalışmalar, metastazın KRK ile ilişkili yüksek ölüm oranlarından sorumlu olduğuna işaret etmektedir (3, 4).

Metastatik KRK tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptör (Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR) blokerleri (setuksimab, panitumumab) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü (bevasizumab) gibi anjiyogenezi hedef alan yeni monoklonal antikorların tedavide kullanıma girmesi hastalıkla mücadelede önemli bir gelişme olmuştur (5 - 7). Bu ilaçlar medyan genel sağ kalım süresinde 20 yıl öncesine kıyasla iki katından fazla bir artış sağlamışlardır (8). EGFR ya da VEGF inhibisyonu yoluyla tümörün yeni kan damarları geliştirmesi önlenmektedir. Böylece tümör, kan yoluyla sağladığı, gereksinimi olan oksijen ve diğer besinlerden yoksun bırakılarak, gelişimi engellenmektedir (5, 9).

Kirsten Rat Sarcoma (K-RAS) geni, KRK gelişiminde rol oynayan genetik bir yolakta proto-onkogen olarak görev yapmaktadır. K-RAS geni, RAS gen ailesinin diğer alt üyeleri (N-RAS ve H-RAS) ile birlikte normal hücre büyümesinde görev alan önemli moleküllerden biridir. Mutasyona uğraması durumunda tümör hücresi "agresif" bir büyüme gerçekleştirmektedir.

Metastatik KRK'da farklı populasyonlar arasında %30-40 arasında değişen bir oranda monoklonal antikor tedavilerine karşı yanıt vermeyen somatik RAS mutasyonları gözlenmektedir (10-12). Metastatik KRK'li hastalarda RAS mutasyonu saptanmamışsa (wild tip) setuksimab ve panitumumab gibi EGFR inhibitörü ilaçların standart sitotoksik kemoterapiye eklenmesiyle sağ kalım sürelerinin uzadığı; mutasyonlu hastalarda ise

söz konusu ilaçlarla tedaviye yanıt olmadığı klinik çalışmalar ile kanıtlandığından, kemoterapi planı yapılırken öncelikle mutlaka RAS mutasyon analizinin yapılması önerilmektedir (13, 14).

Metastatik KRK, yüksek insidans ve mortaliteye sahip, önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle hastalığın gidişatı ile ilgili olabilecek bireysel özelliklerin, hastalığın klinik seyrinin ve tedavide tercih edilen ilaca bağlı verilerin aydınlatılması önem arz etmektedir. Metastatik KRK'li hastaların RAS mutasyonları ve klinik özellikleri konusunda yurtdışı kaynaklı çeşitli çalışmalar mevcuttur (11, 12, 15). Ancak konu hakkında ülkemizdeki yayın sayısı ise oldukça kısıtlıdır (16, 17). Bu nedenle çalışmamızda metastatik KRK'li hastaların RAS mutasyonları ve sigara öyküsü başta olmak üzere çeşitli demografik özellikler, primer tümör lokalizasyonları, metastaz bölgeleri, biyokimyasal tümör belirteçleri ile ilişkileri ve EGFR/VEGF inhibitörü kullanımlarına göre sağ kalım durumlarına ait verilerin belirlemek literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya, hastanenin onkoloji merkezinde 01.01.2014 - 01.01.2022 dönemi içerisinde tedavi gören, tanı anında metastatik olan veya takipleri boyunca metastaz gelişen, VEGF inhibitörü (bevasizumab) ya da EGFR inhibitörü (setuksimab / panitumumab) monoklonal antikor ilaç uygulanan 18 yaşını doldurmuş kolorektal tümörlü hastalar kabul edilmiştir. Metastazı olmayan ve/veya takip dosyalarında eksikler olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya kabul kriterlerini taşımakla beraber tedavisine hastanemizde başlanan ancak herhangi bir sebeple başka bir merkezde devam etmeyi tercih eden hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Verilerin toplanmasında hasta arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) yararlanılmıştır. Patoloji-sitoloji raporları, RAS mutasyon testleri, tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-CT) sonuçları, demografik veriler (cinsiyet, yaş, eğitim durumu, sigara öyküsü), kan tahlilleri, izlem formları ve kemoterapi uygulama protokollerine ait bilgiler hasta

dosyalarından retrospektif olarak derlenmiştir. Hastaların primer tümör lokalizasyonu ve histolojik tipleri ile tanı anındaki metastaz yerleri dosyalardan incelenerek kaydedilmiştir. İlaç kullanım doz ve süreleri HBYS otomasyonu aracılığı ile kontrol edilmiştir.

Etik Kurul

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Etik kurul tarih/izin no: 01.08.2022-E.237066) izin alınmıştır. Çalışma sürecinin tüm basamaklarında Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin bilgisayar ortamına girilmesi ve değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS 22.0) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin belirtilmesinde frekans, ortalama (\bar{x}), medyan ve yüzde oran (%) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Eğitim seviyesi, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, RAS mutasyon durumu ve performans skorları gibi niteliksel veriler arasındaki ilişkileri araştırmak için ki-kare (chi-square) testinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak; varyansların homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler student t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Eğitim düzeyi, yaş grubu, primer tümör bölgesi gibi çoklu grupların analizi, verilerin normal dağılıma uyduğu durumlarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile, normal dağılıma uymayanlar ise Kruskal-Wallis varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirilmiş, post hoc ikili karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Hastaların genel sağ kalım süreleri metastatik hastalığın ilk tanı tarihi ile exitus tarihleri arasındaki süre hesaplanarak bulunmuştur. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi yardımıyla yapılmıştır. Sağ kalım süreleri medyan \pm standart hata olarak sunulmuştur. Sağ kalım süresi üzerine etkisi olabilecek değişkenler log-rank testi ile analiz edilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma döneminde klinikte metastatik KRK tanısıyla VEGF inhibitörü ya da EGFR inhibitörü ilaç tedavisi gören hasta sayısının 238 olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan toplam 51 kişi (9 kişi dosyalarındaki eksiklikler nedeniyle; 42 hasta ise tedavilerine farklı merkezlerde devam ettiklerinden dolayı) çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece çalışma grubu, medyan yaşı 62 olan toplam 187 hastadan oluşmuştur. Çalışma grubuna ait sosyodemografik özellikler ve mutasyon test sonuçlarına göre dağılımları **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların çeşitli sosyodemografik kriterlere ve mutasyon test sonuçlarına göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	%
Erkek	111	59,4
Kadın	76	40,6
Yaş		
18-39	8	4,3
40-55	26	13,9
56-65	80	42,8
65+	73	39,0
Eğitim düzeyi		
Okur-yazar	11	5,9
İlköğretim	117	62,6
Lise	49	26,2
Üniversite	10	5,3
Sigara öyküsü		
Yok/Hiçbir zaman	36	19,3
Var/Bırakmış*	47	25,1
Var/Devam ediyor	104	55,6
Toplam	187	100
Mutasyon türü**	Wild tip n/(%)	Mutant n/(%)
K-RAS	98 (52,4)	89 (47,6)
N-RAS	183 (97,9)	4 (2,1)
B-RAF	184 (98,4)	3 (1,6)

*Tanı konulmasından bir yıl ve daha fazla süre önce bırakmış olanlar; **1 hastada B-RAF ve K-RAS, 1 hastada K-RAS ve N-RAS, 2 hastada ise B-RAF ve N-RAS mutasyonları aynı anda bulunmaktadır. Her 3 mutasyona da sahip hiçbir hasta bulunmamaktadır.

Buna göre söz konusu 187 hastanın tamamına (%100) RAS (K-RAS ve N-RAS) ve setuksimab direncinde rolü olduğu için B-RAF mutasyon testi yapıldığı; bunların %49,2'sin de (n=92) RAS mutasyonuna rastlandığı; test yapılan hastaların %50,8'inin (n=95) ise RAS mutasyonu açısından "wild tip" olduğu belirlenmiştir. İlk sıra kemoterapilerde FOLFİRİ (5- fluorourasil, kalsiyum folinat, irinotekan) ya da FOLFOX (5- fluorourasil, kalsiyum folinat, okzaliptin) gibi sitotoksik kemoterapi rejimleri ile kombine olarak toplam 104 hastaya (92 RAS mutant ve 12 wild tip birey) bevasizumab, 45 hastaya setuksimab ve 38 hastaya ise panitumumab uygulandığı tespit edilmiştir. İlk sıra kemoterapide bevasizumab kullanılan ve RAS testi wild tip olarak belirlenen 12 hastanın ikinci sıra kemoterapisine EGFR inhibitörleri ile (7 hasta setuksimab, 5 hasta panitumumab) devam edildiği saptanmıştır. RAS mutasyonları açısından gruplar arasında cinsiyet ($p=0,177$), yaş ($p=0,597$) ve eğitim

düzeyi ($p=0,704$) gibi kriterlerde anlamlı bir fark bulunmadığı; ancak RAS mutant grupta wild tip bireylere göre sigara alışkanlığının önemli oranda fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0.003$).

Primer tümör bölgesi açısından bakıldığında hastalarda en fazla sol kolon tümörleri (%43,3) ile karşılaştığı, bunu daha sonra sırası ile rektum (%39,6) ve sağ kolon (%17,1) tümörlerinin izlediği belirlenmiştir. Primer tümör lokalizasyonu, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skorları, tümör tipleri ve metastaz gerçekleşen organlar bakımından hastaların dağılımı **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2: Hastaların bazı histopatolojik ve klinik özellikler ile kullanılan ilaçlara göre dağılımı

Parametre	RAS wild			Total RAS wild (n=95)	RAS mutant (n=92)	p**
	Beva.* (n=12)	Setu.* (n=45)	Pani.* (n=38)		Beva.* (n=92)	
Primer tümör bölgesi						
Sağ kolon	2	6	5	13 (13,6)	19 (20,7)	0,378
Sol kolon	4	22	15	41 (43,2)	40 (43,5)	
Rektum	6	17	18	41 (43,2)	33 (35,9)	
Metastaz Bölgeleri						
Karaciğer	5	21	21	47 (49,5)	41 (44,6)	0,044
Periton	3	9	7	19 (20)	9 (9,8)	
Akciğer	2	4	1	7 (7,4)	19 (20,7)	
Batın lenf nodları	2	3	2	7 (7,4)	7 (7,6)	
Lokal nüks	-	2	2	4 (4,2)	8 (8,7)	
Over	-	2	3	5 (5,2)	3 (3,2)	
Çoklu metastaz***	-	4	2	6 (6,3)	5 (5,4)	
ECOG Skoru						
0	7	28	25	60 (63,2)	54 (58,7)	0,516
1	5	17	13	35 (36,8)	37 (40,2)	
2	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	1 (1,1)	
Tümör Biyobelirteçleri****						
CEA (ng/ml)	19,8	22,1	23,8	21,9	24,6	0,131
CA19-9 (U/ml)	60,3	57,4	59,6	59,1	67,4	0,027
Tümör Tipi						
Müsinöz Adenokarsinom	7	24	18	49 (51,6)	44 (47,8)	0,508
Taşı yüzük hücreli Adenokarsinom	5	21	20	46 (48,4)	48 (52,2)	

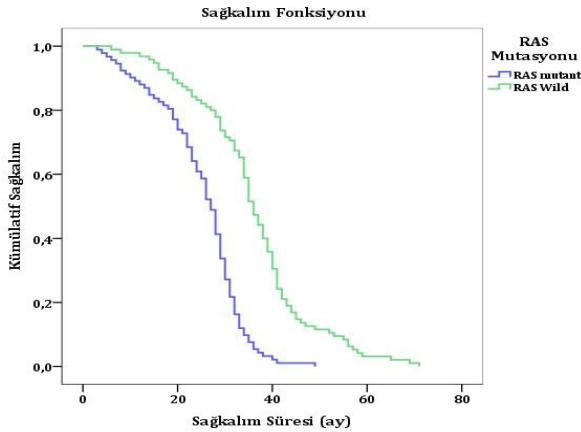
*Beva= Bevasizumab, Setu= Setuksimab, Pani= Panitumumab; **Analizler parametre sütunu ile RAS mutasyon sonuçları arasında yapılmıştır; *** Tanı anında en az iki veya daha fazla doku/organda metastaz tespit edilen hastalar (4 karaciğer+ lenf nodları, 3 periton+ lenf nodları, 3 akciğer+ lenf nodları, 1 karaciğer+over+ lenf nodları);**** Gruplara ait ortalama değerler verilmiştir.

Buna göre RAS mutasyonları ve metastaz bölgeleri açısından incelendiğinde her iki grupta da hastalarda en fazla metastaz gelişen organın karaciğer olduğu ($n=88$; %47,1) ancak diğer bölgeler açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,044$). RAS wild tip bireylerde ikinci en yüksek metastaz görülen organın periton ($n=19$; %20), RAS mutant bireylerde ise akciğer ($n=19$; %20,7) olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p=0,003$). Araştırmamızda akciğer metastaz oranının primer tümörü kolon kaynaklı olan hastalarda %18,6 ($n=21$), rektum tümürlü bireylerde ise %6,8 ($n=5$) düzeyinde olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,022$).

İlk seri kemoterapide bevasizumab kullanılan hastalarda primer tümörlerin sırası ile en çok rektum ($n=36$), daha sonra ise sırasıyla sol kolon ($n=32$) ve sağ kolon'da ($n=14$) lokalize olduğu, setuksimab kolunda sırası ile sol kolon ($n=22$) ve rektum ($n=14$) tümörlerinin yer aldığı; panitumumab uygulanan grupta ise ilk sırada rektum ($n=16$), ardından sol kolon ($n=15$) tümörlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Tedavide tercih edilen monoklonal antikor (bevasizumab, setuksimab ya da panitumumab) ile hastaların primer tümör bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0,067$). Hastaların ECOG performans skorlarının çoğunlukla 0 ya da 1 olduğu; skoru 3 olan yalnızca bir mutant tip hasta bulunduğu ve bevasizumab tedavisi aldığı saptanmıştır. Bireyler ECOG performans skorları ile RAS mutasyon durumları ($p=0,516$) ya da tedavide kullanılan monoklonal antikor ilaç bakımından ($p=0,101$) incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. Hastalarda müsinöz adenokarsinom ($n=93$, %49,7) ve taşı yüzük hücreli adenokarsinom ($n=94$, % 50,3) olmak üzere iki farklı tümör tipi bulunduğu, skuamoz karsinoma ve adenoskuamoz karsinoma gibi diğer herhangi bir tümör tipine sahip hasta bulunmadığı; tümör tipi ve RAS mutasyonları açısından gruplar arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (0,508).

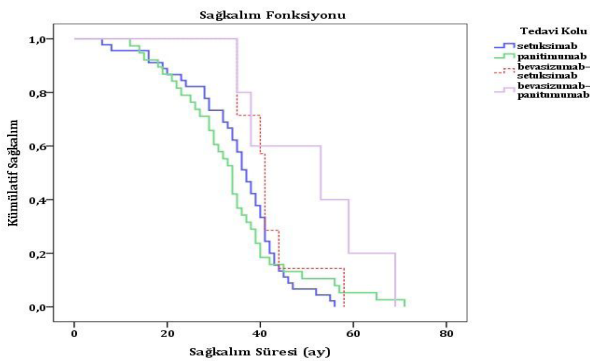
Bireylerin tanı aşamasındaki serum karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) seviyelerinin RAS wild tip hastalarda mutant olanlara göre nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CA19-9 sonuçları [wild grup x : 59,1; mutant grup x : 67,4 ünite (U)/mililitre (ml)] bakımından RAS wild ve mutant hastalar arasında farkın önemli olduğu saptanırken ($p=0,027$); CEA değerleri açısından aralarında anlamlılık bulunmadığı [21,9'e karşı 24,6 (nanogram (ng)/ml), ($p=0,131$)] belirlenmiştir. Sigara öyküsü olan bireylerde CEA ve CA19-9 değerlerinin hiç kullanmamış olanlara kıyasla önemli derecede fazla olduğu saptanmıştır (sırası ile CEA için: $p=0,025$ ve CA19-9 için: $p=0,011$). RAS wild bireylerde, CEA ve CA19-9 seviyeleri ile ilk seri tedavide tercih edilen ilaç (panitumumab, setuksimab ve bevasizumab) açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadığı [CEA için: ($p=0,180$)ve CA19-9 için: ($p=0,540$)] saptanmıştır.

Çalışma grubunun RAS mutasyonlarına göre sağ kalım grafiği **Şekil 1**'de sunulmuştur.



Şekil 1: Çalışma grubunun RAS mutasyonlarına göre genel sağ kalım grafiği

Buna göre RAS wild tip hastaların 2 yıllık sağ kalım oranı %83,2 iken; mutant grupta bu oranın %60,9 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). Çalışma grubunda medyan sağ kalım $30 \pm 0,8$ ay iken, RAS wild grupta bu sürenin $36 \pm 1,0$ ay ve mutant grupta ise $27 \pm 0,9$ ay olduğu saptanmıştır. RAS wild grupta mutant gruba göre genel sağ kalım süresinin anlamlı oranda fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). RAS wild grup hastalarda birinci seri tedavilere göre bevasizumab kolunda ($n=12$) iki yıllık sağ kalım oranı %100; setuksimab grubunda ($n=45$) %82,2 ve panitumumab kolunda ($n=38$) ise %78,9 olmuştur. RAS wild bireylerde uygulanan ilk seri monoklonal antikorlar arasında medyan sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p=0,102$). RAS wild grup hastalarda birinci ve ikinci seri tedaviler sonunda genel sağkalım grafiği **Şekil 2**'de sunulmuştur.



Şekil 2: RAS wild grup hastalarda birinci ve ikinci seri tedaviler sonunda genel sağ kalım grafiği

RAS wild grupta bevasizumab'ın ardından ikinci seri olarak panitumumab alan hastalarda

medyan sağ kalım süresinin ($53 \pm 16,4$ ay) diğer tedavi rejimlerine göre nispeten fazla olduğu görülmekle birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlam taşımadığı saptanmıştır ($p=0,437$).

TARTIŞMA

Metastatik KKR'da K-RAS ve N-RAS onkogenlerinin mutasyonel aktivasyon durumları ya da diğer bir deyişle RAS mutasyonu varlığının tespiti hastalığın prognozunu ve tedavide uygulanacak ilaç seçimini doğrudan etkilediği için klinik uygulamada giderek daha da önem kazanmaktadır. Kesitsel araştırmamızda hasta grubunun tamamına tanı ile birlikte RAS mutasyon testi yapıldığı, sonuç olarak bireylerin %49,2'sin de mutasyona rastlandığı belirlenmiştir. Araştırmamızda RAS wild bireylerde medyan sağ kalım süresinin 36 ay, mutant bireylerde 27 ay ve çalışma grubunun genel medyan sağ kalım süresinin 30 ay olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda RAS wild grupta mutant gruba göre iki yıllık sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin anlamlı oranda fazla olduğu saptanmıştır (sırası ile $p=0,001$ ve $p=0,001$). Ülkemizde aynı hastalık üzerine daha önce yapılan çeşitli yayınlarda mutant birey oranları sırası ile %38,3 ve %50,7 olarak bildirilmiştir (16, 17). Bu yayınlardan Sezen ve Araz tarafından yapılan çalışmada araştırmamızla uyumlu olarak RAS wild bireylerdeki iki yıllık ve genel sağ kalım sürelerinin RAS mutant bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede (sırası ile $p=0,004$ ve $p=0,008$) fazla olduğu belirtilmiştir (17). Yurtdışında yapılan çeşitli araştırmalarda da medyan genel sağ kalım sonuçları çalışmamızda elde edilen verilerle paralellik göstermektedir (18 - 20). Çeşitli araştırmalarda, ülkemizin de dâhil olduğu Kafkas populasyonlarında RAS mutasyon sıklığı %55 civarında iken afro-amerikanlarda %15 ve Doğu Asya toplumlarında %33-41 civarında değiştiği bildirilmektedir (15, 20 - 23). Bu bağlamda çalışmamızdaki RAS mutasyonu frekansının literatürle paralel olarak Kafkas populasyonları ile uyum gösterdiğini söylemek mümkündür. Diğer yandan çalışmamızda yukarıda belirtilen literatürlere göre RAS mutant hastalardaki medyan sağ kalım süresinin nispeten fazla olması durumu tek merkezli araştırmamızdaki kısıtlı hasta sayısına ya da popülasyonlar arasındaki farklılıklara atfedilebilir. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çeşitli çalışmalarda RAS wild ve

mutant gruplarda en sık metastaz görülen bölgenin karaciğer olduğu belirtilmiştir (17 – 19).

Araştırmamızda da belirtilen yayınlarla benzer şekilde, karaciğer en sık (n=88; %47,1) metastaz yapılan organ olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan çalışmamızda ikinci en yüksek metastaz olan organın RAS wild tip bireylerde periton (n=19; %20) iken RAS mutant bireylerde ise akciğer (n=33; %17,6) olduğu ve birbirleri ile aralarında farkın istatistiksel önem taşıdığı belirlenmiştir (p=0,003). Sezen ve Araz tarafından yapılan çalışmada da RAS mutant bireylerde ikinci en sık metastaz yapılan organın akciğer olduğu, ancak diğer metastaz yapılan organlar ile aralarındaki farkın istatistiksel anlamlılık göstermediği belirtilmiştir (17). Çalışmalar arasındaki anlamlılık bakımından farklı sonuçların en başta katılımcı sayısı olmak üzere pek çok faktöre dayandığı açıktır. Araştırmamızda RAS mutant grupta wild tip bireylere göre sigara öyküsünün anlamlı oranda fazla olmasının da (p=0,003) belirtilen duruma zemin hazırlaması olasıdır. Ancak daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda sigara kullanımının RAS mutasyonlarına yol açtığı konusunda önemli bulgular olmasına rağmen elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığa erişmediği bildirilmiştir (24, 25). Bu bağlamda elde etmiş olduğumuz sonuç sigara öyküsünün RAS mutasyonları ile ilişkisinin ortaya konulması bakımından önem arz etmektedir. Ancak, yurdumuzdaki metastatik KRK'lı RAS mutant hastalardaki akciğer metastazlarının fazlalığının nedenleri ve sigara kullanımının etkileri konusunda daha geniş çaplı yeni analizler yapılması gerektiği meydana çıkmaktadır.

Primer tümör yerleşim bölgesi metastatik kolo-rektal kanser için prognostik bir faktördür (26). Çalışmamızdaki hastaların primer tümör bölgeleri incelendiğinde en fazla sol kolon tümörleri (%43,3) ile karşılaştığı ve tümör yerleşim bölgesi ile RAS mutasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (p=0,378). RAS wild bireyler arasında ilk seri bevasizumab ardından panitumumab alan hastalarda medyan sağ kalım süresinin (53 ay) diğer tedavi rejimlerine göre nispeten fazla olduğu ancak aradaki farkın istatistiki bir önem taşımadığı (p=0,437) bulunmuştur. Ayrıca sitotoksik kemoterapi ile kombine olarak uy-

gulanan monoklonal antikorla (bevasizumab, setuksimab ya da panitumumab) primer tümör bölgesi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir (p=0,067). Ülkemizde ve yurtdışında daha önce yapılan çeşitli retrospektif analizlerde de rektum en sık karşılaşılan primer tümör bölgesi olup bu konuda çalışmamız diğer çalışmalar ile uyum göstermektedir. Ancak bu yayınlarda araştırmamızdan farklı olarak primer tümörün sol kolon yerleşimli olduğu hastalarda medyan genel sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu bildirilmiştir (17, 26, 27). Belirtilen çalışmaların bazılarında yine kendi bulgularımızdan farklı olarak ilk seri tedavide EGFR inhibitörü (setuksimab ya da panitumumab) tercih edilen RAS wild tip hastaların medyan sağ kalım süreleri ve primer tümör lokalizasyonları karşılaştırıldığında sol kolon tümörlü hastalarda medyan sağ kalımın sağ kolon tümörlü hastalardan önemli oranda daha fazla olduğu bildirilmiştir (17, 27).

KRK'da metastaz mortalitenin birincil nedenidir ve akciğerler bu hastalarda karaciğerden sonra en sık metastaz görülen ikinci organdır (28, 29). Çeşitli populasyon bazlı çalışmalarda rektum kanserlerinin %18'inin ve kolon kanserlerinin yaklaşık %5-6 kadarının akciğerlere metastaz yaptığı bildirilmiştir (30, 31). Araştırmamızda akciğer metastaz oranının primer tümörü kolon kaynaklı olan hastalarda %18,6, rektum tümörlü bireylerde ise %6,8 düzeyinde olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,022). Çalışmamızda ve yukarıda belirtilen populasyon bazlı araştırmalarda elde sonuçların birbiri ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada da akciğerlerin karaciğerden sonra en fazla metastaz görülen organ olduğu bildirilmiştir (17). Araştırmamızda karaciğer en fazla metastaz gerçekleşen organ olmakla beraber (%47,0), ikinci sırada diğer çalışmalardan farklı olarak akciğer (%13,9) yerine periton (%15) olduğu görülmektedir. Bu durum katılımcı sayısının daha fazla olması durumunda değişebileceği gibi hastalığın seyrinin daha net anlaşılabilmesi adına metastatik KRK'lı hastalarda metastaz bölgeleri konusunda ülkemiz populasyonuna ait daha geniş çaplı analizler yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

CA19-9 ve CEA gibi biyokimyasal tümör belirteç testleri tek başlarına kolorektal kanserleri teşhis etmek için yeterli olmamakla birlikte, tedavinin küratif etkisi ve hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir (32). Metastatik KRK üzerine yeni yayımlanmış bir araştırmada serum CA19-9 ve CEA değerlerinin RAS mutant bireylerde wild tip hastalara göre daha fazla olduğu ve gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak önemli olduğu bildirilmiştir (33).

Metastatik KRK'lı hastalarda CA19-9 ve CEA ile RAS mutasyonu ilişkisinin incelendiği ülkemize ait bir çalışmada tanı anındaki CA19-9 ve CEA seviyeleri yüksekliğinin RAS mutasyonu varlığı ile doğrudan ilişkili olduğu; RAS mutant hastalardaki CA19-9 ve CEA düzeylerinin wild tip bireylere göre anlamlı oranda yüksek olduğu belirtilmiştir (34). Belirtilen araştırmada başlangıç CEA ve CA 19-9 seviyeleri yüksekliğinin potansiyel bir RAS mutasyonu varlığına işaret edebileceğini ve bu durumun uygulanacak hedefe yönelik tedavilere (VEGF ya da EGFR inhibitörleri) ışık tutabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda yukarıda anılan araştırmalarla uyumlu olarak tanı anındaki CEA ve CA 19-9 seviyelerinin RAS mutant bireylerde wild tip bireylere göre daha yüksek olduğu ve CA 19-9 için farkın anlamlı olduğu ($p=0,027$) bulunmuştur. Ancak CEA değerleri açısından yine RAS mutant grup sonuçları daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı ($p=0,131$) belirlenmiştir. Serum CEA ve CA 19-9 değerlerini etkileyebilen tütün kullanımı, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Tütün kullanan bireylerde serum CEA ve CA19-9 değerlerinin kullanmayan bireylere göre daha yüksek seyrettiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (32, 35, 36). Çalışmamızda da sigara öyküsü olan bireylerin CEA ve CA19-9 değerlerinin kullanmayanlara göre önemli oranda fazla olduğu saptanmıştır (sırası ile CEA için: $p=0,025$ ve CA19-9 için: $p=0,011$). Diğer yandan sigara öyküsü olmayan bireyler arasında her iki parametre için de gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (sırası ile CEA için: $p=0,520$ ve CA19-9 için: $p=0,374$). Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olarak tütün ürünleri kullanımının CEA ve CA19-9 gibi tümör biyobelirteçlerinin serum seviyelerini arttırdığını ve RAS mutant bireylerde bu

artışın daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda metastatik KRK'lı hastaların sosyo-demografik özellikleri, RAS mutasyonları ve tedavilerde kullanılan VEGF ya da EGFR inhibitörü monoklonal antikor seçimlerine bağlı sağ kalım süresi ilişkileri başta olmak üzere çeşitli klinik özellikler konusunda önemli bulgular elde edilmiştir. Ancak, araştırma tek merkezli, retrospektif ve kısıtlı bir hasta sayısı ile gerçekleştirildiğinden elde edilen sonuçlar ülke bazında genellenemez. Ayrıca çalışmamızda BRAF ve RAS mutasyonlarının her ikisi bakımından da mutant olan 3 hasta RAS mutant grupta analiz edilmiştir. Belirtilen hususlar çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda RAS mutasyonu varlığının metastatik KRK'da genel sağ kalım süresine negatif yönde etkisi olduğu saptanmıştır. RAS wild bireylerde ilk seri tedavide FOLFİRİ ya da FOLFOX gibi sitotoksik kemoterapi rejimleri ile kombine halde VEGF inhibitörü bevasizumab'ın ardından ikinci sıra tedavide EGFR inhibitörü panitumumab ile tedaviye devam edilen hastalarda medyan sağ kalımın diğer tedavi kollarına göre nispeten daha fazla olduğu; ancak sağ kalım süresine katkı anlamında monoklonal antikor ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ülkemizdeki metastatik KRK'lı hastalarda sigara öyküsünün RAS mutasyon sıklığı ve serum tümör biyobelirteçleri ile ilişkisinin daha net ortaya konulabilmesi ve tedavi seçeneklerinin sağ kalım süresine katkıları konusunda çok merkezli ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

TEŞEKKÜR

Hasta dosyalarının düzenli tasnifini sağlayan ve erişimimiz için her türlü kolaylığı gösteren Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezinde görevli tüm hemşirelere teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(3):1-9.

3. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;325(7):669-85.
4. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502.
5. Kasi PM, Hubbard JM, Grothey A. Selection of biologicals for patients with metastatic colorectal cancer: the role of predictive markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(3):273-6.
6. Pathak S, Sushmitha S, Banerjee A, et al. Review on comparative efficacy of bevacizumab, panitumumab and cetuximab antibody therapy with combination of FOLFOLX-4 in KRAS-mutated colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2017;9(7):7739-48.
7. Chen J, Wang J, Ni T, He H, Zheng Q. Meta-analysis on the risk of fatal adverse events by bevacizumab, cetuximab, and panitumumab in 31 randomized trials including 25,000 patients with colorectal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e19908.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.
9. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70-83.
10. Rui Y, Wang C, Zhou Z, Zhong X, Yu Y. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(137):19-24.
11. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;67:11-20.
12. Zhou M, Yu P, Qu J, et al. Efficacy of bevacizumab in the first-line treatment of patients with RAS mutations metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(1):361-69.
13. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(5):55.
14. Patelli G, Tosi F, Amatu A, et al. Strategies to tackle RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100156.
15. Levi M, Prayogi G, Sastranagara F, et al. Clinicopathological associations of K-RAS and N-RAS mutations in Indonesian colorectal cancer cohort. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(2):124-31.
16. Akman T, Oztop I, Baskin Y, et al. The association of clinicopathological features and survival in colorectal cancer patients with kras mutation status. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):96-102.
17. Sezen M, Araz M. Metastatik kolorektal kanserli hastaların RAS mutasyon durumuna göre klinik ve patolojik özellikleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;45(2):131-36.
18. Ribeiro KB, Ribeiro KB, Feres O, et al. Clinical-pathological correlation of KRAS mutation status in metastatic colorectal adenocarcinoma. *World J Oncol*. 2013;4(4):179-87.
19. Morris VK, Lucas FAS, Overman MJ, et al. Clinicopathologic characteristics and gene expression analyses of non-KRAS 12/13, RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2008-14.
20. Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:258.
21. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1704-13.
22. Phua LC, Ng HW, Yeo AH, et al. Prevalence of KRAS, BRAF, PI3K and EGFR mutations among Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2519-26.
23. Philipovskiy A, Ghafouri R, Dwivedi AK, et al. Association between tumor mutation profile and clinical outcomes among hispanic-latino patients with metastatic colorectal cancer. *Front Oncol*. 2022;11:772225.
24. Diergaarde B, Vrieling A, van Kraats AA, van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E. Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis*. 2003;24(3):565-71.
25. Porta M, Crous-Bou M, Wark PA, et al. Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: etiopathogenic similarities, differences and paradoxes. *Mutat Res*. 2009;682(2):83-93.
26. Aggarwal H, Sheffield KM, Li L, et al. Primary tumor location and survival in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(4):405-23.
27. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194-201.
28. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2013;107(3):409-13.

- 29.** Kinj R, Bondiau PY, François E, et al. Radiosensitivity of colon and rectal lung oligometastasis treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(3):e211-e220.
- 30.** Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis*. 2012;14(6):660-70.
- 31.** Van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457-65.
- 32.** Gao Y, Wang J, Zhou Y, et al. Evaluation of serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and ferritin as diagnostic markers and factors of clinical parameters for colorectal cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):2732.
- 33.** Tang W, Liu Y, Ji M, et al. Association of RAS/BRAF status and prognosis of metastatic colorectal cancer: analysis of 1002 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(6):3593-3603.
- 34.** Selcukbiricik F, Bilici A, Tural D, et al. Are high initial CEA and CA 19-9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? *Tumour Biol*. 2013;34(4):2233-9.
- 35.** Sajid KM, Parveen R, Durr-e-S, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595-9.
- 36.** Shibata C, Nakano T, Yasumoto A, et al. Comparison of CEA and CA19-9 as a predictive factor for recurrence after curative gastrectomy in gastric cancer. *BMC Surg*. 2022;22(1):213.