



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



# **KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ, RAS MUTASYONU, DİABETES MELLİTUS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Metin SÖKMEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Güngör UTKAN**

**ANKARA**  
**2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ, RAS  
MUTASYONU, DİABETES MELLİTUS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Metin SÖKMEN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Güngör UTKAN**

**ANKARA**  
**2021**

## ETİK BEYAN

**Ankara Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kolonorektal Kanseri Hastalarda Beden Kitle İndeksi, Ras Mutasyonu, Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 14.11.2019 tarihinde, İS-177-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Metin SÖKMEN**

**Tarih:**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU

### Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 21-Nis-2021 15:15 +03

NUMARA: 1565558803

Kelime Sayısı: 10397

Gönderildi: 1

Kolorektal Kanserli Hastalarda Beden Kitle İn... Metin Sökmen tarafından

| Kaynağa göre Benzerlik |    |
|------------------------|----|
| Benzerlik Endeksi      |    |
| <b>%9</b>              |    |
| Internet Sources:      | %8 |
| Yayınlar:              | %3 |
| Öğrenci Ödevleri:      | %5 |



## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

### TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                     |                                 |
|----------------------------------------------|---------------------------------|
| Adı, Soyadı : Dr. Metin SÖKMEN               | Sınav tarihi:<br>04 / 05 / 2021 |
| Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D. |                                 |
| Tez Danışmanı : Prof. Dr. Güngör UTKAN       |                                 |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                           |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Kolorektal Kanserli Hastalarda Beden Kitle İndeksi, Ras Mutasyonu, Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki |                                                                                                          |
| Tezin Niteliği:                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                                              |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                                          |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |
|                                                                                                 |  |

**Prof. Dr. Güngör UTKAN**

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN**

Jüri Üyesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Mehmet Ali ŞENDUR**

Jüri Üyesi

Ankara Şehir Hastanesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Eğitim sürecimdeki katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet Demirkazık olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Güngör Utkan'a ve çok değerli Uzm. Dr. Mustafa Gürbüz'e,

Hayatımın her aşamasında yardımları ve sabrıyla, en büyük destekçim sevgili eşim Rabia Sökmen'e, gelişiyile hayatımıza mutluluk katan oğlum Deniz'e,

Maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan annem Müzeyyen Sökmen, babam Ahmet Hilmi Sökmen, ablam Derya Sökmen ve abim Murat Sökmen'e,

Asistanlık sürecini güzel kılan tüm çalışma arkadaşlarıma ve uzmanlarıma

Teşekkür ederim.

**Dr. Metin SÖKMEN**

## İÇİNDEKİLER

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                     | ii        |
| Özgünlük Raporu                                | iii       |
| Önsöz                                          | v         |
| İçindekiler                                    | vi        |
| Simgeler ve Kısaltmalar                        | vii       |
| Tablolar Dizini                                | ix        |
| <b>1. ÖZET</b>                                 | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                             | <b>2</b>  |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                        | <b>3</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                       | <b>5</b>  |
| 4.1. Kanser                                    | 5         |
| 4.1.1. Kolorektal Kanser                       | 5         |
| 4.1.1.1. Epidemiyoloji                         | 6         |
| 4.1.1.2. Etyopatogenez                         | 6         |
| 4.1.1.3. Hücre İçi Sinyal İletim Mekanizmaları | 7         |
| 4.1.1.3.1. EGFR                                | 8         |
| 4.1.1.3.2. RAS/RAF/MAPK                        | 9         |
| 4.1.1.3.3. PI3K/AKT/mTOR                       | 10        |
| 4.1.1.4. Risk Faktörleri                       | 12        |
| 4.1.1.5. Tarama                                | 17        |
| 4.1.1.6. Klinik Özellikler                     | 19        |
| 4.1.1.7. Evreleme                              | 20        |
| 4.1.1.8. Tedavi                                | 21        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                      | <b>24</b> |
| 5.1. Tasarım                                   | 24        |
| 5.2. Olgular                                   | 24        |
| 5.3. Beden Kitle İndeksi                       | 24        |
| 5.4. Vücut Yüzey Alanı                         | 24        |
| 5.5. İstatistiksel Analiz                      | 25        |
| <b>6. BULGULAR</b>                             | <b>26</b> |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                             | <b>39</b> |
| <b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                    | <b>44</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                            | <b>45</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>     | Amerika Birleşik Devletleri                         |
| <b>AICR</b>    | Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü             |
| <b>AJCC</b>    | Amerikan Kanser Ortak Komitesi                      |
| <b>APC</b>     | Adenomatosis Poliposis Koli                         |
| <b>BKİ</b>     | Beden Kitle İndeksi                                 |
| <b>BRAF</b>    | V-Raf Murine Sarcoma Viral Onkogen Homoloğu         |
| <b>BT</b>      | Bilgisayarlı Tomografi                              |
| <b>CAPEOX</b>  | Kapesitabin ve Oksaliplatin                         |
| <b>CEA</b>     | Karsinoembriyonik Antigen                           |
| <b>CIMP</b>    | CpG Ada Metilatör Fenotip                           |
| <b>CIN</b>     | Kromozomal İstabilite                               |
| <b>DM</b>      | Diabetes Mellitus                                   |
| <b>DNA</b>     | Deoksiribo Nükleik Asit                             |
| <b>EGFR</b>    | Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü                  |
| <b>FAP</b>     | Familiyal Adenomatöz Poliposis                      |
| <b>FDA</b>     | Food and Drug Administration                        |
| <b>FOLFIRI</b> | Flourourasil, Lökovorin ve İrinotekan               |
| <b>FOLFOX</b>  | Flourourasil, Lökovorin ve Oksaliplatin             |
| <b>GDP</b>     | Guanozin difosfat                                   |
| <b>GİS</b>     | Gastrointestinal Sistem                             |
| <b>GTP</b>     | Guanozin trifosfat                                  |
| <b>HNPCC</b>   | Hereditör Non-Poliposis Kolorektal Kanseri          |
| <b>KRAS</b>    | V-Ki-Ras Kirsten rat Sarcoma Viral Onkogen Homoloğu |
| <b>KRK</b>     | Kolorektal Kanseri                                  |
| <b>MSI</b>     | Mikrosatellit İstabilite                            |
| <b>MSS</b>     | Mikrosatellit Stabilite                             |
| <b>NRAS</b>    | Neuroblastoma Ras Viral Onkogen Homoloğu            |
| <b>PCR</b>     | Polimeraz Zincir Reaksiyonu                         |
| <b>PD-1</b>    | Programlanmış Hücre Ölümü Proteini – 1              |
| <b>PD-L1</b>   | Programlanmış Hücre Ölümü Proteini Ligandı – 1      |

|                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| <b>PET</b>                     | Pozitron Emisyon Tomografi         |
| <b>PFS</b>                     | Progresyonsuz Sağkalım             |
| <b>PI3K</b>                    | Fosfatidilinositol 3 kinaz         |
| <b>RNA</b>                     | Ribonükleik Asit                   |
| <b>RT</b>                      | Radyoterapi                        |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör Nekrozis Faktör              |
| <b>TNM</b>                     | Tümör, Nod, Metastaz               |
| <b>TP53</b>                    | Tümör Protein 53                   |
| <b>USG</b>                     | Ultrasonografi                     |
| <b>VEGF</b>                    | Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü |



## TABLÖLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi .....                                                                                                                                                                                                           | 20 |
| <b>Tablo 6.1.</b> RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı .....                                                                                                                          | 27 |
| <b>Tablo 6.2.</b> RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında kan grubunun dağılımı .....                                                                                                                                                     | 28 |
| <b>Tablo 6.3.</b> RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında tanı, tümör lokalizasyonu ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı .....                                                                                               | 29 |
| <b>Tablo 6.4.</b> RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında organ tutulumu ile mikrosatellit stabilite/instabilitesinin dağılımı .....                                                                                                      | 30 |
| <b>Tablo 6.5.</b> RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında pozitif lenf nodu/çıkarılan lenf nodu oranının, lenfovasküler invazyonun ve perinöral invazyon ile cerrahi sınır pozitifliğinin ve müsinöz farklılaşma durumunun dağılımı ..... | 30 |
| <b>Tablo 6.6.</b> RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı .....                                                                                                                                    | 31 |
| <b>Tablo 6.7.</b> Obez olan ve olmayan hastalar arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı .....                                                                                                                     | 32 |
| <b>Tablo 6.8.</b> RAS mutasyonu saptanan hastalardan obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı .....                                                                                                          | 32 |
| <b>Tablo 6.9.</b> RAS mutasyonu saptanmayan hastalardan obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı .....                                                                                                       | 33 |
| <b>Tablo 6.10.</b> Fazla kilolu ya da obez olan ve olmayan hastalar arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı .....                                                                                                 | 34 |
| <b>Tablo 6.11.</b> RAS mutasyonu saptanan hastalardan fazla kilolu ya da obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı .....                                                                                      | 34 |
| <b>Tablo 6.12.</b> RAS mutasyonu saptanmayan hastalardan fazla kilolu ya da obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı .....                                                                                   | 35 |

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 6.13.</b> Tümör lokalizasyonuna göre cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı.....                                                         | 35 |
| <b>Tablo 6.14.</b> Tümör lokalizasyonuna göre çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu / çıkarılan lenf nodu oranının dağılımı .....               | 36 |
| <b>Tablo 6.15.</b> Hastaların NRAS ve KRAS mutasyon durumları .....                                                                                       | 37 |
| <b>Tablo 6.16.</b> NRAS ve KRAS mutasyonu negatif olanlarla herhangi biri veya her ikisi pozitif olanlar arasında kronik hastalık durumunun dağılımı..... | 38 |



## 1. ÖZET

### **Kolorektal Kanserli Hastalarda Beden Kitle İndeksi, Ras Mutasyonu, Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki**

**Giriş ve Amaç:** Kolorektal kanserli hastalarda, patogenezdaki en önemli onkogen olan RAS mutasyonu ile yine önemli risk faktörleri olan tip 2 diabetes mellitus ve obezite arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlandı.

**Metot:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2010-2020 yılları arasında kolorektal kanser tanısı ile izlenen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların dosyaları, kemoterapi reçeteleri, laboratuvar, patoloji ve radyoloji raporları incelenerek çalışma ile ilgili verilerine ulaşıldı. Pearson Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesin Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulanarak verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** Toplam 1061 hastanın verileri incelendi. Kayıtlarına tam ulaşılan 422 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların %46'sında (n=194) RAS mutasyonu saptandı. %22 hastada diabetes mellitus görüldü. %19.4'ü obezdi.

Hastalardan RAS mutasyonu olan ve olmayanlar arasında tanı yaşı, tanı yaşı grubu, hipertansiyon ve diabetes mellitus görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ).

Diğer taraftan RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, vücut yüzey alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Kolorektal kanser tanısı almış hastalarda diabetes mellitus varlığında, RAS onkogeninde mutasyon bulunma ihtimali artmaktadır. Beden kitle indeksi ile RAS mutasyonu arasında korelasyon bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser (KRK), RAS mutasyonu, diabetes mellitus (DM), beden kitle indeksi (BKİ)

## 2. ABSTRACT

### **Association Between Body Mass Index, Ras Mutation, Diabetes Mellitus in Patients with Colorectal Cancer**

**Aim:** The aim of this study to reveal the association between RAS mutation, the most important oncogene in pathogenesis, and type 2 diabetes mellitus and obesity which are also important risk factors, in patients with colorectal cancer.

**Materials and methods:** The patients who were followed up with the diagnosis of colorectal cancer in Ankara University Faculty of Medicine between January 2010 and December 2020 were evaluated retrospectively. The data regarding the study were obtained by examining the patients' files, chemotherapy prescriptions, laboratory, pathology and radiology reports. The statistical significance levels of the data were examined by applying the Pearson Chi-Square Test, Fisher's Exact Test and the Mann-Whitney U Test.

**Results:** Data of a total of 1061 patients were analyzed. 422 patients whose records were fully reached were included in our study. RAS mutation was found in 46% (n = 194) of the patients. Diabetes mellitus was seen in 22% of the patients. 19.4% of the patients were obese.

A statistically significant difference was found between patients with and without RAS mutation in terms of age at diagnosis, hypertension and diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ).

On the other hand, no statistically significant difference was found between patients with and without RAS mutation in terms of height, body weight, body mass index , body surface area ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** The probability of having a mutation in the RAS oncogene increases in the presence of diabetes mellitus in patients diagnosed with colorectal cancer. No correlation was found between body mass index and RAS mutation.

**Keywords:** Colorectal cancer (CRC), RAS mutation, diabetes mellitus (DM), body mass index (BMI)

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diğer kanser türleri ile karşılaştırıldığında, kolorektal kanser (KRK) insidans ve mortalite açısından üst sıralarda yer almaktadır. Global Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre her iki cins için yeni kanser tanılarının %10'unu oluşturmaktadır. Kanser ilişkili ölüm nedenlerinde de benzer olarak yüksek bir orana sahiptir. Uzun yıllardır erkeklerde en sık 3. kanser, kadınlarda ise en sık 2. kanser olma özelliğini korumaktadır. Pek çok kanser türünden farklı olarak gelişmiş ülkelerdeki insidans ve mortalite oranları gelişmemiş ülkelere göre daha yüksektir. Son yıllarda pek çok bölgede insidans oranının artışı dikkat çekmektedir. Bunun temel nedeni olarak diyet alışkanlıklarındaki değişim, obezitedeki artış ve yaşam tarzı değişiklikleri gösterilmektedir. Bunlara rağmen tedavi ve bakım uygulamalarındaki gelişmeler sayesinde gelişmiş ülkelerde mortalite oranlarında azalma bildirilmiştir (1, 2).

KRK vakalarının yarısından çoğunda sigara, sağlıksız diyet, yüksek alkol tüketimi, sedanter yaşam ve artmış vücut ağırlığı gibi değiştirilebilir risk faktörleri mevcuttur. Her iki cinsiyet bir arada düşünüldüğünde yaklaşık olarak sigara içilmesi %11, artmış vücut ağırlığı %5, alkol tüketimi %12, kırmızı et tüketimi %5, işlenmiş et tüketimi %8, lifli gıdadan fakir diyet %10, kalsiyumdan fakir diyet %5 oranında KRK ölümleriyle ilişkilendirilmiştir. Sedanter yaşam kolon kanseri için risk faktörü olup %17 risk artışı gösterilmiştir (3).

Artmış vücut ağırlığı ve obezite tüm kanserlerin %40'nda bağımsız risk faktördür. Fakat özellikle endometriyal, postmenapozal meme ve kolorektal kanserlerde ön plana çıktığı görülmüştür. Erken yaşlardaki obezite oranlarının artışına bağlı olarak obezite ilişkili kanserlerde, tanı zamanının gençleşmesi trendi ortaya çıkmıştır. Örneğin kolon kanseri insidansının zirve yaptığı yaş eskiden 67 iken şimdilerde genellikle 50 yaşın altındaki genç erkeklere tanı koyulmaktadır. Ayrıca 20-40 yaş aralığında insidans artışı dikkati çekmektedir (4). Artmış tanı yöntemlerinin ve sağlık hizmetlerinin daha ulaşılabilir oluşunun geçmişe göre bu oranların değişmesinde bir miktar katkısının olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM) için yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada KRK riskinde anlamlı artış olduğunu gösterilmiştir. Bunun temel nedeni olarak hastalığın erken aşamalarındaki insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gösterilmektedir. Artmış insülin seviyesinin kolon epiteli ve kanser hücreleri üzerindeki büyüme faktörü etkisi in vitro ortamda kanıtlanmıştır. Bunun yanında insülin ile uyarılan insülin benzeri büyüme faktörü -1'in (IGF-1)

hücreler üzerinde proliferasyonu artıran, apoptozu inhibe eden etkisi mevcuttur. Bir başka potansiyel ilişki kanser hücreleri ile hiperglisemi arasında kurulmuştur. Hiperglisemi immün sistemi baskımlarken, reaktif oksijen radikallerini artırmaktadır (5).

KRK patofizyolojisinde üç tane karsinogenez yolağı tanımlanmıştır. Bunlar kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabilite (MSI) ve CpG ada metilatör fenotip (CIMP) yolaklarıdır. Kromozomal instabilite, KRK'lerin yarısından fazlasında sorumlu tutulmaktadır. Bu yolak APC, TP53, KRAS ve BRAF gibi onkogen ve tümör baskılayıcı genlerinde biriken mutasyonlar ile açıklanmaktadır. Kabul gören Vogelstain'ın modelinde süreç hiperproliferatif epiteldeki APC inaktivasyonu ile başlamaktadır. Bunu takip eden en sık onkojenik mutasyon KRAS olarak tanımlanmıştır. Bu süreç tümör baskılayıcı gen olan TP53 inaktivasyonu ve kanser gelişimi ile sonlanabilmektedir (6).

Patogenezin aydınlatılması KRK'de tedavi seçeneklerine katkı sağlamıştır. Metastazik KRK tedavisinde klinik aktivitesi çalışmalarla kanıtlanmış üç önemli kemoterapötik ilaç (5-fluorourasil, irinotekan ve oksaliptin), bir anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF, bevasizumab) ve iki epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü (setuksimab, panitumumab) gösterilmiştir. RAS mutasyonu durumuna bakılarak EGFR veya VEGF inhibitörü seçilmesinin sağ kalıma katkıları gösterilmiştir (7).

Kolorektal kanserli hastalarda patogenezdaki en önemli onkogen ile yine önemli risk faktörleri olan tip 2 dm ve obezite arasındaki ilişkinin ortaya konması kanser patogenezi ve risk faktörleri ile ilgili yapılacak çalışmalara önemli veriler sunabilir. Ayrıca tedavi kararında önemli bir yere sahip olan RAS mutasyonunun hangi hastalarda yüksek olasılıklı pozitif çıkacağının bilinmesi hasta yaklaşımına katkı sağlayabilir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Kanser

Kanser hücrelerinin davranış biçimleri ve kompleks yapılarıyla oluşturdukları sistem, içinde mutasyon gelişiminin oldukça basit evrimsel süreçlerini barındırmaktadır. Çeşitli çevresel ve kalıtsal etkiler sonucunda farklı doku ve hücrelerde gelişebilen kanser, heterojen yapısı ile tek bir hastalıktan ziyade bir hastalık topluluğunu tanımlamaktadır (8, 9).

Global Kanser İstatistikleri 2020 verileri tüm dünyada yıl içinde 19 292 798 vakaya yeni tanı konduğunu, toplam 9 958 133 kişi kanser nedeniyle öldüğünü ortaya koymuştur (1, 2). *Lancet* Küresel Hastalık Yüğü verilerine göre, kanser nedenli ölümler kardiyovasküler sistem hastalıklarının ardından ikinci sırada yer almaktadır (10).

#### 4.1.1. Kolorektal Kanser

Gastrointestinal sistemin son segmentinden gelişen kanserlerdir. Çekumda çıkan kolon olarak başlar, abdomenin sağ tarafında yukarı doğru uzanır ve transvers kolonla devam eder. Çıkan ve transvers kolon sağ veya proksimal kolon olarak adlandırılır. Sonrasında inen kolon ve "S" şeklinde sigmoid kolon vardır. Bu kısım sol veya distal kolon olarak adlandırılır. Çıkışa 15 cm kala rektum başlar son 2-3 cm'de başlayan anüse kadar devam eder. Yaklaşık 150 cm'lik bu yapı sağ ve sol taraf olarak isimlendirilirken embriyolojik kökenler dikkate alınmıştır. Çekum, apendiks, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun ilk 2/3'ü midguttan köken alırken; transvers kolonun distal 1/3'ü, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum hidguttan köken alır. Kolorektumun farklı bölümlerinden gelişen kanserlerin moleküler, biyolojik, klinik bulguları ve hatta risk faktörleri farklılık gösterir. Sağ taraf KRK'lerinde sesil serrated adenom veya müsinöz adenokarsinom öne çıkarken, sol taraf tümörlerinde tübüler, villöz ve tipik adenokarsinom öne çıkar. Sol taraftaki polipoid morfoloji sıklığı kolonoskopi ile daha erken evrelerde tanı koyulmasını sağlamaktadır. Sağ taraf tümörleri düz (flat) morfolojide olduğu için daha zor tanı alırlar. Daha ileri evreli, daha büyük tümörler olma eğilimindedirler. Genellikle az diferansiye tümörlerdir. Genomik yapılarına bakıldığında sağ taraf KRK'lerde mikrosatellit instabilitesi daha yaygınken sol taraf KRK'lerde kromozomal intabilite daha sık saptanır. İki taraf arasında epidemiyolojik farklılıklar da vardır. Yaşlı, siyah veya kadın olmak kolon kanserinin proksimal yerleşimli olma sıklığını artırmaktadır (11, 12).

#### 4.1.1.1. Epidemiyoloji

Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 raporuna göre kolorektal kanser erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinin, kadınlarda meme ve tiroid kanserlerinin ardından gelerek her iki cinsiyette de 3. sıklıkta görülmektedir. 25 yaş üzeri kadınlarda tiroid kanserini geçerek 2. sıraya yükselmektedir. İnsidans 100.000 kişide erkekler için 20,3 iken kadınlarda 14,2'dir (13).

Amerikan Kanser Topluluğu (ACS) tarafından yayınlanan dünya verilerine bakıldığında da erkeklerde en sık 3. kanser, kadınlarda ise en sık 2. kanserdir. Tüm dünya için insidans 100.000 kişide erkekler için 23,4, kadınlar için 16,2 seviyesindedir. Erkeklerde insidansın en yüksek olduğu bölgeler 100.000'de 40 civarında oranıyla Avrupa'dadır (Macaristan, Slovenya, Hollanda ve Norveç). Afrika'da ise oranlar 7,7-16,7 arasında olup en düşük seviyeleri oluşturur. Bulgulara bakıldığında yüksek sosyoekonomik düzeye sahip gelişmiş ülkelerde insidansın fazlalığı dikkat çekmektedir. Bunun temel nedeni olarak diyet alışkanlıklarındaki değişim, obezitedeki artış ve yaşam tarzı değişiklikleri gösterilmektedir. Arnold ve arkadaşları bu trende göre ülkeleri sınıflara ayırmıştır: 1) Son yıllarda insidans ve mortalitenin arttığı ülkeler (Baltik ülkeleri, Rusya, Çin, Brezilya); 2) İnsidansın arttığı fakat mortalitenin düştüğü ülkeler (Kanada, Birleşik Krallık, Danimarka ve Singapur); 3) İnsidans ve mortalitenin azaldığı ülkeler (ABD, Japonya ve Fransa). ABD ve Japonya'da uzun yıllardır uygulanan geniş toplum taramaları sayesinde hastalar kanserleşme sürecinde erken yakalanabilmektedir. (1, 14). ABD için tarama verilerine bakıldığında 50 yaş üzerinde kolonoskopi sıklığı 2000 yılında %20 iken 2020 yılında %66'ya çıkmıştır. Bu belirgin bir artışın sonucunda tarihsel epidemiyolojik veriler tekrar şekillenmektedir (15).

#### 4.1.1.2. Etyopatogenez

KRK neredeyse daima mukozal bariyerde gelişen kanseröz olmayan bir polipten köken alır. Polipler 50 yaş üzerinde ortalama riske sahip kolonoskopi yapılmış kişilerde yaklaşık %30-50 oranında görülmektedir. Erkeklerde ve yaşlılarda prevalans artmaktadır. Fakat poliplerin çok az bir kısmından invaziv kanser gelişir. Villöz adenomların, malign hastalığa dönüşme riski tübüler adenomlara göre 3 kat fazladır. Ayrıca kanserleşme ihtimali polip boyutu ile orantılıdır. <1,5 cm'lik lezyonlarda malignite riski %2 iken, 1,5-2,5 cm lezyonlarda %2-10, >2,5 cm lezyonlarda %10 gibi bir sayıya çıkmaktadır. Kanserleşme süreci genellikle poliplerin boyutunun arttığı 10-20 yılda yavaş bir şekilde gelişir (11, 16).

Kanserleşme sürecinde farklı yollar ortaya konmuştur. Sporadik KKK vakalarının %60'ında Fearon ve Vogelstein tarafından önerilen, adenoma-karsinoma sekansı modeli mevcuttur. Adenoma gelişim sürecindeki "ilk vuruş" APC gen mutasyonu ile oluşmaktadır. Sürecin en erken olayı kabul edilmektedir. Mikrotübül demetlerini bağlayan ve hücre göçü adezyonunu kontrol eden bir proteini kodlar. Aynı zamanda Wnt/ $\beta$ -katenin düzeyini kontrol eder. KKK vakalarında %80'den fazla oranda APC mutasyonu saptanmıştır. Saptanmayanlarda %50 oranında  $\beta$ -katenin mutasyonu olduğu görülmüştür.

Bu aşamalardan sonra protoonkogen mutasyonları rol oynamaktadır. Kolorektal karsinomların %40'sinde K-RAS mutasyonu mevcuttur. Ras onkogenleri diğer kanser türlerinde de önemli bir role sahiptir. Tüm tümörlerin %30'unda RAS proteinleri mutant olarak bulunur (17, 18). Birçok çalışmada bu durum RAS'ın büyüme faktörlerince uyarılan mitogenezdeki rolüyle ilişkilendirilmiştir.

Mutasyonlar RAS genini etkilediğinde RAS üzerinde frenleyici fonksiyon gören GTPaz aktive edici proteinlere RAS yanıtı yavaşlar. Bu nedenle mutant RAS proteinleri GTP'ye bağlı uyarılmış formda kalmış olur. Sonuç olarak mitojenik sinyal yolağı patolojik aktif durumuyla kanserleşme sürecinde önemli bir neden olarak görülmektedir. RAS sinyal yolağının diğer üyelerinde (RAS/RAF/MAP kinaz) oluşan mutasyonlar da benzer sonuçlara neden olmaktadır. Yeni tedavi seçenekleri RAS/RAS üyelerinin direkt blokajı ve RAS yolağının aktivasyonunu engellemek için EGF reseptörlerinden gelen sinyallerin blokajı konularına odaklanmıştır (17, 19).

#### **4.1.1.3. Hücre İçi Sinyal İletim Mekanizmaları**

İnsan genom projesinde ortaya konan 32.000 civarında genin yaklaşık %20'si transmembran reseptörler, sinyal oluşturan enzimler ve G-protein alt ünitesi gibi sinyal iletim yollarının proteinlerini kodlamaktadır (20).

Onkogenlerin keşfi 1964-1980 yılları arasında gerçekleşmiştir. Öncelikle viral RAS ve RAF tanımlanmıştır. Kısa süre içinde bunların insan hücrelerindeki versiyonları keşfedilmiştir. KRAS4A, KRAS4B, HRAS ve NRAS tüm kanserlerinin üçte birinde mutant haldedir. Hala bilinen kanser sinyal yollarının köşetaşı RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolağıdır (21).

Reseptör tirozin kinazın (PTK) fizyolojik regülasyon mekanizmalarını anlamak onkojenik aktivasyondaki rolü nedeniyle kilit role sahiptir. Üst grubu olan tirozin kinazlar sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonu/aktivasyonunu sağlarlar. Membran ve sitoplazmik yerleşimli olarak iki ana gruba ayrılırlar. Membran yerleşimli olan RTK süperailesinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bunlar arasında efrin reseptörleri (EphA, EphB), büyüme faktörleri (EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF) ve insülin reseptörleri yer almaktadır. Aktivasyonlarının sonlandırılmasında fosfataz grubu proteinler sorumludur. Böylece fizyolojik süreçte sinyal iletimi kontrol altındadır. Fakat karsinogenez sürecinde sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi mevcuttur (20).

RAS sinyal iletim yolağı RTK ailesinden olan EGFR aktivasyonu ile başlatılmaktadır. Bu sinyal yolağı iki ayrı arayolu başlatmaktadır. Birisi RAS, RAF ve MAPK alt elemanlarına sahipken diğer yolda PI3K ve PDK1-AKT rol oynar (22).

#### **4.1.1.3.1. EGFR**

ERBB ailesine dahildir. HER1 (veya EGFR), HER2 (veya Erbb2), HER3 ve HER4 olmak üzere dört komponenti vardır. Hücre yüzeyinde bulunan EGFR PI3K/Akt ve RAS/Raf/MAPK gibi proliferatif ve anti-apoptotik sinyal yolaklarını aktive eder. Bu yolla büyüme sinyalleri çekirdeğe iletilmiş olur. Çekirdekte siklin D birikimi oluşarak CDK4 ve CDK6 gibi siklin bağımlı kinazlar aktive olmuş olur. Sonrasında retinoblastoma proteini fosforile olarak hücrede G1 fazında S fazına geçiş başta olmak üzere hücre siklusu progresyonu, diferansiyasyonu ve sağkalımı uyarılmış olur (22).

Kanser hücrelerinde EGFR yolağı aktivasyonu sonucunda kontrolsüz hücre proliferasyonu, apoptoz sürecinin inhibisyonu, invazyonun aktivasyonu, metastaz ve tümör vaskülarizasyonunda artış meydana gelir. EGFR mutasyonunun patogenezinde önemli yeri olan KRK vakalarında eşzamanlı olarak yaklaşık %30-40 KRAS, %5-10 BRAF ve %6-13 PI3K mutasyonu saptanmıştır (23).

Setuksimab ve panitumumab EGFR'ye bağlanarak inhibisyonuna neden olan monoklonal IgG1 antikorudur. Fakat yolağın daha aşağısında yer alan RAS mutasyonu varlığı anti-EGFR ilaç direncinde çok güçlü bir prediktördür. Setuksimab tedavisi alanlar üzerine yapılan çalışmalarda KRAS mutasyonu olanlarda tedaviye yanıt %2 civarında iken wild tiplerde %40'lardadır (24).

#### 4.1.1.3.2. RAS/RAF/MAPK

##### RAS

EGFR'den gelen sinyalin çekirdeğe iletiminde kilit role sahiptir. Hücre membranının iç yüzünde lokalize RAS ailesi HRAS (Harvey rat sarkoma), KRAS (Kirsten rat sarkoma) ve NRAS (Nöroblastom rat sarkoma) proteinlerini içerir. İnaktif durumda GDP (guanozin difosfat) ile bağlı iken reseptör ligandları ile etkileşimi sonucu fosforile olup GTP (guanozin trifosfat) bağlı durumda aktive olur. Aktive olan RAS; PI3K, RAF, A6, PLC $\epsilon$ , RalGEF, Tiam1 p190, PKC $\epsilon$  gibi çok sayıda alt yolağı aktifleştirir. Büyüme, hücre proliferasyonu, sağkalım, hücre mimarisi yeniden düzenlenmesi, adezyon, motilite ve farklılaşma gibi çok sayıda hücre fonksiyonu kontrol eder. Tüm kanserlerin yaklaşık %30'unda, KRK'lerin %40'unda KRAS mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyonların %85-90'ı ekzon 2'ye ait kodon 12 veya 13'te meydana gelir. Geri kalan mutasyonların çoğu kodon 61 (%5) ve 146 (%5)'dadır (17, 18).

Tedavi hedefi olarak belirlenirken, RAS onkoproteininin çok farklı yolda etkisinin olması hem avantaj hem dezavantaj oluşturmaktadır. Çok sayıda sinyal ve mediatörün varlığı neresinin asıl hedef olarak seçilmesi gerektiği sorusunu gündeme getirir. Bunun yanında kanser oluşumunda çok sayıda genin rolü bulunmaktadır. Tedavide tek bir geni hedeflemek başarı şansını düşürmektedir. Klinik olarak anlamlı sonuçlar alabilmek için çok genin aynı anda etkilenebiliyor olması gerekmektedir. Fakat kullanılan ilaçların yan etkileri düşünüldüğünde bunun için aynı anda çok sayıda ilaç kullanmak mümkün olamamaktadır. Sonuçta az sayıda ilaçla maksimum etkiye ihtiyaç vardır. Bu nedenle de proliferasyon, büyüme, tümöröenez, sağkalım ve anti apoptozda kritik role sahip bir hedef araştırılmıştır. Bu kriterlere uygun bulunan hedeflerden biri RAS sinyal yollarıdır (25).

##### RAF

A-Raf, B-Raf ve C-Raf (Raf-1) komponentlerinden oluşur. BRAF geni, MAPK yolağında etkin bir proteini kodlar. Etkisini RAS üzerinden gösterir. Hücre içi sinyal iletimi ve hücre bölünmesinde önemli role sahiptir. Mutasyonları sıklıkla ekzon 15 kodon 600 bölgesinde (>%95 V600E) ve ekzon 11'de gözlenir. KRK'de mutasyon sıklığı %11 civarındadır (26). Bu durum kötü prognoz göstergesi olup setuksimab ve panitumumab direncine neden olur. Etkisi KRAS üzerinden olsa da klinik olarak farklıdır. BRAF mutasyonu CpG adası metilatör fenotip

(CIMP) ve mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili iken KRAS mutasyonunda CIMP düşük olasılıkta olup genellikle mikrosatellit stabildir (27).

## **MEK**

Mitojen aktive protein kinaz/ERK kinaz (MEK1) aktivitesi RAF fosforilasyonu ile düzenlenir. BRAF, CRAF ve ARAF, MEK'i aktive eder. Aktive olan MEK1 ERK'e sinyali iletir.

RAS ve RAF'ın aksine MEK mutasyonu kanser genomunda nadiren saptanır. Aktivasyon mekanizmasına göre iki ana grup olarak sınıflandırılır. Birinci grup mutasyon, MEK üzerinde regülatör etkili olan heliks A'nın inhibisyon etkisini engeller. İkinci grup mutasyon, MEK homodimerizasyonunda değişime neden olur. MEK inhibitör tedavilerinin başarısı mutasyon tipine göre de değişmektedir (21).

## **ERK 1,2**

İnsanda ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz 1,2 (ERK 1,2) sekanslarının %84'ü tanımlanabilmiştir. ERK2 360 aminoasitten oluşurken ERK1 379 aminoasitten oluşur. Yapıları, fonksiyonları ve aktivasyon süreçleri benzerdir. MEK1 ve MEK2 ana düzenleyicileridir. Nükleusa geçerek ETs-1, cJun ve c-Myc gibi çok sayıda transkripsiyon faktörünü fosforile edebilirler. ERK'2 proliferasyonda pozitif etkili iken ERK1 çift yönlü çalışabilir (28).

Kanserlerde çok nadiren görülen bir mutasyondur. D321/E322 bölgesinde saptanan mutasyon nedeniyle ERK'in Dusp6 ilişkili defosforilasyonu bloke olur. Bu durum aktif ERK yarı ömrünü uzatır (21).

### **4.1.1.3.3. PI3K/AKT/mTOR**

## **PI3K**

Fosfoinozitidler 3'hidroksil grubunu fosforile ederler. Bu sayede fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP2), fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfta (PIP3) forma döndürülmüş olur. PIP3 protein kinaz B (PKB) olarak bilinen Akt'yi aktive eder. AKT hücre büyümesi, çoğalması, yaşamı üzerine kritik öneme sahiptir. Bad, prokaspaz 9 gibi proapoptotik faktörlerin fonksiyonunu ve fas-ligand (FasL) gibi diğer aproapoptotik faktörlerin transkripsiyonu inaktive eder. Ayrıca Akt/PKB

pozitif bir sağkalım faktörü olan Ikb kinazı aktive eder. KRK'larda %15-25'inde PI3K somatik mutasyonu olduğu saptanmıştır (29, 30).

## **PTEN**

PI3K/AKT sinyal yolağı üzerindeki negatif regülatör etkisi (defosforilasyon) ile tümör oluşumunu baskılar. Kromozom 10q23 üzerinde kodlanmıştır. Hem nükleer hem sitoplazmik yerleşim gösterir. Nükleer PTEN kromozom stabilitesi, DNA tamiri ve hücre regülasyonu açısından kilit rol oynamaktadır. Sitoplazmik PTEN ise glukoz, lipid ve mitokondri metabolizmasının regülasyonunda rol alır.

Hereditör polipozis sendromlarından olan Cowden sendromunun etyopatogenezinde germline PTEN (kromozom 10'da fosfataz ve tensin homolog delesyonu) mutasyonu önemli rol oynamaktadır. KRK'de de somatik PTEN mutasyonları %10-20 oranında saptanmıştır (31).

## **AKT**

Protein kinaz B (PKB) olarak da bilinen AKT bir serin/treonin kinazdır. Üç tipi vardır. Kansereleşme süreçlerinde suçlanan AKT1'dir. AKT2 insülin sinyal yolağında yer alır. AKT3'ün fonksiyonu henüz netleşmemiştir. AKT1, PI3K'yi etkileyerek PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağını regüle eder. Pek çok onkoprotein ve tümör supresör Akt yolağıyla etkileşim halindedir. Bu nedenle hücrelerin çoğalması, farklılaşması, apoptozun inhibisyonu ve aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi gibi pek çok alanda etkisi mevcuttur. Kanselerin yaklaşık %40'ında aktivitesinin arttığı bulunmuştur. Bu nedenle AKT inhibitörleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır (32).

## **mTOR**

Rapamisin'in mekanik hedefi (The mechanistic target of rapamycin, mTOR) PI3K'yi fosforile ederek aktiveleştiren bir serin/treonin kinazdır. mTOR 1,2,3 olarak gruplandırılır. Hücre proliferasyonu, sağkalım, otofaji, metabolizma ve immünite gibi farklı alanlarda görev alırlar. Yaşlanma, Alzheimer hastalığı, diabetes, obezite ve kanser gibi pek çok patofizyolojik süreçte önemli konumdadır. Doğal bir mTORC1 inhibitörü olan rapamisin farelerde ömrü uzatabilmektedir. Henüz netleşmemiş çeşitli yollarda görevi olan mTOR inhibitörleri kanser

tedavisi için araştırılmaktadır. Amaç kanser hücrelerinde ortaya çıkan abartılı PI3K sinyalini azaltmaktır (33).

#### **4.1.1.4. Risk Faktörleri**

##### **Aile Öyküsü**

Yapılan çalışmalarda KRK hastalarında %30'un üzerinde aile öyküsünün görülmüş olması bu durumu en önemli risk faktörlerinden biri haline getirmiştir. Birinci derece akrabalarda (ebeveynler, kardeşler veya çocuklar) KRK varlığı olmayanlara kıyasla riski 2-4 kat artırmaktadır. 50 yaşından önce tanı almış veya birden fazla sayıda tanıla akraba durumu, riski daha da artırmaktadır. Aynı zamanda ikinci ve üçüncü derece akrabalarda KRK olmasının da riski artırdığı saptanmıştır. (11)

##### **Hereditör Sendromlar**

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KRK hastalarının %5,2'inde yüksek riskli hereditör mutasyonlar saptanmıştır. Bu durum; Lynch sendromunu %3,1, Adenomatöz polipozisi %0,8, BRCA 1/2 mutasyonunu %1 ve diğerlerini (PALB2, CDKN21, TP53) %0,4 kapsamaktadır. Ayrıca %4,7'sinde orta dereceli risk artışı yapan hereditör gen mutasyonları (monoallelik MUTYH, APC1307K, CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, NBN) saptanmıştır (34).

##### **Lynch Sendromu**

KRK için en yaygın hereditör risk faktörüdür. Hastaların %3'ünde saptanmaktadır. Endometrium (%14-71), over (%3-22), ince barsak, mide (%13), üreter, mesane (%25) ve kadınlarda meme kanseri riskini de artırmaktadır. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM genlerinde oluşan mutasyon ile DNA hatalı eşleşme tamiri (MMR) bozulur ve ilişkili kanseröz süreçler başlar. Hastaların %80'ni yüksek riskli gen mutasyonu olan MLH1 veya 2'ye sahiptir. Bu durum 50 yaşına kadar %19-25, 70 yaşına kadar %40 KRK gelişmesine neden olur. Lynch sendromu bulunanların %8'inde KRK 50 yaş altında tanı alırken, tanı için medyan yaş 61'dir (34, 35).

## Polipozis Sendromları

Famlyal Adenomatöz Polipozis (FAP), Peutz-Jeghers Sendromu, Jüvenil Polipozis Sendromu ve Serrated Polipozis Sendromu bu gruba girmektedir.

İçlerinde en yaygın görülen FAP, tüm KKK hastalarının %1'ini oluşturmaktadır. Hayatın ikinci ve üçüncü dekadlarında yüzlerde kolorektal polip oluşmasıyla karakterizedir. Tipik olarak adenomatozis polipozis koli (APC) gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Her zaman aile öyküsü bulunması gerekmez. APC sıklıkla herediter olmakla birlikte %10-25 spontan ortaya çıkabilir (36, 37). Klinik şiddetli (klasik FAP) ya da hafif (attenüe FAP) olabilir. APC geni taşıyan bireylere 10-15 yaşından itibaren 1-2 yılda bir kolonoskopi, 25-30 yaşından itibaren de tümör yüküne göre her 6 ay-5 yılda bir üst gastrointestinal (gis) endoskopi ile tarama önerilmektedir. Kontrol kolonoskopisinde adenom saptanan hastalara kanser korumasında standart metot cerrahidir. İleorektal anastomoz ile kolektomi uygulanmış hastalarda 6-12 ayda bir defa rektoskopiye devam edilmelidir. Ayrıca bu hastalarda tiroid, hepatoblastoma açısından karaciğer taraması önerilmektedir (11, 38-40).

Bu gruba dahil bir diğer hastalık STK11 germline mutasyonu ile ortaya çıkan otozomal dominant karakterli Peutz-Jeghers Sendromu'dur. Gastrointestinal traktustaki poliplere, ağız ve perianal bölgedeki mukokutanöz pigmentasyon eşlik eder. Polipler sıklıkla ince ve kalın barsakta görülürken daha nadir olarak mide ve bronkus, safra kesesi, nazal pasaj, üriner yol gibi ekstraintestinal bölgelerde de saptanabilmektedir. Poliplerin histolojisi kistik glandlar ve dallanan düz kas demetleriyle karakterizedir. Poliplerin malignite potansiyeli bilinmemektedir. Polipektominin kanser gelişimi riskini azalttığı gösterilememiştir. Fakat ince barsak poliplerinin eksize edilmesi invajinasyon ve obstrüksiyonu azaltmaktadır. Pek çok çalışmada STK11 ilişkili polipozis durumunda gastrointestinal, meme, jinekolojik ve pankreas kanseri sıklığının arttığı gösterilmiştir (38).

## BRCA-1 ve BRCA-2

50 yaşından küçük KKK hastalarında %1 oranında saptanır. Aynı zamanda meme, over, prostat ve pankreas kanseri risk artışına neden olur. Veriler tam olarak net olmamakla birlikte yakın zamanlı çalışmalarda BRCA-1 mutasyonu taşıyan bireylerde %50 KKK risk artışı saptanmıştır.(11).

## **Kan Grubu**

İnsanlardaki kan grubu sistemi 20. yüzyıl başında keşfedilmiştir. Eritrosit yüzeyinde bulunan antijenik yapıya göre oluşturulmuş hücre kimliğidir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda 0 kan grubu popülasyonda kanser oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Tanımlanmasından 50 yıl sonra ilk defa pankreas kanserinde, 0 kan grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (%21-47 risk azalır) (41). Gözlemsel çalışmalarda, A kan grubu bireylerde mide kanserinin daha sık olduğu saptanmasının ardından yapılan kontrollü çalışmalarda; *Helicobacter pylori* enfeksiyonu (%42 artış) ve mide kanseri (%34 artış) sıklığında istatistiksel anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca 0 kan grubunda mide kanseri riski azalmıştır (42). ABO ile kanser ilişkisi hücre yüzey antijenlerindeki değişim sonucu hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimindeki değişime başlanmıştır.

İki farklı gastrointestinal sistem kanserinde ABO ile ilişki saptanması nedeniyle KRK üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Fakat 0 kan grubu için de A kan grubu içinde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Ayrıca KRK vakalarının neredeyse yarısında saptanan KRAS mutasyonunun ABO kan grubu ile ilişkisi de bulunamamıştır (43, 44).

## **Hastalık Öyküsü**

Genç yaşta tanı almış hastalarda sonrasında tekrar kanser geliyecekse bu büyük olasılıkla kolon veya rektumdan kaynaklanacaktır. Fakat sadece hastaların %2'sinde ikinci primer KRK gelişmektedir. Özellikle büyük, çok sayıda adenomatöz polip öyküsü KRK riskini arttırmaktadır (45).

## **Kronik İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH)**

İBH tanılı hastalarda KRK gelişim riski genel popülasyona göre iki kat fazladır. Hastalığın tutulum miktarı, süresi ve şiddetine göre risk daha da artmaktadır. Fakat kullanılan ilaçlarla inflamasyonun kontrol altında tutulması ve tarama takiplerinde premalign lezyonların erken saptanması sayesinde bu durum giderek azalmaktadır. Anti-inflamatuar tedavinin İBH ilişkili KRK riskini azalttığı net olmamakla birlikte yakın zamanlı iki meta analizde ülseratif kolitli hastalarda riskin %33-50 azaldığı gösterilmiştir. İBH tanılı KRK vakaları, İBH tanısı olmayan KRK

vakalarından 15 yaş daha gençtir. Tanı yaşı ve evresi randomize edildiğinde bile mevcut kanserlerinden ölüm riskleri %70 daha fazladır (46).

### Diabetes Mellitus

Dünyadaki yaklaşık 400 milyon diabet hastası olup bunların %85-95'i tip 2'dir. Pek çok meta analizde tip 2 DM hastalarında KRK, karaciğer, pankreas, endometrium, meme ve mesane kanseri riskinin arttığı prostat kanserinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun yakın ilişkili risk faktörlerinden (fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi, bel çevresi) bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, daha düşük kan glukoz seviyelerinde kullanılmasından bağımsız olarak metforminin KRK insidansını azalttığını iddia etse de bu durum net olarak ortaya konamamıştır. Diğer nedenlere bağlı ölümler dışlandığında DM tanısı kanser mortalitesini artırmamaktadır (5, 47).

### İlaç Kullanım Öyküsü

#### Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Uzun süre düzenli aspirin ve NSAİİ kullanımının KRK riskini azalttığına dair yayınlar vardır. Bu katkı özellikle 70 yaşından küçük ve obez olmayanlarda ön plana çıkmaktadır. Ayrıca aspirin kullanan hastalarda gelişen KRK daha az agresif seyretmekte, daha iyi sağkalımla sonuçlanmaktadır. Fakat gastrointestinal kanama gibi yan etkiler nedeniyle genel popülasyonda kanserden korunma endikasyonu ile kullanımları önerilmemektedir (48).

### Hormonlar

Endojen ve ekzojen steroid hormonların KRK gelişimi üzerindeki etkisi, yapılan çalışmalarda çıkan farklı sonuçlar nedeniyle belirsizdir. Bazı çalışmalar postmenapozal endojen östrojen seviyelerinin yüksek olmasının KRK riskini azalttığını ortaya koyarken başka çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir. Östrojen progesteron kombine hormon replasman tedavileri için yapılan çalışmalarda KRK riski ile ilişki saptanmamıştır (49, 50).

## Değiştirilebilir Risk Faktörleri

### Fiziksel İnaktivite

Yapılan çalışmalarda fiziksel aktif insanlarda kolon kanseri riskinin %25 daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum hem sağ hem sol kolon kanseri için geçerliken rektum kanseri için geçerli değildir. Gençliğinden beri aktif olan insanlarda risk daha da azalmaktadır. Benzer şekilde çok sedanter yaşam daha az sedanter yaşama göre %25-50 kolon kanseri riskini artırmaktadır. Fakat sedanter yaşayan insanların daha sonra aktif yaşama geçmesi riski azaltır. KRK tanısı almadan önce aktif olmanın mortaliteye olumlu katkısı da mevcuttur (51-53).

### Obezite

Artmış vücut ağırlığının fiziksel aktif kişilerde bile KRK riskini arttırdığı saptanmıştır. Normal beden kitle indeksine sahip bireylerle kıyaslandığında obez erkeklerde kolon kanseri riski %50, rektum kanseri riski %25 artmaktadır. Kadınlarda ise kolon kanseri için %10 artış saptanmıştır. Rektum kanseri için kadın cinsiyette obezite risk artışına neden olmamaktadır. Abdominal yağlanma KRK riski açısından total vücut ağırlığından daha önemlidir. Normal aralıkta olsa bile vücut ağırlığı ile erken gelişimli (50 yaşından önce) KRK risk artışının korele olduğu gösterilmiştir (54-56).

### Diyet

Dünya çapında KRK insidansının bölgesel farklılıklar göstermesi; ekonomik gelişmeler, batılalaşma, diyet alışkanlıklarındaki değişimler ile artan insidans sayıları ve ABD'ye göç eden toplulukların insidanslarında hızlı değişimler diyetin KRK üzerindeki etkileri açısından yeni çalışmaların yapılmasını gerekli kılmıştır.

Yakın zamanlı çalışmalarda günlük 10 g etanol tüketiminin %7, günlük 100 g kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin %12 oranında KRK riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. İşlenmiş etlerdeki N-nitrozo bileşikler, heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar kanserojen etkilidir (57, 58). Yüksek lifli gıda tüketimi ise riskte azalma sağlamaktadır. Bunun nedeni olarak, gaita transit zamanındaki kısalma ve oluşan fekal kitle sayesinde kanserojen ile kolonik epitel temasındaki azalma gösterilmektedir. Ayrıca zararlı sindirim ürünlerini

(sekonder safra asitleri gibi) bağlaması da bir diğer mekanizma olabilir. Süt ve süt ürünlerinin de koruyucu etkisi mevcuttur. Bu etkinin yoğun kalsiyum içeriği sayesinde olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum serbest yağ asitleri ve safra asitlerini bağlayarak karsinogenik etkileri sınırlamaktadır. Ayrıca diyet paterni de önemlidir. Akdeniz tipi beslenme KRK riskini azaltırken batı tipi beslenme riski artırmaktadır (57-60).

#### Sigara

KRK'de sigaranın insidans ve mortalite üzerine olumsuz etkileri prospektif çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hayatının bir evresinde sigara kullanmış bireylerde %12, aktif sigara içicilerinde %50 risk artışı saptamıştır. Pasif sigara maruziyeti de KRK riski ile ilişkili bulunmuştur. Sigaranın özellikle serrated polip gelişimi ve mikrosatellit instabilitesindeki güçlü etkisi ön plana çıkmaktadır (3, 61, 62).

#### Alkol

Alkol maruziyeti %13 KRK risk artışına neden olmaktadır. Risk düzeyi ile kullanım miktarı arasında korelasyon mevcuttur. Günde iki bardağa kadar %8, üç ve daha fazla bardakta %25 artmış risk bulunmuştur. Risk artışı erkeklerde daha belirgindir. Bu durum alkol metabolizmasındaki hormon ilişkili farklara bağlanmıştır (63).

#### 4.1.1.5. Tarama

Kolorektal kanserde tipik olarak prekanseröz polipten invaziv kansere ve ileri seviye hastalığa geçişin yavaş olması koruma ve erken tanı için büyük bir fırsat yaratmaktadır. Tarama ile erken tanı alan hastalardaki erken evre hastalık tedavisinin başarı şansı çok yüksektir (11).

Amerikan Kanser Derneği KRK taraması kılavuzu, ortalama riske sahip bireylerde tarama başlangıç yaşını 45 olarak belirlemiştir. Bu tarama yüksek sensitiviteye sahip gaita incelemeleri veya yapısal değerlendirme yöntemleri ile yapılabilir. Sağlıklı ve yaşam beklentisi 10 yılın üzerindeki bireylerde tarama 75 yaşına kadar rutin şekilde devam etmelidir. 76-85 yaş arası için hastanın görüşü alınarak, yaşam beklentisi, sağlık durumu ve önceki tarama öyküsü göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Ayrıca yüksek riske sahip olan; geçirilmiş KRK, riskli polip varlığı, ailede KRK öyküsü, İBH durumu, herediter kolorektal kanser sendromu şüphesi

ya da varlığı, daha önceki kanser öyküsü sonucu abdomen pelvis bölgesine radyasyon alınmış olunması gibi durumlar için genel toplum önerilerinden daha sık tarama gerekmektedir (64, 65).

Tarama için 6 farklı yöntem kullanılmaktadır.

### **Gaita Temelli Testler**

Fekal immünokimyasal test (FIT); kolorektal polip veya kanserlerin daha büyük vasküler yapıya sahip olması ve bu yapıların gaita pasajı sırasında kolayca hasar görecektir fragilitede olması fikrine dayanır. Hasarlı vaküler yapılar sıklıkla kanamakla birlikte nadiren çıplak gözle görülebilir. Test bunu immünokimyasal olarak saptar. Kişilerin bunu evde kendi başlarına yapabiliyor oluşu avantajlarından biridir. Ayrıca gaitada gizli kan (GGK) testinden farklı olarak test öncesinde ilaç veya diyet kısıtlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Yıllık uygulanması önerilmektedir. KRK saptanma duyarlılığı %80, özgüllüğü %96'dır (66).

Gaitada gizli kan testi (GGK); kimyasal reaksiyon ile gaitadaki okkült kanı saptar. FIT'ten farklı olarak kanın kaynağı hakkında bilgi vermez (mide kaynaklı olan kanamada da pozitif sonuç verir.). Kişiler kendi evinde uygulayabilir fakat birden fazla gaita örneği ile teyide ihtiyaç vardır. Tarama yöntemi olarak tercih edilecekse yüksek duyarlı versiyonunun seçilmesi ve yıllık uygulanması önerilmektedir. Test öncesi 7 gün NSAİİ, 3-7 gün 250 mg'ı aşan C vitamini içeren takviye veya meyve, 3 gün kırmızı et tüketilmemelidir. KRK saptanma duyarlılığı %70, özgüllüğü %92'dir (67).

Fekal DNA testi (FIT-DNA); kanser/polip hücrelerinde veya okkült kanda mutant DNA bölgesinin saptanmasına dayanır. Testi kişiler kendi evinde uygulayabilir. Her 3 yılda bir uygulanması önerilmektedir. Test önce ilaç veya diyet kısıtlamasına gerek duyulmamaktadır. KRK saptanma duyarlılığı %92, özgüllüğü %89'dur (68).

### **Yapısal Değerlendirme Testleri**

Kolonoskopi; iyi bir barsak temizliğinin ardından kolonoskop ile çekum dahil bakiyi kapsamaktadır. Şüpheli görünen odaklardan biyopsi alınabilme avantajı vardır. Her 10 yılda bir yapılması önerilmektedir. KRK saptanma duyarlılığı %95, özgüllüğü %86'dır (69).

Bilgisayarlı tomografi kolonografi (sanal kolonoskopi); kolon ve rektumun 3 boyutlu görüntülerinde anormal alanların saptanması esasına dayanır. Uygulama sırasında sedasyona ihtiyaç duyulmaması, skopi gibi enstrüman kullanılmaması ve hızlı olması avantajıdır. Kolonoskopi yapılmasını istemeyen hastalar için kullanışlıdır. Kolonoskopi ile aynı şekilde işlem öncesinde barsak temizliği uygulamaları yapılmalıdır. Ayrıca kollabe barsaklarda görüntülemenin değerinin azaldığı, işlem sırasında barsaklara hava verildiği ve çekimde radyasyon maruziyeti olduğu unutulmamalıdır. Her 5 yılda bir yapılması önerilmektedir. KRK saptanma duyarlılığı %84, özgüllüğü %88'dir (70).

Fleksibl sigmoidoskopi; kolonoskopiye göre ince ve esnek bir skopi türüdür. Barsağın anal çıkımdan itibaren 60 cm'lik bölümüne bakılabilir. Proksimal kısımları görülemez. Bu yüzden tarama yöntemi olarak yaygın kullanılmamaktadır. Tercih edilecekse her 5 yılda bir yapılması önerilmektedir. Görüntülenen kısım için kolonoskopi ile benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Tarama yöntemleri arasında bazı farklılıklar olmasına rağmen önemli olan seçilen yöntemden ziyade hastaların taranıyor olmasıdır. KRK konusunda görece yakın duyarlılık ve özgüllük olmasına rağmen adenomların saptanmasında yapısal görüntülemeler ön plana çıkmaktadır. Diğer herhangi bir yöntemde anormal sonuç alınması durumunda taramalara kolonoskopi ile devam edilmelidir (71).

#### **4.1.1.6. Klinik Özellikler**

Semptomlar tümörün bulunduğu yere göre değişiklik göstermektedir. Sağ kolon gelişimli kitlelerde gaita o bölgeden geçerken henüz nispeten sıvı olduğu için obstrüktif semptomlara veya barsak alışlanlıklarında değişikliklere neden olmaz. Sinsi ilerlediği için büyük boyutlara ulaşabilirler. Ülserleşerek okkült kanamalara neden olurlar. Genellikle hastaların semptomları demir eksikliği anemisinden kaynaklanır. Sol kolon yerleşimli tümörlerde ise transvers kolondan geçmiş olan gaitanın şekil almış olması nedeniyle obstrüktif semptomlar görülebilir. Bunlar abdominal kramplarla seyredebileceği gibi nadiren perforasyona dahi sebep olabilir. Rektosigmoidde ortaya çıkan kanserlerde hematokezya, tenesmus ve gaitada şekil değişikliği görülebilmektedir. Sağa kıyasla erken semptom verdiği için anemi tablosu daha nadir gözlenir (72).

#### 4.1.1.7. Evreleme

Kanser evrelemesinde amaç hastalığın yaygınlığının ortaya konması ve buna uygun olarak tedavi planının çizilmesi, prognozun belirlenmesidir. Tümör evrelemesinde en sık kullanılan sistem Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından ortaya koyulmuştur. Sistem tümör boyutu ve tümör yayılımı (T), bölgesel lenf nodlarına tümör metastazı olup olmaması (N), uzak metastaz varlığı ya da yokluğu (M) olmak üzere üç faktörden oluşur. TNM sistemi olarak adlandırılan bu sistemin son versiyonu 2017 yılında yayınlanmış 8. baskısıdır (73).

**Tablo 4.1.** Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi

|                           | Açıklaması                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer Tümör (T)          |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tx                        | Primer tümör değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                        |
| T0                        | Primer tümör izlenmedi                                                                                                                                                                                                                 |
| Tis                       | Karsinoma insitu (intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)                                                                                                                          |
| T1                        | Submukoza invazyonu yapmış                                                                                                                                                                                                             |
| T2                        | Muskularis propriya invazyonu yapmış                                                                                                                                                                                                   |
| T3                        | Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapmış                                                                                                                                                          |
| T4                        | Tümör visseral periton, komşu organ ve yapılara yapışık veya invazyon yapmış                                                                                                                                                           |
| T4a                       | Tümör visseral periton invazyonu yapmış (makroskopik perforasyon ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)                                                                                                                     |
| T4b                       | Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze etmiş                                                                                                                                                                |
| Bölgesel Lenf Nodları (N) |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nx                        | Değerlendirilemedi                                                                                                                                                                                                                     |
| N0                        | Lenf nodu metastazı yok                                                                                                                                                                                                                |
| N1                        | 1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi bir sayıda tümör depoziti var                                                                                                             |
| N1a                       | 1 bölgesel lenf nodu pozitif                                                                                                                                                                                                           |
| N1b                       | 2-3 lenf nodu pozitif                                                                                                                                                                                                                  |
| N1c                       | Pozitif lenf nodu yok, ancak aşağıdaki alanlarda tümör depoziti var <ul style="list-style-type: none"><li>• Subseroza</li><li>• Mezenter</li><li>• Veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular</li></ul> |
| N2                        | ≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var                                                                                                                                                                                                 |
| N2a                       | 4-6 lenf nodu pozitif                                                                                                                                                                                                                  |
| N2b                       | 7 ve üzeri lenf nodu pozitif                                                                                                                                                                                                           |
| Uzak Metastaz (M)         |                                                                                                                                                                                                                                        |
| M0                        | Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok                                                                                                                                                                                           |
| M1                        | Bir veya daha fazla bölge, organ veya peritonda metastaz varlığı                                                                                                                                                                       |
| M1a                       | Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge / organda metastaz                                                                                                                                                                            |
| M1b                       | Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge / organda metastaz                                                                                                                                                            |
| M1c                       | Tek başına veya uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı                                                                                                                                                                    |

#### 4.1.1.8. Tedavi

KRK tedavisinde -özellikle de ileri evre hastalıkta- son yıllarda hızlı gelişmeler olmuştur. Giderek tümörün moleküler özelliklerine, lokalizasyonuna ve hasta karakteristiğine özel tedavilerin önemi ön plana çıkmaktadır (74).

Tedavi yönetimi multidisipliner yapılmalıdır. Rezektabl kanserlere blok halinde rezeksiyon ve uygun lenfadenektomi ile cerrahi prosedür önerilmektedir. Patolojik uygun değerlendirmenin yapılabilmesi için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır. Evre 3 ve yüksek riskli uygun evre 2 KRK'lerde adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Rezektabl evre 4 ve kitlesel nodal hastalıkta kolektomi öncesinde neoadjuvan sistemik tedavi uygulanabilir.

Karaciğer ya da akciğere olan metastazik hastalıkta eğer primer odaklara R0 rezeksiyon ya da ablasyon yapılabiliyorsa cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Senkron veya metakron rezektabl metastazik hastalıkta 6 aylık perioperatif sistemik tedavi verilmelidir. Hasta uygulanan kemoterapiye yanıt verirse rezektabl duruma gelebilir. Sistemik tedavide fluorourasil (5-FU), oksaliplatin ve/veya irinotekan içeren rejimlerin yanında son yıllarda immünoterapi ve hedefe yönelik tedavinin önemi hızla artmaktadır (75).

Evre 2 hastalık yüksek ve düşük nüks ihtimaline göre iki gruba ayrılmaktadır. Lenf nodu örneklerinin 12'den az olması, kötü diferansiye tümör, vasküler, lenfatik ya da vasküler invazyon olması, obstrüksiyon, perforasyon veya T4 hastalık olması özelliklerinden birinin varlığı hastaları yüksek riskli gruba sokar. Adjuvan tedavi kemoterapi (5-FU ve oksaliplatin kombinasyonu) alabilecek perfomansı olan her yüksek riskli evre 2 ve evre 3 hastalıkta mümkün olan en hızlı şekilde (cerrahiden 3-8 hafta sonra) tedaviye başlanmalı, 6-12 aya kadar verilmelidir (76).

Hastaların %20'sinde tanı zamanında, %50'sinde hastalığın seyri sırasında metastaz saptanır. 30 yıldan fazla süredir 5-FU metastazik KRK (mKRK) tedavisinde köşe taşı tedavi konumundadır (77). Tek ajan olarak kullanımı tam kür şansını evre 2 hastalıkta %5, evre 3 hastalıkta %10 artırmaktadır. Irinotekan ve oksaliplatin mKRK tedavisine 1990'larda dahil olmuştur. Kombinasyon tedavileri ile tedaviye yanıt %50 artmış, progresyonsuz sağkalım 7-9 ayı, total sağkalım 20 ayı geçmiştir (78).

KRK için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylı tedaviler fluorourasil, kapesitabin, irinotekan, oksaliptatin, setuksimab ve bevasizumabtır. Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology, ESMO) kılavuzlarında mKRK tanısı koyulan her hastada RAS mutasyonunu kontrolü yapılması önerilir. Test EGFR hedefli monoklonal antikor tedavisi (setuksimab, panitumumab) öncesi yapılmış olmalıdır. Numune olarak primer tümör ya da metastazik kitle kullanılabilir. RAS analizi en azından KRAS ekson 2,3,4 (kodon 12,13,59,61,117, 146) ve NRAS ekson 2,3,4 (kodon 12,13,59,61,117) incelemesini içermelidir. Prognostik değerlendirme için BRAF mutasyonu da RAS mutasyon analizi yanında çalışılabilir (78).

Birinci basamak tedavide FOLFOX, FOLFİRİ, CAPEOX, 5-FU/Lökovorin + Kapesitabin, FOLFOXİRİ kemoterapi rejimleri kullanılır. KRAS yabani tip hastalarda setuksimab ya da panitumumab, mutant hastalarda bevasizumab mevcut tedavilere eklenebilir (79-85).

### **Bevasizumab**

Vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF), endotel hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve sağkalımını uyaran proanjiyojenik büyüme faktörüdür. Bu nedenle de kansere karşı savaşta önemli bir hedef haline gelmiştir (24).

Bevasizumab, anti-VEGF monoklonal IgG1 antikorudur. İleri evre KRK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli kanser ve metastazik meme kanseri tedavilerinde kemoterapi kombinasyonu ile kullanımı onaylanmıştır. İleri evre glioblastoma multiformenin ikinci basamak tedavisinde tek başına kullanılabilir. Diğer solid tümörlerde potansiyel yararları araştırılmaktadır.

KRK tedavisinde 5 mg/kg dozunda 2 haftada bir kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak maksimum tolere edilebilir dozu 20 mg/kg'dır. Bu seviyede hastaların %25'inde baş ağrısı, bulantı, kusma gibi grade 3-4 toksisiteler görülür (86). Ayrıca hipertansiyon, kanama, tümör progresyonu, proteinüri gibi yan etkileri bildirilmiştir (87).

Kanser hücreleri yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğu için oksijen ve nutrisyonel talepleri artmıştır. Karşılanamayan talep nedeniyle oluşan hipoksik ortam anjiyogenezis

faktörlerini aktive eder. Hipoksi ile indüklenabilir faktörler (HIF) VEGF genine bağlanarak VEGF protein transkripsiyonunu başlatırlar. Sirkülasyona geçen bu proteinler VEGF reseptör 1, 2 ve bunların koreseptörü nörofilin (NRP) 1, 2 ile yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu sayede anjiyogenezis gelişiminde kritik olan endotel hücrelerinin proliferasyonu sağlanmış olur. Bevasizumab dolaşımdaki VEGF proteinlerine bağlanarak etkisini gösterir. Bu sayede tümör dokularının vasküler gelişimini azaltarak kanser hücrelerine kan sunumunu sınırlandırmış olur (88).

Çoklu tedavi almış metastazik KRK hastalarında bevasizumab ve kemoterapi kombinasyonları ile sadece kemoterapi karşılaştırıldığında total sağkalım açısından, primer tümörün rezeke edildiği grupta 20.7 aydan 29.8 aya; primer tümörün rezeke edilmediği grupta 13.4 aydan 20 aya uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (89-91).

#### **Setuksimab ve Panitumumab**

Kolorektal kanserde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) genellikle fazla aktif haldedir. Setuksimab ve panitumumab EGFR'nin hücre dışı parçasına bağlanan kimerik (insan/fare) monoklonal IgG1 antikordur. Reseptöre bağlandıklarında reseptör ilişkili kinazın fosforilasyonunu ve aktivasyonunu engelleyerek RAS-MAPK, PI3K-Akt sinyal yolları bloke edilmiş olur. Böylece kanser hücresinde gen transkripsiyonu, hücre siklusu, hücre çoğalması, vaskülarizasyon, migrasyon ve invazyon engellenir. Preklinik çalışmalarda geleneksel sitotoksik ilaçlarla kombine edildiklerinde de tek başlarına kullanıldığında da antikanser aktiviteleri olduğu gösterilmiştir (92).

Yabani tip RAS durumunda EGFR inhibitörlerinin sağkalıma olan katkıları kanıtlanmıştır. Fakat KRAS veya NRAS mutasyonu olan hastalarda sağkalım avantajları bulunmamaktadır. Çünkü mutant RAS geni EGFR'den bağımsız olarak mitojen aktive protein kinaz yolağını (MAPK) aktive etmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi kanser hücresinin RAS durumu analizi yapılmakta, bu analizin sonucuna göre tedavi kararı verilmektedir (93). Ayrıca EGFR inhibitörlerinin sol taraf KRK'lerde daha etkin olduğu gösterilmiştir. Sağ taraf tümörlerinde bevasizumab etkinliği üstünlük sağlamaktadır (75, 94).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Tasarım

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'na sunularak 14 Kasım 2019 tarihli toplantı ve İ5-177-19 numaralı karar ile araştırma onayı alınmıştır ve onay Ek-1'de sunulmuştur.

### 5.2. Olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2010 başından 2020 yılı sonuna kadar kolorektal kanser tanısı ile izlenen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 1061 hasta tarandı. 422 hastanın ilgili verilerine ulaşıldı. Olguların dosyaları, kemoterapi reçeteleri, demografik bilgileri, boy ve vücut ağırlıkları, ras/braf mutasyonu durumları, mikrosatellit stabiliteleri, ek hastalıkları, tanı anındaki yaşları, birinci derece akrabalarda kanser tanısı olup olmadığı, kan grupları, sigara kullanımları ve miktarları, diabetes mellitus tanısı olanların oral antidiabetik ya da insülin kullanımları, tümör lokalizasyonları, tanı anındaki evreleri, metastaz yerleri, gradeleri, differansiasyonları, çıkarılan ve pozitif saptanan lenf nodları, lenfovaküler ve perinöral invazyon durumları, cerrahi sınır pozitiflikleri , ilk başvuruda LDL, ürik asit, kreatinin, açlık plazma glukozu, HbA1c, Cea ve Ca 19-9 düzeyleri değerlendirildi. Patoloji ve radyoloji raporları incelendi. Çalışma için gerekli veriler kayıt altına alındı.

### 5.3. Beden Kitle İndeksi

Kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplanmıştır. Hastalar değerlendirilirken dünya sağlık örgütü tarafından kabul edilen, zayıf ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ), fazla kilolu ( $25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) ve obez ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sınıflama grupları kullanılmıştır.

### 5.4. Vücut Yüzey Alanı

Hesaplamalar dubois formülüne göre yapılmıştır. Santimetre cinsinden boy üssü 0,725 ile kilogram cinsinden vücut ağırlığı üssü 0,425 ve 0,007184 sabit çarpanı çarpılarak elde edilmiştir.

## 5.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyrekler arası aralık (IQR)), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact Test) uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



## 6. BULGULAR

Araştırma kapsamında kolorektal kanser tanısı alan toplam 422 hasta incelendi. İncelenen hastaların; tanı yaşı ortalaması 58.5 olup %68'i 65 yaşın altındaydı. Erkek cinsiyet %61.6 ile daha baskındı. Ortalama beden kitle indeksi 25.1 olarak gözlendi. Sigara kullananların oranı %41.5, birinci derece akrabalarında kanser tanısı olanlar %24.6'ydı. Komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon %33.6 ile en sık gözlenirken ikinci sırada %22 ile diabetes mellitus görüldü. %46.0'ında (n=194) RAS mutasyonu saptanırken geriye kalan %54.0'ında (n=228) mutasyon saptanmadı. Bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 6.1**'de sunulmuştur.

Kolorektal kanser tanısı konan hastalardan **RAS mutasyonu olan ve olmayanlar arasında tanı yaşı, tanı yaşı grubu, hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ )**. RAS mutasyonu saptanan hastaların tanı yaşı saptanmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Aynı zamanda RAS mutasyonu saptanan hastalar arasında 65 yaş ve üzerinde olanların yüzdesi ile hipertansiyonu olanların yüzdesi RAS mutasyonu saptanmayanlardan anlamlı olarak yüksek iken DM'u olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 6.1**).

Diğer taraftan RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), BKİ düzeyi, vücut yüzey alanı (VYA), sigara kullanma durumu, sigara kullananların kullanım miktarı, aile öyküsü durumu, kronik hastalıklardan hiperlipidemi ve kronik böbrek hastalığı bulunma durumu ile DM'u olanların oral anti-diyabetik kullanma durumu ve insülin kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.1**).

**Tablo 6.1.** RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

|                                                                  | Toplam (n=422)   | RAS Mutasyonu    |                  | p                         |
|------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------|
|                                                                  |                  | Var (n=194)      | Yok (n=228)      |                           |
| <b>Tanı Yaşı (yıl),</b> medyan (IQR)                             | 58.5 (51-67)     | 61 (52-68)       | 58 (49.0-65.8)   | <b>0.031<sup>a*</sup></b> |
| <b>Tanı Yaşı Grubu, n (%)</b>                                    |                  |                  |                  |                           |
| <64 yaş                                                          | 290 (68.7)       | 123 (63.4)       | 167 (73.2)       | <b>0.030<sup>b*</sup></b> |
| ≥65 yaş                                                          | 132 (31.3)       | 71 (36.6)        | 61 (26.8)        |                           |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                                           |                  |                  |                  |                           |
| Erkek                                                            | 260 (61.6)       | 114 (58.8)       | 146 (64.0)       | 0.267 <sup>b</sup>        |
| Kadın                                                            | 162 (38.4)       | 80 (41.2)        | 72 (36.0)        |                           |
| <b>Boy Uzunluğu (cm),</b> medyan (IQR)                           | 167 (160-173)    | 166 (158-173)    | 168 (161-174)    | 0.066 <sup>a</sup>        |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg),</b> medyan (IQR)                         | 70 (60-80)       | 69 (60.0-78.2)   | 70 (61-82)       | 0.295 <sup>a</sup>        |
| <b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>),</b> medyan (IQR)                      | 25.3 (22.2-28.7) | 25.2 (22.5-28.3) | 25.4 (22.1-29.1) | 0.992 <sup>a</sup>        |
| <b>BKİ Düzeyi, n (%)</b>                                         |                  |                  |                  |                           |
| Zayıf (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )                                 | 27 (6.4)         | 13 (6.7)         | 14 (6.1)         | 0.988 <sup>b</sup>        |
| Normal (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )                            | 176 (41.7)       | 82 (42.3)        | 94 (41.2)        |                           |
| Fazla kilolu (25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup> )                      | 137 (32.5)       | 62 (32.0)        | 75 (32.9)        |                           |
| Obez (≥30 kg/m <sup>2</sup> )                                    | 82 (19.4)        | 37 (19.1)        | 45 (19.7)        |                           |
| <b>VYA (m<sup>2</sup>),</b> medyan (IQR)                         | 1.79 (1.64-1.92) | 1.77 (1.63-1.90) | 1.80 (1.65-1.94) | 0.190 <sup>a</sup>        |
| <b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>                                   | 175 (41.5)       | 72 (37.1)        | 103 (45.2)       | 0.094 <sup>b</sup>        |
| <b>Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl) (n=175),</b> medyan (IQR) | 25 (15-40)       | 30 (15-40)       | 25 (15-36)       | 0.204 <sup>a</sup>        |
| <b>Aile Öyküsü, n (%)</b>                                        | 104 (24.6)       | 54 (27.8)        | 50 (21.9)        | 0.161 <sup>b</sup>        |
| <b>Kronik Hastalık Durumu, n (%)</b>                             |                  |                  |                  |                           |
| Hipertansiyon                                                    | 142 (33.6)       | 77 (39.7)        | 65 (28.5)        | <b>0.015<sup>b*</sup></b> |
| Hiperlipidemi                                                    | 22 (5.2)         | 8 (4.1)          | 14 (6.1)         | 0.353 <sup>b</sup>        |
| Kronik böbrek hastalığı                                          | 23 (5.59)        | 12 (6.2)         | 11 (4.8)         | 0.539 <sup>b</sup>        |
| Diabetes Mellitus                                                | 93 (22.0)        | 33 (17.0)        | 60 (26.3)        | <b>0.022<sup>b*</sup></b> |
| Oral anti-diyabetik kullanımı                                    | 68 (73.1)        | 21 (63.6)        | 47 (78.3)        | 0.126 <sup>b</sup>        |
| İnsülin kullanımı                                                | 16 (17.2)        | 5 (15.2)         | 11 (18.3)        | 0.697 <sup>b</sup>        |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyrekler arası aralık; BKİ: Beden kütle indeksi; VYA: Vücut yüzey alanı; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Pearson Ki-Kare Testi; \*p<0.05

Kolorektal kanser tanılı hastalardan RAS mutasyonu olan ve olmayanlar arasında kan grubunun dağılımı **Tablo 6.2'**de sunulmuştur.

Hastalardan RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayanlar arasında kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaz (p=0.102) iken, tek tek her bir kan grubunun diğer kan grupları ile arasında anlamlı farkın olup olmadığı değerlendirildiğinde; **RAS mutasyonuna göre B kan grubuna sahip olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.021)**. RAS mutasyonu saptanan hastalar içinde B kan grubuna sahip olanların yüzdesi RAS mutasyonu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında A kan grubu, O kan grubu ve AB kan grubuna sahip olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.640; p=0.114; p=0.817) (**Tablo 6.2**).

Ayrıca RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında Rh grubu ile Kan-Rh grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.793$ ;  $p=0.275$ ) (**Tablo 6.2**).

**Tablo 6.2.** RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında kan grubunun dağılımı

|                        | RAS Mutasyonu |             | $p^a$         |
|------------------------|---------------|-------------|---------------|
|                        | Var (n=126)   | Yok (n=140) |               |
|                        | n (%)         | n (%)       |               |
| <b>Kan Grubu</b>       |               |             | 0.102         |
| A grubu                | 54 (42.9)     | 64 (45.7)   | 0.640         |
| B grubu                | 31 (24.6)     | 19 (13.6)   | <b>0.021*</b> |
| 0 grubu                | 32 (25.4)     | 48 (34.3)   | 0.114         |
| AB grubu               | 9 (7.1)       | 9 (6.4)     | 0.817         |
| <b>Rh Grubu</b>        |               |             | 0.793         |
| Rh (+)                 | 112 (88.9)    | 123 (87.9)  |               |
| Rh (-)                 | 14 (11.1)     | 17 (12.1)   |               |
| <b>Kan ve Rh Grubu</b> |               |             | 0.275         |
| A rh (+)               | 48 (38.1)     | 53 (37.9)   |               |
| A rh (-)               | 6 (4.8)       | 11 (7.9)    |               |
| B rh (+)               | 26 (20.6)     | 17 (12.1)   |               |
| B rh (-)               | 5 (4.0)       | 2 (1.4)     |               |
| 0 rh (+)               | 29 (23.0)     | 45 (32.1)   |               |
| 0 rh (-)               | 3 (2.4)       | 3 (2.1)     |               |
| AB rh (+)              | 9 (7.1)       | 8 (5.7)     |               |
| AB rh (-)              | 0             | 1 (0.7)     |               |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi; \* $p<0.05$

Kolorektal kanser tanısı alan hastalardan RAS mutasyonu olan ve olmayanlar arasında tanı, tümör lokalizasyonu ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı **Tablo 6.3**'te sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında tanı türü, kanser tarafı, cerrahi operasyon uygulanma durumu, grade, diferansiyasyon ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.3**).

**Tablo 6.3.** RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında tanı, tümör lokalizasyonu ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı

|                                           | Toplam<br>n (%) | RAS Mutasyonu |              | p <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------|-----------------|---------------|--------------|----------------|
|                                           |                 | Var<br>n (%)  | Yok<br>n (%) |                |
| <b>Tanı</b>                               | (n=422)         | (n=194)       | (n=228)      |                |
| Kolon kanseri                             | 262 (62.1)      | 121 (62.4)    | 141 (61.8)   | 0.911          |
| Rektum kanseri                            | 160 (37.9)      | 73 (37.6)     | 87 (38.2)    |                |
| <b>Tümör Lokalizasyonu</b>                | (n=422)         | (n=194)       | (n=228)      |                |
| Sağ                                       | 92 (21.8)       | 49 (25.3)     | 43 (18.9)    | 0.113          |
| Sol                                       | 330 (78.2)      | 145 (74.7)    | 185 (81.1)   |                |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulanma Durumu</b> | (n=422)         | (n=194)       | (n=228)      |                |
| Uygulanmış                                | 307 (72.7)      | 137 (70.6)    | 170 (74.6)   | 0.365          |
| Uygulanmamış                              | 115 (27.3)      | 57 (29.4)     | 58 (25.4)    |                |
| <b>Grade</b>                              | (n=158)         | (n=72)        | (n=86)       |                |
| I                                         | 2 (1.3)         | 1 (1.4)       | 1 (1.2)      | 0.874          |
| II                                        | 130 (82.39)     | 58 (80.6)     | 72 (83.7)    |                |
| III                                       | 26 (16.5)       | 13 (18.1)     | 13 (15.1)    |                |
| <b>Diferansiyasyon</b>                    | (n=65)          | (n=28)        | (n=37)       |                |
| Az                                        | 27 (41.5)       | 10 (35.7)     | 17 (45.9)    | 0.461          |
| İyi                                       | 12 (18.5)       | 7 (25.0)      | 5 (13.5)     |                |
| Orta                                      | 26 (40.0)       | 11 (39.3)     | 15 (40.5)    |                |
| <b>Evre (n=417)</b>                       | (n=417)         | (n=193)       | (n=224)      |                |
| I                                         | 2 (0.5)         | 0             | 2 (0.9)      | 0.214          |
| II                                        | 20 (4.8)        | 11 (5.7)      | 9 (4.0)      |                |
| III                                       | 66 (15.8)       | 25 (13.0)     | 41 (18.3)    |                |
| IV                                        | 329 (78.9)      | 157 (81.3)    | 172 (76.8)   |                |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

İncelenen kolorektal tanılı hastalardan RAS mutasyonu olan ve olmayanlar arasında organ tutulumu ile mikrosatellit stabilite/instabilitesinin (MSS) dağılımı **Tablo 6.4**'te sunulmuştur.

**RAS mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında akciğer tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.011).** RAS mutasyonu saptanan hastalar arasında akciğer tutulumu olanların yüzdesi RAS mutasyonu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 6.4**).

Diğer taraftan RAS mutasyonu saptanma durumları arasında karaciğer, periton, kemik ve over tutulumları ile MSS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 6.4**).

**Tablo 6.4.** RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında organ tutulumu ile mikrosatellit stabilite/instabilitesinin dağılımı

|                          | RAS Mutasyonu        |                      | p                         |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
|                          | Var (n=194)<br>n (%) | Yok (n=228)<br>n (%) |                           |
| <b>Organ Tutulumları</b> |                      |                      |                           |
| Karaciğer                | 120 (61.9)           | 137 (60.1)           | 0.711 <sup>a</sup>        |
| Akciğer                  | 49 (25.3)            | 35 (15.4)            | <b>0.011<sup>a*</sup></b> |
| Periton                  | 20 (10.3)            | 30 (13.2)            | 0.367 <sup>a</sup>        |
| Kemik                    | 5 (2.6)              | 5 (2.2)              | 1.000 <sup>b</sup>        |
| Over                     | 6 (3.1)              | 7 (3.1)              | 0.989 <sup>a</sup>        |
| <b>MSS</b>               | 50 (25.8)            | 43 (18.9)            | 0.088 <sup>a</sup>        |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; MSS: Mikrosatellit stabilitesi/instabilitesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi; <sup>b</sup>Fisher'in Kesin Testi

İncelenen hastalardan RAS mutasyonu olan ve olmayanlar arasında pozitif lenf nodu/çıkarılan lenf nodu oranının, lenfovasküler invazyonun ve perinöral invazyon ile cerrahi sınır pozitifliğinin ve müsinöz farklılaşma durumunun dağılımı **Tablo 6.5**'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastalardan RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayanlar arasında pozitif lenf nodu/çıkarılan lenf nodu oranı ile lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, cerrahi sınır pozitifliği ve müsinöz farklılaşma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.5**).

**Tablo 6.5.** RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında pozitif lenf nodu/çıkarılan lenf nodu oranının, lenfovasküler invazyonun ve perinöral invazyon ile cerrahi sınır pozitifliğinin ve müsinöz farklılaşma durumunun dağılımı

|                                          | RAS Mutasyonu |                  |     |                  | p                  |
|------------------------------------------|---------------|------------------|-----|------------------|--------------------|
|                                          | n             | Var              | n   | Yok              |                    |
| <b>(+) LN/Çıkarılan LN, medyan (IQR)</b> | 79            | 0.16 (0.09-0.36) | 108 | 0.23 (0.88-0.47) | 0.145 <sup>a</sup> |
| <b>Lenfovasküler İnvazyon, n (%)</b>     | 86            | 66 (76.7)        | 95  | 69 (72.6)        | 0.526 <sup>b</sup> |
| <b>Perinöral İnvazyon, n (%)</b>         | 67            | 42 (62.7)        | 55  | 34 (61.8)        | 0.922 <sup>b</sup> |
| <b>Cerrahi Sınır Pozitifliği, n (%)</b>  | 122           | 8 (6.6)          | 146 | 16 (11.0)        | 0.209 <sup>b</sup> |
| <b>Müsinöz, n (%)</b>                    | 194           | 31 (16.0)        | 228 | 41 (18.0)        | 0.586 <sup>b</sup> |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyrekler arası aralık; LN: Lenf nodu; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Pearson Ki-Kare Testi

RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 6.6**'da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilenlerden RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayanlar arasında CEA değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.043$ ). **RAS mutasyonu saptanan hastaların CEA değeri saptanmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 6.6).**

Diğer taraftan RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayanlar arasında LDL, ürik asit, kreatinin, açlık plazma glukozu, HbA1c ve CA 19-9 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.6**). Fakat CA 19-9 düzeylerinin RAS mutasyonu olanlarda daha yüksek olduğu görüldü.

**Tablo 6.6.** RAS mutasyonu olan ve olmayan kolorektal kanser tanılı hastalar arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

|           | RAS Mutasyonu |                   |     |                  | p <sup>a</sup> |
|-----------|---------------|-------------------|-----|------------------|----------------|
|           | Var           |                   | Yok |                  |                |
|           | n             | medyan (IQR)      | n   | medyan (IQR)     |                |
| LDL       | 155           | 116 (97-148)      | 190 | 118 (96.8-144.0) | 0.920          |
| Ürik asit | 194           | 4.8 (4.2-5.6)     | 228 | 4.8 (3.9-5.7)    | 0.531          |
| Kreatinin | 194           | 0.76 (0.64-0.90)  | 228 | 0.76 (0.65-0.88) | 0.987          |
| APG       | 194           | 101 (92.0-116.2)  | 228 | 99 (89.0-117.8)  | 0.602          |
| HbA1c     | 33            | 6.7 (5.6-7.6)     | 64  | 6.9 (5.8-8.4)    | 0.472          |
| CEA       | 194           | 15.5 (3.9-103.5)  | 228 | 10.3 (2.0-97.9)  | <b>0.043*</b>  |
| CA 19-9   | 194           | 27.4 (10.1-244.8) | 228 | 26.3 (9.2-148.0) | 0.205          |

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyrekler arası aralık; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi

İncelenen tüm kolorektal kanser tanılı hastalardan obez olan ve olmayanlar arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı **Tablo 6.7**'de sunulmuştur.

Hastaların obezite durumları arasında DM varlığı ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.040$ ;  $p=0.044$ ). Obez olan hastalar içinde DM tanısı olanların yüzdesi obez olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca evre arttıkça obez olanların yüzdesi artıyordu (**Tablo 6.7**).

Diğer taraftan hastaların obezite durumları arasında tümör lokalizasyonu ve cerrahi operasyon uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.7**).

**Tablo 6.7.** Obez olan ve olmayan hastalar arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı

|                                      | Obezite Durumu |             | p                         |
|--------------------------------------|----------------|-------------|---------------------------|
|                                      | Var (n=82)     | Yok (n=340) |                           |
|                                      | n (%)          | n (%)       |                           |
| <b>DM Varlığı</b>                    | 25 (30.5)      | 68 (20.0)   | <b>0.040<sup>a*</sup></b> |
| <b>Tümör Lokalizasyonu</b>           |                |             |                           |
| Sağ                                  | 15 (18.3)      | 77 (22.6)   | 0.391 <sup>a</sup>        |
| Sol                                  | 67 (81.7)      | 263 (77.4)  |                           |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulanması</b> | 62 (75.6)      | 245 (72.1)  | 0.517 <sup>a</sup>        |
| <b>Evre (n=417)</b>                  | (n=81)         | (n=336)     |                           |
| I                                    | 1 (1.2)        | 1 (0.3)     | <b>0.044<sup>a*</sup></b> |
| II                                   | 5 (6.2)        | 15 (4.5)    |                           |
| III                                  | 20 (24.7)      | 46 (13.7)   |                           |
| IV                                   | 55 (67.9)      | 274 (81.5)  |                           |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda, obezite durumları arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı sırasıyla **Tablo 6.8'**de ve **Tablo 6.9'**da sunulmuştur.

RAS mutasyonu saptanan hastaların obezite durumları arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.8**).

**Tablo 6.8.** RAS mutasyonu saptanan hastalardan obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı

| RAS Mutasyonu (+)                    | Obezite Durumu |             | p                  |
|--------------------------------------|----------------|-------------|--------------------|
|                                      | Var (n=37)     | Yok (n=157) |                    |
|                                      | n (%)          | n (%)       |                    |
| <b>DM Varlığı</b>                    | 7 (18.9)       | 26 (16.6)   | 0.731 <sup>a</sup> |
| <b>Tümör Lokalizasyonu</b>           |                |             |                    |
| Sağ                                  | 8 (21.6)       | 41 (26.1)   | 0.571 <sup>a</sup> |
| Sol                                  | 29 (78.4)      | 116 (73.9)  |                    |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulanması</b> | 26 (70.3)      | 111 (70.7)  | 0.959 <sup>a</sup> |
| <b>Evre (n=417)</b>                  | (n=37)         | (n=156)     |                    |
| II                                   | 3 (8.1)        | 8 (5.1)     | 0.600 <sup>a</sup> |
| III                                  | 6 (16.2)       | 19 (12.2)   |                    |
| IV                                   | 28 (75.7)      | 129 (82.7)  |                    |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

RAS mutasyonu saptanmayanlarda ise; obezite durumları arasında DM varlığı ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.020$ ;  $p=0.039$ ). RAS mutasyonu saptanmayan obez olan hastalar içinde DM tanısı olanların yüzdesi obez olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca RAS mutasyonu saptanmayanlarda evre arttıkça obez olanların yüzdesi artıyordu (**Tablo 6.9**).

Diğer taraftan RAS mutasyonu saptanmayan hastaların obezite durumları arasında tümör lokalizasyonu ve cerrahi operasyon uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.9**).

**Tablo 6.9.** RAS mutasyonu saptanmayan hastalardan obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı

| RAS Mutasyonu (-)                    | Obezite Durumu |             | p                         |
|--------------------------------------|----------------|-------------|---------------------------|
|                                      | Var (n=45)     | Yok (n=183) |                           |
|                                      | n (%)          | n (%)       |                           |
| <b>DM Varlığı</b>                    | 18 (40.0)      | 42 (23.0)   | <b>0.020<sup>a*</sup></b> |
| <b>Taraf</b>                         |                |             |                           |
| Sağ                                  | 7 (15.6)       | 36 (19.7)   | 0.527 <sup>a</sup>        |
| Sol                                  | 38 (84.4)      | 147 (80.3)  |                           |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulanması</b> | 36 (80.0)      | 134 (73.2)  | 0.350 <sup>a</sup>        |
| <b>Evre (n=417)</b>                  | (n=44)         | (n=180)     |                           |
| I                                    | 1 (2.3)        | 1 (0.6)     | <b>0.039<sup>a*</sup></b> |
| II                                   | 2 (4.5)        | 7 (3.9)     |                           |
| III                                  | 14 (31.8)      | 27 (15.0)   |                           |
| IV                                   | 27 (61.4)      | 145 (80.5)  |                           |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

Ayrıca fazla kilolu ya da obez olan ve olmayan hastalar arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı **Tablo 6.10**'de sunulmuştur.

İncelenen hastalardan fazla kilolu ya da obez (yani BKİ değeri  $25.0 \text{ kg/m}^2$  ve daha yüksek) olanlar içinde DM'ü olanların yüzdesi zayıf ya da normal kilolu olanlardan anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.040$ ) (**Tablo 6.10**).

**Fazla kilolu ya da obez olan hastalar içinde tümör lokalizasyonu sağ tarafta olanların yüzdesi zayıf ya da normal kilolu olanlardan anlamlı olarak düşüktü ( $p=0.039$ ) (Tablo 6.10).**

Diğer taraftan fazla kilolu ya da obez olan hastalarla zayıf ya da normal kilolu olanlar arasında cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.10**).

**Tablo 6.10.** Fazla kilolu ya da obez olan ve olmayan hastalar arasında DM varlığı, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evrenin dağılımı

|                                     | Fazla Kilolu/Obez    |                      | p                         |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
|                                     | Var (n=219)<br>n (%) | Yok (n=203)<br>n (%) |                           |
| <b>DM Varlığı</b>                   | 57 (26.0)            | 36 (17.7)            | <b>0.040<sup>a*</sup></b> |
| <b>Tümör Lokalizasyonu</b>          |                      |                      |                           |
| Sağ                                 | 39 (17.8)            | 53 (26.1)            | <b>0.039<sup>a*</sup></b> |
| Sol                                 | 180 (82.2)           | 150 (73.9)           |                           |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulaması</b> | 158 (72.1)           | 149 (73.4)           | 0.773 <sup>a</sup>        |
| <b>Evre (n=417)</b>                 | (n=215)              | (n=202)              |                           |
| I                                   | 2 (0.9)              | 0                    | 0.428 <sup>a</sup>        |
| II                                  | 11 (5.1)             | 9 (4.5)              |                           |
| III                                 | 37 (17.2)            | 29 (14.4)            |                           |
| IV                                  | 165 (76.8)           | 164 (81.2)           |                           |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi; \* $p<0.05$

RAS mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalardan fazla kilolu ya da obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı **Tablo 6.11**'te ve **Tablo 6.12**'te sunulmuştur.

Hem RAS mutasyonu saptanan hem de saptanmayan hastalarda fazla kilolu ya da obez olanlar ile zayıf ya da normal kilolu olanlar arasında DM durumu, tümör lokalizasyonu, cerrahi operasyon uygulanma durumu ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.11-12**).

**Tablo 6.11.** RAS mutasyonu saptanan hastalardan fazla kilolu ya da obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı

| RAS Mutasyonu (+)                   | Fazla Kilolu/Obez   |                     | p                  |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|                                     | Var (n=99)<br>n (%) | Yok (n=95)<br>n (%) |                    |
| <b>DM Varlığı</b>                   | 21 (21.2)           | 12 (12.6)           | 0.112 <sup>a</sup> |
| <b>Tümör Lokalizasyonu</b>          |                     |                     |                    |
| Sağ                                 | 21 (21.2)           | 28 (29.5)           | 0.186 <sup>a</sup> |
| Sol                                 | 78 (78.8)           | 67 (70.5)           |                    |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulaması</b> | 71 (71.7)           | 66 (69.5)           | 0.732 <sup>a</sup> |
| <b>Evre (n=193)</b>                 | (n=98)              | (n=95)              |                    |
| II                                  | 7 (7.1)             | 4 (4.2)             | 0.664 <sup>a</sup> |
| III                                 | 12 (12.2)           | 13 (13.7)           |                    |
| IV                                  | 79 (80.7)           | 78 (82.1)           |                    |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

**Tablo 6.12.** RAS mutasyonu saptanmayan hastalardan fazla kilolu ya da obez olan ve olmayanlar arasında tanı, kanser tarafı ve cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı

| RAS Mutasyonu (-)                   | Fazla Kilolu/Obez |             | p                  |
|-------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|
|                                     | Var (n=120)       | Yok (n=108) |                    |
|                                     | n (%)             | n (%)       |                    |
| <b>DM Varlığı</b>                   | 36 (30.0)         | 24 (22.2)   | 0.183 <sup>a</sup> |
| <b>Taraf</b>                        |                   |             |                    |
| Sağ                                 | 18 (15.0)         | 25 (23.1)   | 0.116 <sup>a</sup> |
| Sol                                 | 102 (85.0)        | 83 (76.9)   |                    |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulaması</b> | 87 (72.5)         | 83 (76.9)   | 0.451 <sup>a</sup> |
| <b>Evre (n=417)</b>                 | (n=117)           | (n=107)     |                    |
| I                                   | 2 (1.7)           | 0           | 0.302 <sup>a</sup> |
| II                                  | 4 (3.4)           | 5 (4.7)     |                    |
| III                                 | 25 (21.4)         | 16 (15.0)   |                    |
| IV                                  | 86 (73.5)         | 86 (80.3)   |                    |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

Tümör lokalizasyonuna göre cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı **Tablo 6.13'**de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen tüm hastaların tümör lokalizasyonuna göre cerrahi operasyon uygulanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.108) (**Tablo 6.13**).

Ayrıca hem RAS mutasyonu saptananların hem de saptanmayanların tümör lokalizasyonları arasında cerrahi operasyon uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.385; p=0.126) (**Tablo 6.13**).

**Tablo 6.13.** Tümör lokalizasyonuna göre cerrahi operasyon uygulanma durumunun dağılımı

|                                     | Tümör Lokalizasyonu |           |     |            | p <sup>a</sup> |
|-------------------------------------|---------------------|-----------|-----|------------|----------------|
|                                     | Sağ                 |           | Sol |            |                |
|                                     | n                   | n (%)     | n   | n (%)      |                |
| <b>Cerrahi Operasyon Uygulaması</b> |                     |           |     |            |                |
| RAS Mutasyonu (+)                   | 49                  | 37 (75.5) | 145 | 100 (69.0) | 0.385          |
| RAS Mutasyonu (-)                   | 43                  | 36 (83.7) | 185 | 134 (72.4) | 0.126          |
| Toplam                              | 93                  | 73 (79.3) | 330 | 234 (70.9) | 0.108          |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi

Tümör lokalizasyonuna göre çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu / çıkarılan lenf nodu oranının dağılımı **Tablo 6.14'**de sunulmuştur.

İncelenen tüm hastaların tümör lokalizasyonları arasında çıkarılan lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.025$ ). **Sağ tarafta lokalize olan kolorektal kanserli hastalardan çıkarılan lenf nodu sayısı sol taraftan anlamlı olarak yüksekti.** RAS mutasyon durumlarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; RAS mutasyonu saptanmayan hastaların tümör lokalizasyonları arasında çıkarılan lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p=0.041$ ), RAS mutasyonu saptanan hastalarda anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.332$ ) (**Tablo 6.14**).

Pozitif lenf nodu / çıkarılan lenf nodu oranı açısından değerlendirildiğinde; hem tüm hastalarda, hem RAS mutasyonu saptananlarda hem de saptanmayanlarda; tümör lokalizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.14**).

**Tablo 6.14.** Tümör lokalizasyonuna göre çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu / çıkarılan lenf nodu oranının dağılımı

|                              | Tümör Lokalizasyonu |                  |     |                  | p <sup>a</sup> |
|------------------------------|---------------------|------------------|-----|------------------|----------------|
|                              | Sağ                 |                  | Sol |                  |                |
|                              | n                   | medyan (IQR)     | n   | medyan (IQR)     |                |
| <b>Çıkarılan LN Sayısı</b>   |                     |                  |     |                  |                |
| RAS Mutasyonu (+)            | 28                  | 23.5 (15.0-29.8) | 51  | 19 (14-26)       | 0.332          |
| RAS Mutasyonu (-)            | 25                  | 21 (13.0-43.5)   | 83  | 18 (12-26)       | <b>0.041*</b>  |
| Toplam                       | 53                  | 22 (14-35)       | 134 | 18 (13-26)       | <b>0.025*</b>  |
| <b>(+) LN / Çıkarılan LN</b> |                     |                  |     |                  |                |
| RAS Mutasyonu (+)            | 28                  | 0.16 (0.08-0.43) | 51  | 0.15 (0.10-0.33) | 0.959          |
| RAS Mutasyonu (-)            | 25                  | 0.20 (0.06-0.41) | 83  | 0.25 (0.12-0.50) | 0.192          |
| Toplam                       | 53                  | 0.18 (0.07-0.41) | 134 | 0.22 (0.10-0.42) | 0.265          |

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyrekler arası aralık; LN: Lenf nodu; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi

Araştırma kapsamında incelenen 422 hastanın 415'inin KRAS mutasyonu hakkında verisi mevcut olup bu 415 hastanın 177'sinde (%42.7) KRAS mutasyonu saptanırken, incelenen 422 hastanın 175'inde NRAS mutasyonu hakkında veri mevcut olup bu 175 hastanın 16'sında (%9.1) NRAS mutasyonu saptanmıştı (**Tablo 4.15**).

İncelenenlerden NRAS mutasyonu hakkında verisi mevcut olan 175 hastanın %58.3'ünde (n=102) KRAS ve NRAS mutasyonları negatif iken 32.6'sında (n=57) KRAS mutasyonu pozitif iken NRAS mutasyonu negatif, %7.4'ünde (n=13) KRAS mutasyonu negatif iken NRAS mutasyonu pozitif ve son olarak %1.7'sinde (n=3) KRAS ve NRAS mutasyonları pozitif idi. Son

tahlilde incelenen 175 hastanın %58.3'ünün KRAS ve NRAS mutasyonları negatif iken geriye kalan %41.7'sinin (n=73) KRAS ve/veya NRAS mutasyonları pozitif idi (**Tablo 4.15**).

**Tablo 6.15.** Hastaların NRAS ve KRAS mutasyon durumları

|                                             | n (%)      |
|---------------------------------------------|------------|
| <b>KRAS Mutasyonu (n=415)</b>               |            |
| Pozitif                                     | 177 (42.7) |
| Negatif                                     | 238 (56.4) |
| <b>NRAS Mutasyonu (n=175)</b>               |            |
| Pozitif                                     | 16 (9.1)   |
| Negatif                                     | 159 (90.9) |
| <b>NRAS Mutasyonuna göre Grup-1 (n=175)</b> |            |
| KRAS (+); NRAS (+)                          | 3 (1.7)    |
| KRAS (+); NRAS (-)                          | 57 (32.6)  |
| KRAS (-); NRAS (+)                          | 13 (7.4)   |
| KRAS (-); NRAS (-)                          | 102 (58.3) |
| <b>NRAS Mutasyonuna göre Grup-2 (n=175)</b> |            |
| KRAS (-); NRAS (-)                          | 102 (58.3) |
| KRAS veya NRAS (+)                          | 73 (41.7)  |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

İncelenenlerden NRAS mutasyonu hakkında verisi olan 175 hasta içinde KRAS ve NRAS mutasyonları negatif olanlarla KRAS ve/veya NRAS mutasyonu pozitif olanlar arasında kronik hastalık durumunun dağılımı **Tablo 4.16'**da sunulmuştur.

İncelenen 175 hastadan KRAS ve NRAS mutasyonu negatif olanların %30.4'ünde hipertansiyon mevcut iken KRAS ve/veya NRAS mutasyonu pozitif olanların %45.2'sinde mevcut idi. **NRAS mutasyonu hakkında verisi bulunan hastalarda; KRAS ve/veya NRAS mutasyonu pozitif olanlar içinde hipertansiyon tanısı olanların yüzdesi KRAS ve NRAS mutasyonu negatif olanlardan anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.045$ ) (Tablo 4.16).**

Diğer taraftan NRAS mutasyonu hakkında verisi bulunan hastalardan KRAS ve NRAS mutasyonu negatif olanlarla KRAS ve/veya NRAS mutasyonu pozitif olanlar arasında hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı ve diabetes mellitus hastalıklarının bulunma durumu ile diabetes mellitus hastalığı bulunanlar içinde oral anti-diabetik ve insülin kullanma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.16**).

**Tablo 6.16.** NRAS ve KRAS mutasyonu negatif olanlarla herhangi biri veya her ikisi pozitif olanlar arasında kronik hastalık durumunun dağılımı

|                                      | Toplam (n=175) | KRAS (-) ve NRAS (-)<br>(n=102) | KRAS ve/veya<br>NRAS (+) (n=73) | p                         |
|--------------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Kronik Hastalık Durumu, n (%)</b> |                |                                 |                                 |                           |
| Hipertansiyon                        | 64 (36.6)      | 31 (30.4)                       | 33 (45.2)                       | <b>0.045<sup>a*</sup></b> |
| Hiperlipidemi                        | 9 (5.1)        | 4 (3.9)                         | 5 (6.8)                         | 0.483 <sup>b</sup>        |
| Kronik böbrek hastalığı              | 10 (5.7)       | 5 (4.9)                         | 5 (6.8)                         | 0.743 <sup>b</sup>        |
| Diabetes Mellitus                    | 37 (21.1)      | 24 (23.5)                       | 13 (17.8)                       | 0.361 <sup>a</sup>        |
| Oral anti-diabetik kullanımı         | 27 (73.0)      | 19 (79.2)                       | 8 (61.5)                        | 0.275 <sup>b</sup>        |
| İnsülin kullanımı                    | 7 (18.9)       | 4 (16.7)                        | 3 (23.1)                        | 0.678 <sup>b</sup>        |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; <sup>a</sup>Pearson Ki-Kare Testi; <sup>b</sup>Fisher'in Kesin Testi; \*p<0.05

Araştırmaya dahil edilen 422 hastanın 125'ine (%29.6) BRAF çalışılmıştı. BRAF çalışılan 125 hastanın %8.0'ında (n=10) BRAF pozitif saptandı.

## 7. TARTIŞMA

Kolorektal kanser tüm dünyada en yaygın görülen kanser türlerindendir. Pek çok kanser türüne kıyasla patogenezi daha iyi aydınlatılmış olup RAS mutasyonlarının kanserleşme sürecinde kilit rol oynadığı saptanmıştır. EGFR sinyal yolağının önemli bir tedavi hedefi haline gelmesiyle de RAS mutasyonları üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızlı bir şekilde artmıştır. Bunun yanında obezite ve diabetes mellitus da kolorektal kanser gelişiminde önemli risk faktörleri arasındadır. Son dekadlarda dünya genelinde prevelanslarının artış trendinde oluşu, ilişkili oldukları hastalıklar üzerine çalışmaların sayısını da artırmaktadır. Bu çalışmada da RAS mutasyonları ile obezite, diabetes mellitus arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla değerlendirilen 422 kolorektal kanser tanılı hastaların temel dağılımları incelendiğinde daha büyük çalışmalarla benzer sonuçlar görülmüştür. Costigan ve arkadaşları tarafından yapılan 5961 kişilik bir çalışmada RAS mutasyonu oranı %46 olarak bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda da RAS mutant hastaların oranı, literatür ile paralel olarak, %46'dır. Kasi ve arkadaşlarının 3381 kişilik çalışmasında KRK içinde sağ kolon kanserinin oranı %21.4 olarak saptanmıştır (96). Bu çalışmada da benzer şekilde %21.8 oranında sağ kolon tümörü vardır. Brandstedt ve arkadaşlarının 27514 kişilik kohort çalışmasına dahil ettiği hastaların medyan beden kitle indeksi 26.3'tür (97). Bizim hasta grubumuzun medyan BKİ değeri 25.3'tür. Bu veriler çalışmamıza konu olan hasta popülasyonu dağılımının dengeli olduğunu düşündürmektedir.

Kanser hücreleri çevresel şartlardan etkilenen bir habitat içinde büyür ve yayılır. Hormonlardan, büyüme faktörlerinden, parakrin sinyallerden normal bir insan hücresine benzer şekilde etkilenir. Bu nedenle 1970'lerde DM ve obezite ile kanser ilişkisi üzerine araştırmalar başlamıştır. Kanserogenez sürecinde interlökin, sitokin artışı, hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) artışına bağlı tümör hücresinde büyüme etkisi oluşur. Ayrıca obezitenin östrojen, leptin, rezistin, adiponektin üzerine etkileri de süreçte suçlanmaktadır (98). Kanser gelişim sürecinde önemli bir konumda olan RAS mutasyonu bu risk faktörlerinin ilişkisinin araştırılması önemlidir.

Çalışmamızda beden kitle indeksi ile RAS ilişkisi iki farklı şekilde araştırılmıştır. Birincisi, medyan değerler arasındaki fark olup RAS mutasyonunun olmadığı grupta 25,4; mutant grupta 25.2 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır. İkincisi ise; zayıf (<18.5

kg/m<sup>2</sup>), normal (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), fazla kilolu (25-29.9 kg/m<sup>2</sup>), obez (>30 kg/m<sup>2</sup>) gruplamasıyla karşılaştırmadır. RAS mutasyonu olan ve olmayan grupta oransal dağılım benzer olup istatistiksel fark saptanmamıştır. Brandstedt ve arkadaşlarının 27514 kişilik kohort çalışmasında RAS mutasyonu durumları ve medyan BKİ karşılaştırılmıştır. Hem RAS mutasyonunun olmadığı grupta hem de mutant grupta 26.4 olarak bulunmuş, istatistiksel fark saptanmamıştır (97). BKİ artışı, kolon kanseri risk artışına neden olmaktadır (99). Fakat bu sonuçlara bakıldığında bu etkisini RAS durumundan bağımsız bir mekanizmayla yaptığı düşünülebilir.

Diabetes Mellitus durumu ile RAS mutasyonuna bakıldığında, mutant grubun %17'sinde, wild (mutasyon olmayan) grubun %26'sında DM tanısı saptanmıştır. Bu verilere bakıldığında RAS mutasyonu saptanmamış grupta DM sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Bu sonuçla DM tanılı KHK hastalarında RAS mutasyonunun daha az gözlendiği bulunmuştur. Litaratürde bu veri ile net olarak karşılaştırılabilecek çalışma bulunmamaktadır. Bu veriler DM'nin ve RAS mutasyonunun ayrı patogeneze sahip faktörler olduğunu düşündürmektedir. Fakat sonuç çıkarmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DM dışında hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) da RAS mutasyonu durumu ile karşılaştırılmıştır. HT tanılı hastalarda RAS mutasyonu olanların oranı %39,7 iken olmayanların oranı %28,5 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın bu sonuçlarını karşılaştıracak net bir literatür verisi bulunmamaktadır. Hastalarda HT varlığının RAS mutasyonu olma olasılığını artırdığı düşünüldüğünde, HT tanısı RAS mutasyonu için bir prediktör olabilir. Hastalarda komorbidite varlığı tanı anına göre değerlendirildiği için bevacizumab ilişkili hipertansiyon mevcut verileri etkilememektedir. Ayrıca KHK'de bevacizumab ilişkili hipertansiyon varlığının tedavi yanıtını ve sağkalımı artırabileceğine dair çalışmaların varlığı düşünüldüğünde RAS mutasyonu HT ilişkisi daha da önem kazanmaktadır (100, 101). Bunun için ileri çalışmaların yapılması uygun görünmektedir. HL ve KBH kronik hastalıklarının RAS mutasyonu sıklığı ile istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunamamıştır.

Kan grubu sistemi, eritrosit yüzeyinde bulunan antijenik yapıya göre oluşturulmuştur. Antijen değişikliğinin kanserogenez sürecinde anlamlı olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda, pankreas kanserinde 0 kan grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak

fark saptanmıştır (38). A kan grubu bireylerde mide kanseri sıklığında istatistiksel anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca O kan grubu bireylerde mide kanseri riski azalmıştır (39). Bu tür kanser kan grubu ilişkilerinden yola çıkarak çalışmamızda RAS mutasyonuna göre kan grubu dağılımları incelenmiştir. O ve A kan grubu için istatistiksel fark bulunamamıştır. Fakat B kan grubu RAS mutasyonu mevcut olanlarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır. Litaratürde Ürün ve arkadaşlarının 167 hastada KRAS mutasyonu ile kan grubu sıklıklarının karşılaştırdığı çalışma mevcut olup anlamlı fark saptanmamıştır (44). Benzer hasta grubunda yapılan iki farklı çalışmada farklı sonuçlara ulaşılmış olması, daha büyük çalışmalarla bu konudaki sonuçların netleştirilmesini gerekli kılmaktadır.

RAS mutasyonu ve tümör lokalizasyonu hakkında çok çalışma mevcuttur. Samowitz ve arkadaşlarının 1413 hastanın dahil edildiği toplum temelli çalışmada proksimal kolon kanseri (KK) vakaları ile distal KK karşılaştırıldığında RAS mutasyonu sıklığının proksimal KK (%36'ya karşılık %26.8) grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (102). Fakat literatürdeki yayınlarda bu konuda farklı sonuçlar mevcuttur. Pek çok çalışmada bu fark gösterilememiştir. Yakın zamanlı bir çalışma olan Gao ve arkadaşlarının 289 hastalık çalışmasında sağ KRK ve sol KRK karşılaştırılmış RAS mutasyonu açısından fark bulunamamıştır (103). Bizim çalışmamızda da lokalizasyon ile RAS mutasyonu sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Proksimal ve distal kolonun embriyolojik kökenlerinin farklı oluşu, mutasyon sıklığının da farklı olması sonucunu doğrular. Fakat bu konuda çalışmalar arasında farklılık olması konu üzerinde konsensüs oluşmasını engellemektedir.

Çalışmamızda primer tümörün opere edilebilip edilememesi, kolon ya da rektum kanseri oluşu, grade, diferansiasyon, evre, mikrosatellit stabilitesi durumu ile RAS mutasyonu durumu karşılaştırılmıştır. Hiçbir faktörde anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür taramasında da bu verilerin henüz prediktör faktör olarak kullanılmasına dair araştırma sonucu bulunmamaktadır.

KRK'de metastazik yayılım paterni ile hastalık sonlanımları ilişkilidir. Akciğer veya karaciğer yayılımı sınırlı olduğunda metastazektomi uygulanabilmekte ve sağkalımda önemli artışlar sağlanabilmektedir. Periton veya beyin yayılımı ise kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanser mutasyon profilinin relaps bölgesi ve metastaz bölgesini etkilediği saptanmıştır. Örneğin BRAF mutasyonunda periton yayılımı daha sık olup bu durum kötü prognoza neden olur. KRAS mutasyonu olan KRK hastalarında da

hepatik metastazektomi cerrahisine daha sık gidildiği bulunmuştur (104). Yaeger ve arkadaşlarının 918 kişilik çalışmasında tanı anında metastazik olan hastalarda RAS mutasyonu varlığının akciğer metastazı sıklığını anlamlı oranda (%22'ye karşılık %13) artırdığı bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara paralel bulgular mevcuttur. Hastaların tanı anındaki metastaz durumu incelendiğinde RAS mutasyonu olanlarda akciğer yayılımı %25.3'e karşılık %15.4 ile anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. RAS mutasyonu varlığının neden özellikle akciğer kanserine yatkınlık oluşturduğu bilinmemekle birlikte mutasyona bağlı oluşan hücresel farklılıkların yayılım lokalizasyonunu etkilemesi bu alanda çok sayıda çalışmaya kapı aralayabilir. Bu sayede daha sık metastaz beklenen bölgeler hastaya özel belirlenebilir ve klinisyenlerin o alanlara ait semptom ve bulgulara özellikle dikkat etmesi sağlanabilir.

KRK'de lenfovasküler ve perinöral invazyon kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (106). Sonrasında Jang ve arkadaşlarının 90 kişilik bir çalışması KRAS ile lenfovasküler invazyon sıklığı arasında ilişki saptamıştır (107). Bizim çalışmamızda da RAS mutasyonu ile lenfovasküler ve perinöral invazyon ilişkisi araştırılmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca çıkarılan lenf nodlarındaki kanser pozitifliği oranı, cerrahi sınır pozitifliği durumu ve münöz karakter açısından RAS mutasyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırılmış anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) daha önce kolorektal kanser prognozu ile ilişkisi açısından sıkça araştırma konusu olmuştur. Lakemeyer ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı 1487 hastalık bir çalışmada CEA düzeyinin sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. 5'in altındaki değerlerde 5 yıllık sağkalımlar %69 seviyelerindeyken, 5-200 arasında %44, 200 üzerinde %7 bulunmuştur (108). Hastaların klinik takibinde kullanımının yaygın kabul gördüğü CEA düzeyi ile RAS mutasyonu ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. 1997'de Yan ve arkadaşları kolon epitel hücre kültürleri üzerinde yaptığı moleküler incelemede K-RAS mutasyonu olanlarda CEA ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (109). 2013 yılında Selçukbiricik ve arkadaşları 215 metastazik KRK hastasıyla çalışma yapmış CEA düzeylerinin RAS mutant grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır (110). Daha sonra Cho ve arkadaşları bu konuda 174 hastalık bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada CEA için 5'i sınır değer olarak kabul ederek mutant-wild dağılımına bakmışlar; CEA düzeylerinin düşük olduğu grupta RAS mutasyonunun daha sık olduğunu saptamışlardır (111). Bizim çalışmamızda ise RAS mutasyonu bulunanlarda CEA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Az sayıdaki araştırmada farklı sonuçların çıkması,

bu konuda daha fazla çalışmanın yapılmasını gerekli kılmaktadır. Ayrıca bakılan LDL, ürik asit, kreatinin, açlık plazma glukozu, hba1c ve ca 19-9 kan düzeylerinin RAS mutasyonu ile ilişkisi saptanmamıştır.

Obezite, kronik inflamasyona, insülin rezistansına, VEGF artışına, adipokin ve hormonal değişimlere neden olarak kanserogenez sürecinin pek çok aşamasında önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalar obez hastalarda kolorektal kanser sıklığının arttığını göstermiştir (112, 113). Fakat obez hastalarda tanı anındaki kanser evresini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda obez olanların daha düşük evrede tanı aldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni sahip oldukları komorbiditeler nedeniyle daha sık hastane başvurusunda bulunmaları olabilir. Fakat yorumda bulunabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca fazla kilolu veya obez olmanın tümör lokalizasyonu ile ilişkisi saptanmıştır. Çalışmamıza göre beden kitle indeksi 25 ve üzeri olanlarda daha fazla sol KRK görülmektedir. Bu konuda literatür çalışması olmamakla birlikte bulunan sonuç sol KRK ile diyet alışkanlıklarının daha ilgili olabileceğini düşündürmüştür. 137 bin hastayı içeren Mehta ve arkadaşlarının çalışmasında batı tipi beslenmenin KRK riskini artırdığı ve distal KRK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Obezitenin kanserogenez sürecinde çok faktörlü etkileri olmakla birlikte sol KRK riskini daha çok artırması diyet alışkanlıkları ile yorumlanabilir.

Çalışmamıza 2010-2020 yılları arasında tanı alan hasta grubu dahil edilmiş olup özellikle erken yıllardaki hastalarda NRAS mutasyonu çalışılmadığı görülmüştür. Bu hastalar KRAS durumuna göre değerlendirmeye alınmıştır. Fakat KRAS negatif olup NRAS verisi bulunmayan hastaların içinde NRAS pozitifliği nedeniyle RAS mutant gruba dahil olacak hastalar mevcut olabilir. Bu nedenle komorbidite dağılımları NRAS verisi bulunan hastalarda tekrar çalışılmıştır. Diabetes mellitus için bakıldığında önceki sonuçlarda ortaya konmuş istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür. Yine de KRAS ve NRAS negatiflerde, KRAS ve/veya NRAS pozitiflere göre DM tanısı %23,5'e karşılık %17,8 ile daha yaygın olup sonuçlarda paralellik saptanmıştır. Burada istatistiksel değerdeki azalmanın hasta sayısının 175'e düşmesi ile de alakalı olabileceği düşünülmüştür. Hipertansiyon hastalığı için bakıldığında ise sonuç değişmemiştir. KRAS ve/veya NRAS pozitif olanlarda %45,2'ye karşılık %30,4 ile daha fazla HT tanısı saptanmıştır (p=0.045). Bu konu hakkında daha çok sayıda hasta içeren çalışmaların yapılması sonuçlara netlik kazandıracaktır.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızın amacı olan, RAS mutasyonu ile diabetes mellitus hastalığının ilişkisi saptanmış olup beden kitle indeksi ile ilişki saptanmamıştır. Beden kitle indeksi ve diabetes mellitus yakın ilişkili iken RAS mutasyonu görülme sıklığı ile aralarında farklı sonuçların çıkması dikkat edilmesi gereken bir konudur. Çalışmanın retrospektif olması sebebiyle hastaların kilo kayıpları karşılaştırılamamıştır. Tanının koyulduğu dönemdeki vücut ağırlıkları değerlendirmeye alınmış olup bu farklılığın olası gerekçelerinden birisinin bu olabileceği düşünülmüştür. Bu konu hakkında literatür verisinin az olduğu görülmüştür. Çalışmamızın daha sonraki çalışmalara kapı aralayacağı düşünülmektedir. Ayrıca hipertansiyon ve B kan grubu RAS mutasyonu ilişkisi çalışmamızın önemli yan sonuçlarıdır. Özellikle hipertansiyon mutasyon ilişkisi, mutant hastalarda kullanılan bevacizumab'ın bilinen yan etkilerinden birinin hipertansiyon oluşu ve bevacizumab ilişkili hipertansiyonun tedavi yanıtını artırdığına dair yayınların varlığı nedeniyle oldukça önemlidir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda RAS mutant grupta tanılı ya da tanısız hipertansiyon ihtimalinin fazla olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

## 9. KAYNAKLAR

1. 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.
2. (GCO) TGCO. Global Cancer Statistics 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/>].
3. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):31-54.
4. Lega IC, Kapur A, Leung F, Zahedi A. Type 2 Diabetes in Older Adults in Long-Term Care Homes: An Educational Intervention to Improve Diabetes Care. *Can J Diabetes.* 2020;44(5):407-13 e3.
5. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer.* 2018;119(11):1436-42.
6. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):20-6.
7. Foubert F, Matysiak-Budnik T, Touchefeu Y. Options for metastatic colorectal cancer beyond the second line of treatment. *Dig Liver Dis.* 2014;46(2):105-12.
8. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell.* 2015;27(1):15-26.
9. Turajlic S, Sottoriva A, Graham T, Swanton C. Resolving genetic heterogeneity in cancer. *Nat Rev Genet.* 2019;20(7):404-16.
10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
11. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. American Cancer Society. 2020.
12. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2018;11(4):264-73.
13. Dr. Murat TRKYILMAZ UDEBD, Sağlık Uz. Selin DNDAR, T.Tek. Aysun KAVAK ERGN, Ebe Arzu SEVİNÇ, T. Tek. Semra TTNC, T. Sek. Elif SEYMEN. Trkiye Kanseri İstatistikleri. 2016.
14. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-91.
15. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145-64.
16. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020;158(2):291-302.

17. Zenonos K, Kyprianou K. RAS signaling pathways, mutations and their role in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2013;5(5):97-101.
18. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(5):274-81.
19. Kumar A, Fausto. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2020;Edition 10.
20. Peter Blume-Jensen TH. Oncogenic Kinase Signalling. *Nature*. 2001;411.
21. Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. *Cells*. 2020;9(1).
22. Di Fiore F, Sesboue R, Michel P, Sabourin JC, Frebourg T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;103(12):1765-72.
23. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer*. 2001;85(5):692-6.
24. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest*. 2006;116(10):2610-21.
25. Murugan AK, Grieco M, Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: Roles in precision medicine. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:23-35.
26. Fransen K, Klintenas M, Osterstrom A, Dimberg J, Monstein HJ, Soderkvist P. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis*. 2004;25(4):527-33.
27. Roock WD, Vriendt VD, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(6):594-603.
28. Roskoski R, Jr. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacol Res*. 2012;66(2):105-43.
29. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*. 2017;170(4):605-35.
30. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol*. 2014;4:64.
31. Chen CY, Chen J, He L, Stiles BL. PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:338.
32. Revathidevi S, Munirajan AK. Akt in cancer: Mediator and more. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:80-91.
33. Hua H, Kong Q, Zhang H, Wang J, Luo T, Jiang Y. Targeting mTOR for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):71.
34. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1086-95.

35. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):464-71.
36. Aghabozorgi AS, Bahreyni A, Soleimani A, Bahrami A, Khazaei M, Ferns GA, et al. Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie.* 2019;157:64-71.
37. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *European Journal of Cancer.* 2002;38(2002).
38. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(2):88-97.
39. Vasen HF, Moslein 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.
40. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2020;Version 1.2020.
41. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3345-50.
42. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):13308-21.
43. Khalili H, Wolpin BM, Huang ES, Giovannucci EL, Kraft P, Fuchs CS, et al. ABO blood group and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(5):1017-20.
44. Urun Y, Ozdemir NY, Utkan G, Akbulut H, Savas B, Oksuzoglu B, et al. ABO and Rh blood groups and risk of colorectal adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):6097-100.
45. Yang L, Xiong Z, Xie QK, He W, Liu S, Kong P, et al. Second primary colorectal cancer after the initial primary colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):931.
46. Jewel Samadder N, Valentine JF, Guthery S, Singh H, Bernstein CN, Wan Y, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Study in Utah. *Dig Dis Sci.* 2017;62(8):2126-32.
47. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ.* 2015;350:g7607.
48. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet.* 2010;376(9754):1741-50.
49. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21.

50. Lin JH, Zhang SM, Rexrode KM, Manson JE, Chan AT, Wu K, et al. Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):419-24 e1.
51. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-61.
52. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):492-505.
53. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(7).
54. Wolk SCLaA. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007. 2007;86:556–65.
55. Xue K, Li FF, Chen YW, Zhou YH, He J. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):94-105.
56. Ortega LS, Bradbury KE, Cross AJ, Morris JS, Gunter MJ, Murphy N. A Prospective Investigation of Body Size, Body Fat Composition and Colorectal Cancer Risk in the UK Biobank. *Sci Rep*. 2017;7(1):17807.
57. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1788-802.
58. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:3.
59. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med*. 2019;69:2-9.
60. Castello A, Amiano P, Fernandez de Larrea N, Martin V, Alonso MH, Castano-Vinyals G, et al. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. *Eur J Nutr*. 2019;58(4):1495-505.
61. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality-beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631-40.
62. Carr PR, Alwers E, Bienert S, Weberpals J, Kloor M, Brenner H, et al. Lifestyle factors and risk of sporadic colorectal cancer by microsatellite instability status: a systematic review and meta-analyses. *Ann Oncol*. 2018;29(4):825-34.
63. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(3):861-73.

64. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2595-609.
65. Evaluating the Benefits and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: A Collaborative Modeling Approach. Writing Committee of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Colorectal Cancer Working Group. 2015.
66. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1217-37 e3.
67. Li JN, Yuan SY. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*. 2019;20(2):62-4.
68. Carethers JM. Fecal DNA Testing for Colorectal Cancer Screening. *Annu Rev Med*. 2020;71:59-69.
69. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632-42.
70. He Q, Rao T, Guan YS. Virtual gastrointestinal colonoscopy in combination with large bowel endoscopy: clinical application. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13820-32.
71. ACS. American Cancer Society. Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2021;1.800.227.2345.
72. Mayer RJ. Harrison's Principles Of Internal Medicine. Part 4/Oncology and Hematology. 2018;20e.
73. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454-5.
74. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1062-72.
75. NCCN. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 21.01.2021;2.2021.
76. Baatrup G. Multidisciplinary Treatment of Colorectal Cancer. 2020;Second Edition:179-222.
77. Jeffrey A, Meyerhardt MD, M.P.H., and Robert J. Mayer, M.D. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *The new england journal of medicine*. 2015;352:476-87.
78. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
79. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne P-L, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1032-44.

80. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB, 3rd, Blanke CD, Diasio RB, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):38-50.
81. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
82. Tanioka H, Asano M, Yoshida R, Waki N, Uno F, Ishizaki M, et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncol Lett*. 2018;16(3):3674-80.
83. Luo HY, Li YH, Wang W, Wang ZQ, Yuan X, Ma D, et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1074-81.
84. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers G-JM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet*. 2015;385(9980):1843-52.
85. Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB, Ou S-S, Kantoff PW, Dawson NA, et al. Mutations of KRAS and BRAF in Primary and Matched Metastatic Sites of Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4216-7.
86. Verheul HM, Lolkema MP, Qian DZ, Hilkes YH, Liapi E, Akkerman JW, et al. Platelets take up the monoclonal antibody bevacizumab. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18 Pt 1):5341-7.
87. Megan Li DLK. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular. *PharmacologyandTherapeutics*. 2017.
88. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15(8):819-25.
89. Cao D, Zheng Y, Xu H, Ge W, Xu X. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):20326.
90. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol*. 2017;12(5):599-610.
91. Jolien Tol MD, Miriam Koopman, M.D., Annemieke Cats. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360.
92. Graham J, Muhsin M, Kirkpatrick P. Cetuximab. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(7):549-50.
93. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2009;205(12):858-62.
94. Derek J. Jonker MD, Chris J. O'Callaghan, Ph.D., Christos S. Karapetis. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *The New England Journal Of Medicine*. 2007;357.

95. Costigan DC, Dong F. The extended spectrum of RAS-MAPK pathway mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020;59(3):152-9.
96. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Merchea A. Rising Proportion of Young Individuals With Rectal and Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):e87-e95.
97. Brandstedt J, Wangefjord S, Nodin B, Eberhard J, Sundstrom M, Manjer J, et al. Associations of anthropometric factors with KRAS and BRAF mutation status of primary colorectal cancer in men and women: a cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2):e98964.
98. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727-48.
99. Doleman B, Mills KT, Lim S, Zelhart MD, Gagliardi G. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2016;20(8):517-35.
100. De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, Bianco R, De Placido S. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(5):1207-13.
101. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol*. 2009;20(2):227-30.
102. Wade S, Samowitz KC, Donna Schaffer, Margaret Robertson, Mark Leppert, Martha L. Slattery. Relationship of Ki-ras Mutations in Colon Cancers to Tumor Location Stage, and Survival: A Population-based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000;Vol. 9, 1193–1197.
103. Gao XH, Yu GY, Gong HF, Liu LJ, Xu Y, Hao LQ, et al. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):7882.
104. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Jr., Donehower RC, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer*. 2013;119(23):4137-44.
105. Yaeger R, Cowell E, Chou JF, Gewirtz AN, Borsu L, Vakiani E, et al. RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer. *Cancer*. 2015;121(8):1195-203.
106. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVeae CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017;37:42-9.
107. Jang S, Hong M, Shin MK, Kim BC, Shin HS, Yu E, et al. KRAS and PIK3CA mutations in colorectal adenocarcinomas correlate with aggressive histological features and behavior. *Hum Pathol*. 2017;65:21-30.

108. Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, Henne-Bruns D, Kornmann M, Lemke J. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Diseases*. 2021;9(1).
109. Yan Z, Deng X, Chen M, Xu Y, Ahram M, Sloane BF, et al. Oncogenic c-Ki-ras but not oncogenic c-Ha-ras up-regulates CEA expression and disrupts basolateral polarity in colon epithelial cells. *J Biol Chem*. 1997;272(44):27902-7.
110. Selcukbiricik F, Bilici A, Tural D, Erdamar S, Soyluk O, Buyukunal E, 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? *Tumor Biology*. 2013;34(4):2233-9.
111. Cho M, Akiba C, Lau C, Smith D, Telatar M, Afkhami M, et al. Impact of RAS and BRAF mutations on carcinoembryonic antigen production and pattern of colorectal metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(1):128-35.
112. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-47.
113. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2533-47.
114. Mehta RS, Song M, Nishihara R, Drew DA, Wu K, Qian ZR, et al. Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Molecular Subtypes. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1944-53 e1.