

Sözel bildiri tartışması

Prof Dr Melek Köksal Erkişi
ÇUTF onkoloji BD
Adana

BİRDEN FAZLA METASTAZEKTOMİ YAPILAN METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

Ustaaliöglu BBÖ ve ark.

Metastazektomi yapılmış KRK li 21 hasta retrospektif olarak incelenmiş

Ortanca takip süresi : 48. 7 ay

Hastaların 2/3 ü tanı anında metastatik imiş

15 hastaya neoadjuvant KT yapılmış

İlk metastazektomi sonrasında hastaların % 71 ine (**15 hasta**) adj. KT yapılmış.
6 hastaya adj KT yapılmamış

PFS1 (İlk nükse kadar geçen süre); 9.1 (2-23.1) ay,

PFS2(2. Nükse kadar geçen süre); 15.7 (8.4-23) ay

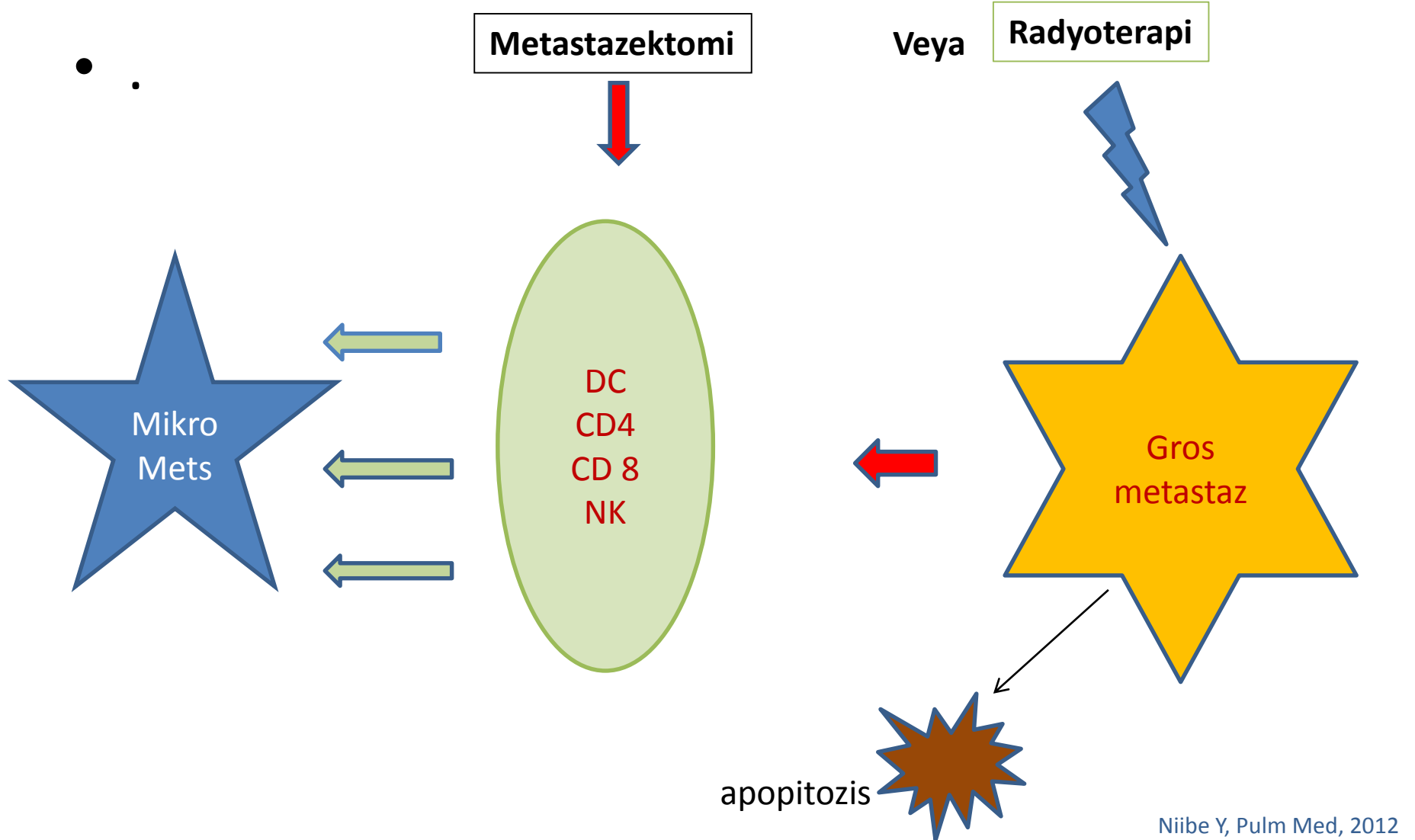
Metastazektomi ve uygulanan periop. sist. KT önemli yaşam avantajı sağlamış

Metastazektominin başarısını etkileyen faktörler:

PFS1: Tanı anındaki evre (p=0.02), tanı anında metastaz varlığı (p<0.001)

PFS2: Adj sist tedavi (p=0.01), metastazektomi sonrası nüks yeri (p=0.03),

İzole oligo metastazın lokal tedavisinin mikroskopik metastazlara yaptığı Abskopal etkisi



Kolorektal kanser tedavisinde metastazektomi

İzole karaciğer metastazlarının küratif tedavisinde cerrahi tek seçenektir.

Uygun seçilmiş, 4 veya daha az metastazı olan hasta gruplarında

5 yıl hastalısız sağ kalım % 30,

5 yıl yaşam %58 civarındadır.

Metastatektomi kontrendikasyonları:

-Radyolojik olarak ana hepatik arter, hepatik safra kanalı, ana safra kanalı veya vena portanın tutulmuş olması

-Karaciğerin yaygın olarak tutulmuş olması

6 segment ten daha fazlasında tutulum

> %70 ten daha fazlasında tümör

3 hepatik ven in 3 ünü de tutulmuş olması

-Rezeksiyon sonrası karaciğer fonksiyonlarının yetersiz kalacağı hastalar

KRK de metastazektomi

1600 KRK hastası, %10 non hepatik metastazektomi

5 yıl yaşam oranı: %26

**Kısa yaşam parametreleri: Dissemine periton tutulumu
para aortik LAP ler
6 dan fazla mets lezyon olması**

Johnson FM, J Gastrointest Oncol, 2012(13)

9 serinin metaanalizi:

**1497 hastadan 17 sinde hem karaciğerden hemde akciğerden metastatektomi
yapılmıştır.**

Zabaleta J, EJ Surg Oncol, 2012

Metastatektomi öncesinde Neoadjuvant kemoterapi

Rezektabl hastaların tedavisinde ilk seçenek: **Cerrahi**- metastazektomi olmalıdır.

Yüksek riskli, sınırdaki rezektabl veya olan veya rezektabl olmayanlarda **neoadjuvant** KT uygulanmalı.

Neoadjuvant tedavilerle rezektabl olmayan metastazların rezektabl sınırlara konversiyonu ; çeşitli serilerde % 13- 15 olmuştur.

Hastalık rezektabl hale gelince hemen rezeksiyon yapılmalıdır.

Tercih edilen rejimler: FOLFOX, FOLFİRİ, FOLFOXURI + (KRAS mutasyonu olmayanlarda) Cetuximab veya panitimumab of therapy

Neoadjuvant KT ye bađlı karaciğer toksisitesi

Oxaliplatine içeren KT lerde Hepatic sinusoidal obstrüksiyon sendromu (~ % 50)

İrinotekan içeren KT lerde :steatosis and steatohepatitis

Bevacizumab iliřkili komplikasyonlar:

- Fel, arteriyel tromboembolik olaylar (%2),
- Barsak perforasyonu(%2),
- Ciddi kanamalar(%2) ,
- Yara iyileřmesinde ve hepatik rejenerasyonda gecikme.

BVC uygulanan hastalarda en az 28 gün, ideal olarak 6-8 hafta sonra cerrahi yapılmalıdır.

].

Metastatic kolorektal kanserde hepatik rezeksiyon sonuçları

Author ve yıl	Hasta sayısı	5 yıl yaşama %	Median yaşam , (ay)
Hughes KS; 1986	607	33	NR
Scheele J; 1995	434	33	40
Nordlinger B; 1996	1568	28	NR
Jamison RL; 1997	280	27	33
Fong Y; 1999	1001	37	42
Iwatsuki S; 1999	305	32	NR
Choti M; 2002	133	58	NR
Abdalla E; 2004	190	58	NR
Fernandez FG; 2004	100	58	NR
Wei AC; 2006	423	47	NR
Rees M; 2008	929	36	42.5
de Jong M; 2009	1669	47	36
Morris EJ; 2010	3116	44	NR

Yöntem, yıl	N	•Kemoterapi rejimi	konversiyon oranı		Tam rezeksiyon oranı	
			sayı	%	sayı	%
Wein A, 2001	53	Infusional FU/LV	9	17	6	11
Adam R, 2004	1104	FU/LV ± oxaliplatin (70 percent), irinotecan, veya ikisi	138	12.5	128	11.6
Delaunoit T, 2005	795	Irinotecan/FU/LV	NR	NR	24	3.3*
		Oxaliplatin/FU/LV	NR	NR	24	3.3*
		Irinotecan/oxaliplatin	NR	NR	24	3.3*
Alberts S, 2005	42	Oxaliplatin/FU/LV	17	40	14	33
Falcone A, 2007	122	Irinotecan/FU/LV	15	12	15	12
	122	Oxaliplatin/irinotecan + FU/LV	44	36	44	36
Barone C, 2007	40	Irinotecan/FU/LV	13	33	13	33
Ychou M, 2007	34	Oxaliplatin/irinotecan + FU/LV	28	82	9	27
Masi G, 2009	196	Oxaliplatin/irinotecan + FU/LV	47	24	37	19

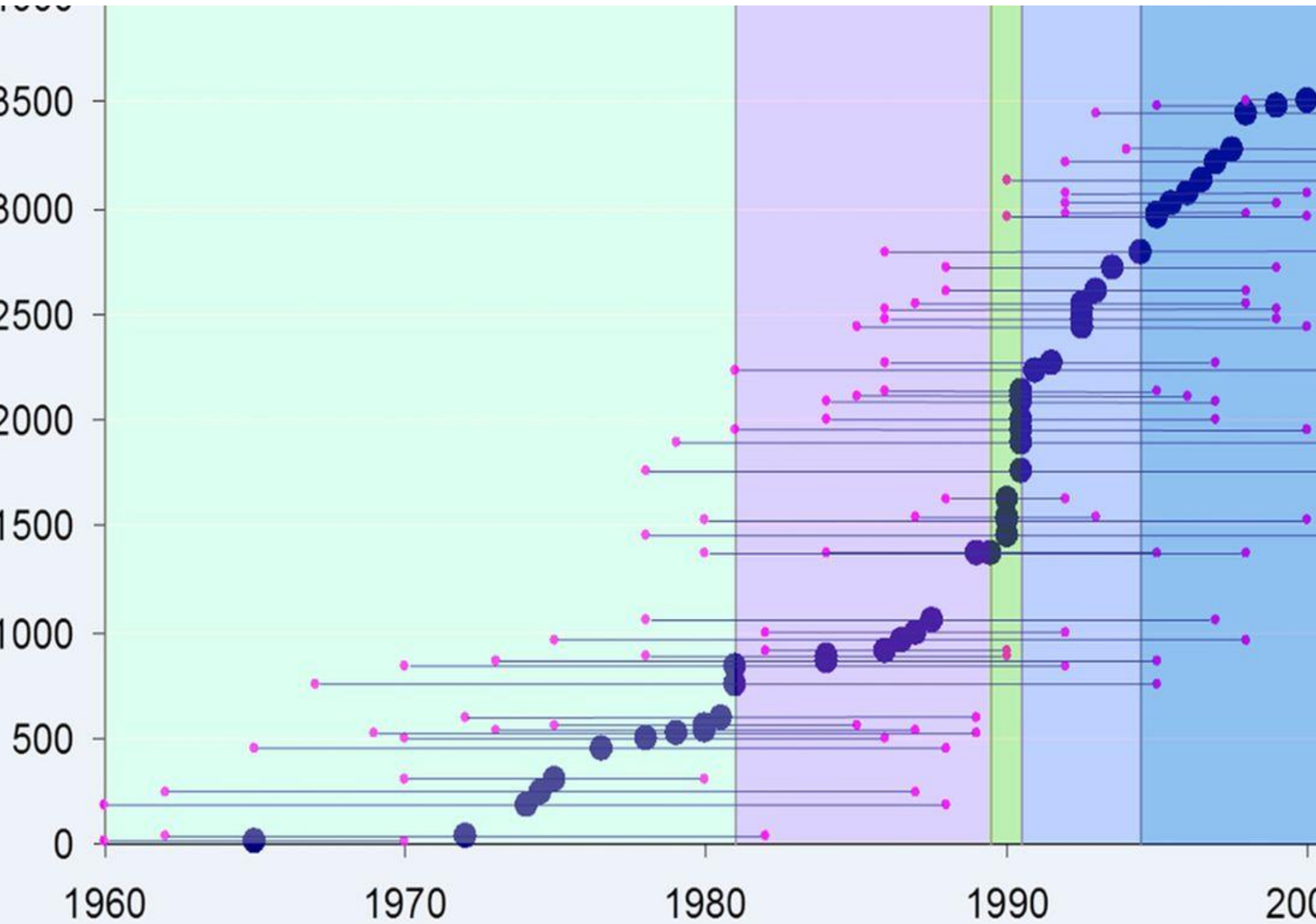
Pulmoner metastazektomi için hasta seçimi

- **Kolorektal primer kontrol altında veya rezektabl olmalı**
- **Ekstratorasik tümör metastazı olmamalı varsada rezektabl veya ablasyona uygun olmalı**
- **Pulmoner metastazlar rezektabl olmalı
(Hedef R0 rezeksiyon olmalıdır)**

Hastanın kardiyovasküler rezervi yeterli olmalı

Pulmoner metastatektomi yapılan KRK lı 3504 hasta , 51 retrospektif çalış

The European Society of Thoracic Surgeons (ESTS),



Pulmoner metastazektomi tekrarlanabilimi?

Yaşam	1. metastazektomi	2. metastazektomi	3. metastazektomi
5 yıl yaşam %	71.17	79.32	77.78
DFS			
Median yaşam (ay)	27.43	42.8	hesaplanmamış
5 yıl yaşam (%) hesaplanmamış	33.30	48.69	

Kim HK, ve ark, Annals of Oncol,2010 (21)

84 hasta, **101 pulmoner metastazektomi**

OYS: 72 ay,

3 ve 5 yıl yaşam oranları: % 70 ve 54

17 (%20) hastaya önceden hepatik metastazektomi yapılmış

Prognostik faktörler:

Akciğerde 1 den fazla mets olması (P<0.01),

Karaciğer met olması (p= 0.03)

DFS< 48 ay olması

Zabaletta J, EJ Surg Oncol, 2012

Pulmoner metastatektomi yapılan 543 hasta Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR)

- 543 KRK hastası
- Yaş sınırları: 32–88 (ortanca 65)
- **Hastaların % 29 unda pulmoner metastazektomi öncesinde karaciğer metastazektomi yapılmış.**
- Hastaların % 55inde soliter akciğer metastazı var.
- Çeşitli merkezlerde yapılan mediastinal lenfadenektomi oranı: % 9- 100
-

Japon metastatik akciğer grubu

Pulmoner metastazektomi yapılan 1030 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

5 yıl yaşam oranı: 53.5%.

Ort yaşam süresi: 69.5 ay

Yaşam süresini etkileyen parametreler:

Metastazların sayısı ($P < 0.0001$),

Tümörün büyüklüğü ($P < 0.0001$),

Torakotomi öncesi serum CEA seviyesi ($P < 0.0001$),

Lenf nod tutulumu ($P < 0.0001$), and

ReZeksiyonun tam olması ($P < 0.0001$)

[Lida T ve ark,Ann Surg.](#) 2013 Jun

Güney Kore Çalışması

Retrospektif verilerin prospektif olarak değerlendirmesi

Hastaların takip süresi: 35.9- ay

3- ve 5-yıl yaşam oranları: 54.6% ve 30.4%.

Multivariate analizinde kötü prognoz gösteren bağımsız prognostik faktörler:

- Pulmoner metastatektomi sonrasında adjuvant KT uygulanmamış olması (p = 0.003),
- Ekstrapulmoner metastazlar olması (p = 0.001),
- Laparotomi öncesi serum CEA seviyesinin yüksek olması (p = 0.015),
- Pulmoner rezeksiyon yapılmamış olması (p = 0.048)

Pulmoner metastazektomi sonrasında :

3 yıl pulmoner relapssız yaşam oranı : % 78.3 olmuş

Kötü prognostik faktörler:

Laparotomi öncesi yüksek serum CEA seviyeleri (p = 0.018)

Hastalıksız yaşam süresinin ≤ 12 olması (p = 0.008).

KRK pulmoner metastazektomi

KRK nedeniyle daha önceden tedavi edilip, pulmoner mets gelişen **120 hasta**

Ortalama hasta takip süresi: 20.3 ay (3.27–134.2 months).

Çalışmaya giren hastalarda total olarak **165 torakotomi** yapılmış.
(Hasta başına 1.37 torakotomi)

Hastaların ortalama yaşam süresi: 34.73 ay

Öngörülen 5 yıl yaşam oranı: % 24.39

Multivariyet analiz de yaşam süresini etkileyen bağımsız prognostik faktörler :

- Lezyonların unilateral olması,
- **Akciğer rezeksiyonu öncesinde neoadjuvant kemoterapi yapılmış olması**
- Tam rezeksiyon yapılmış olması

Uludağ Üniv. retrospektif çalışma

Ölmez ve ark, 2012 World J Gastroenterol ●

21 pulmoner metastatektomi yapılmış KRK hastası hastası

Ortalama yaşam süresi 71 ± 35 (median 25) ay

Yaşam süresini önemli olarak etkileyen parametre: Akciğer metastazlarının sayısı

(1 vs ≥ 2 ; hazard ratio: 7.60,

Tartışma

**Sunulan çalışma: Retrospektif çok merkezli bir çalışma,
Yapılan değerlendirmeler amaca uygun.**

Çalışmanın ve literatür verilerinin sonuçları: metastazektomi, uygun hasta seçimi yapıldığında önemli yaşam avantajı sunabilir.

**Türkiyede metastazektomi onlarca merkezde başarı ile yapılıyor.
Bu çalışmada hasta sayısı az (21 hasta)
2 yıl önce Uludağ üniversitesi 21 olguluk pulmoner mets. bir seri yayınlamış.**

**Bu ön çalışma sonrasında, cerrahi ve tıbbi onkoloji grupları daha fazla merkezin metastazektomi sonuçlarını birleştirip yayınlasa.
Türkiye profilini ortaya koyan , daha güvenilir sonuçlar ortaya çıkacaktır.**

Taktim edilen çalışma

Dirican ve ark, İzmir Dokuz Eylül Ü, Katip Çelebi Ü

BVC içeren KT rejimi planlanan 36 KRK hastası

- Tedavi öncesi (bazal) serum ET- 1, ADMA, (CEA) ve (CA) 19-9

- Ayrıca ilk BVC sonrası ET-1 ve ADMA düzeyleri ile 1.kür KT sonrası CEA ve CA 19-9 düzeylerine bakılmış.

-BVC içeren KT '**ye yanıtli hastaların bazal serum ET-1 ve ADMA düzeyleri tedaviye yanıtli hastalara göre anlamlı bir şekilde daha düşük** saptandı (sırasıyla; 10.63 vs 6.25 pg/ ml, p:0.037 ve 67.9 vs 24.3 µmol/L, p:0.034).

- Basal serum ET-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda:

median PFS (11 vs 6 ay, p:0.012) ve

median OS (28 vs 9 ay; p:0.007) daha düşük.

BVC sonrası serum ET-1 seviyesi azalan hastalar daha çabuk nüks olmuş neden?

(p= 0.022)

Endothelin-1

3 izoformu olan bir peptid tir.

ET-1 sentezi, hipoksi, GF, stres, bazı sitokinler tarafından uyarılır.

ET-1 reseptörüne bağlanıp aktive ederek

tm hücreleri ve mikroçevre ye pleiotrofik etki yapar

İnvitro olarak kolon kanseri hücreleri için yaşam faktörü olduğu

Fas-L 'nin indüklediği apoptozu engellediği gösterilmiştir.

Eberl, Int J Cancer, 2000 (86)

VEGFR-3 'ü transaktive ederek: melanom hücrelerinde migrasyon uyarısı
vaskülojenik etki yapar.

Spinella F, J Mol Med, 2013(91)

P13K/AKT yolağını aktive ederek hepatokarsinogenezi tetikler

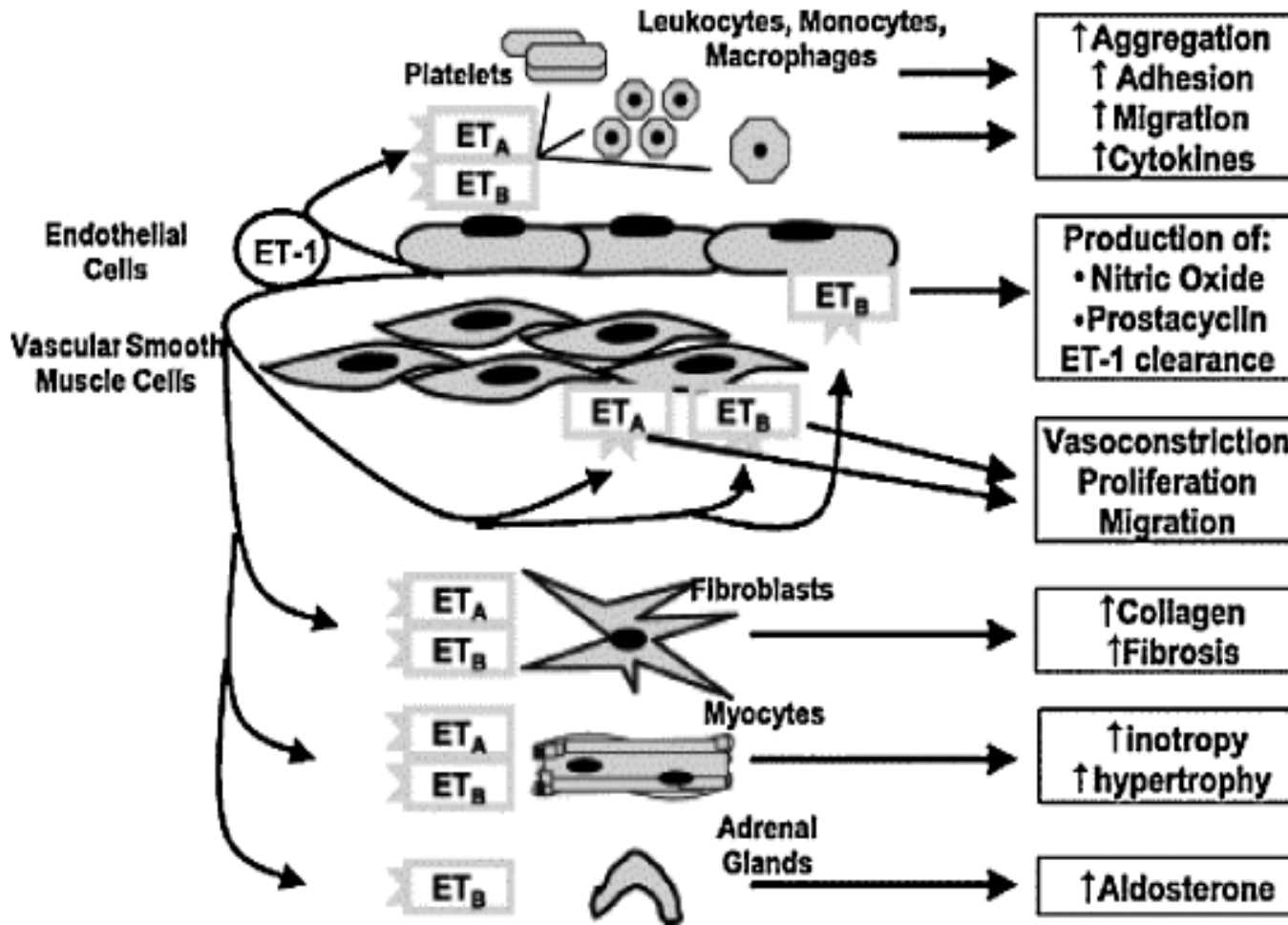
Lu JW, Plasone, 2014(Ocak)

Endotelin –A reseptörünü aktive ederek,

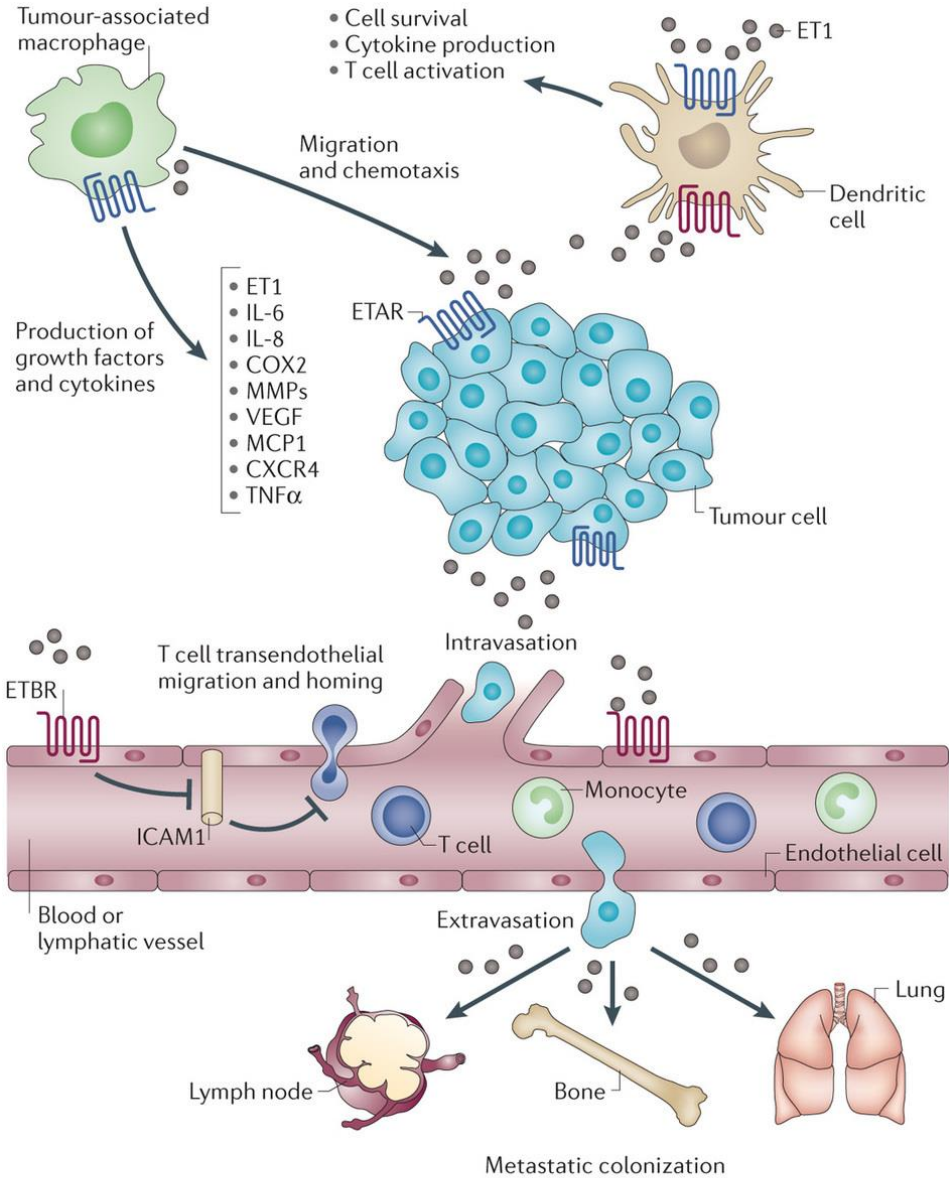
over Tm hücrelerinin epitelden mezenkimal dokuya geçişini sağladığı gösterilmiştir.

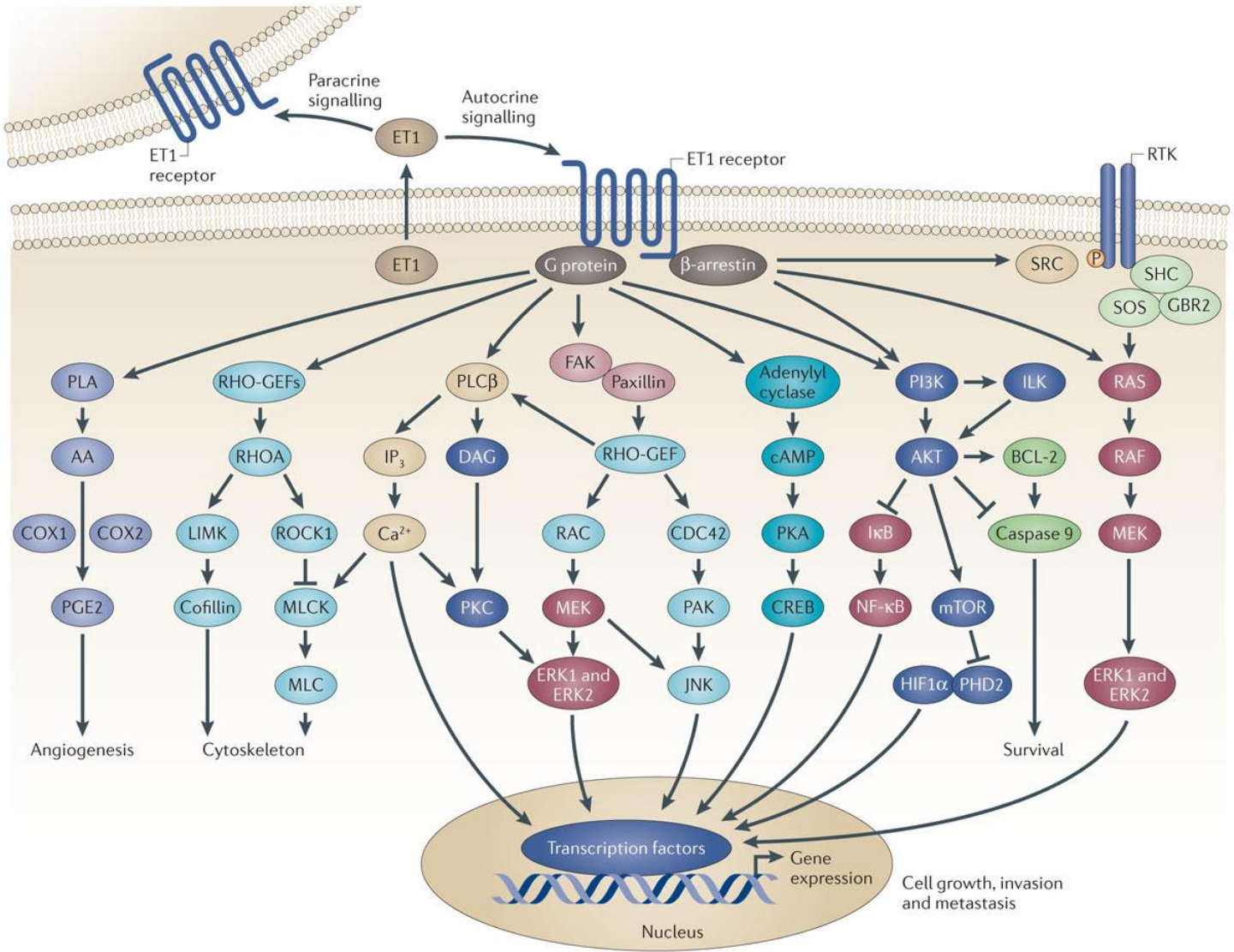
Buelli S, JASN, 2013(aralık)

Endotelin-1 reseptör ailesi

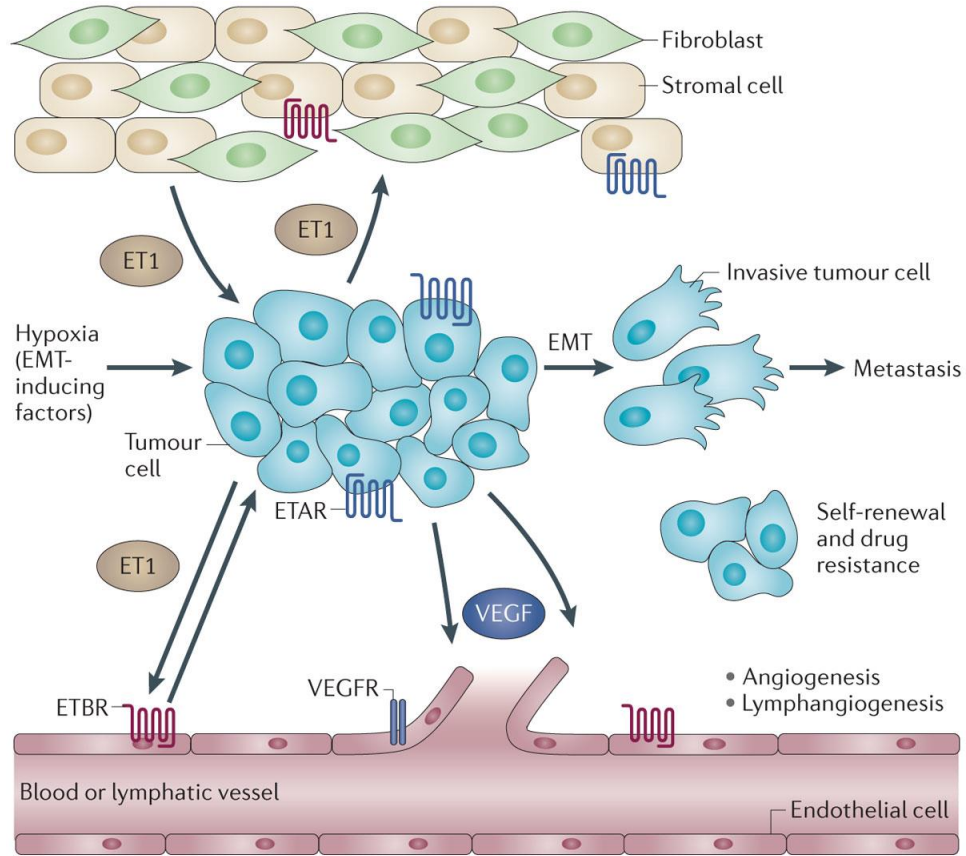


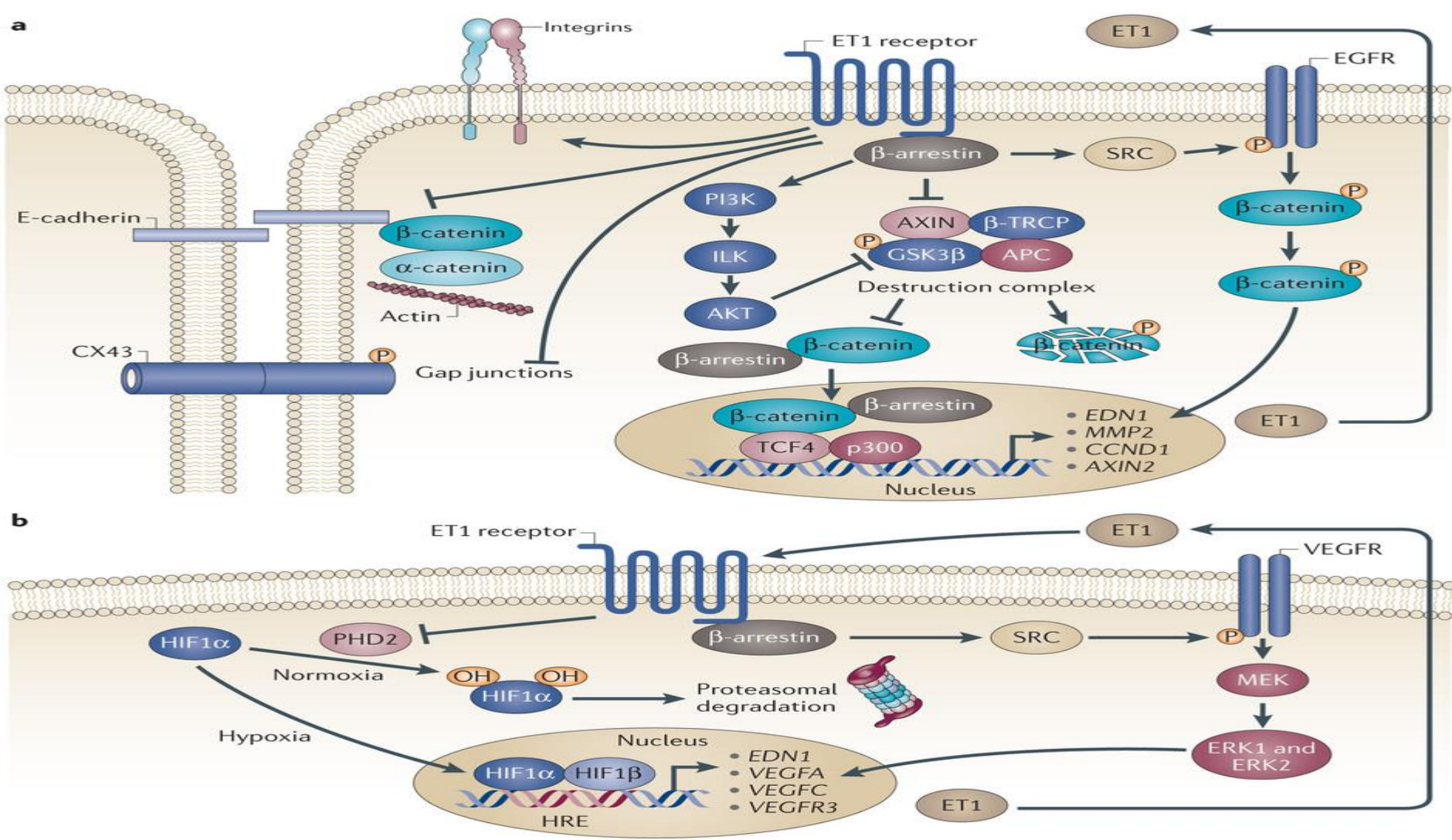
ET1 yolağı- immünmodulasyon





ET , Tm mikroçevre ilişkileri, metastaz. Tm progresyon





**ET-1 , VEGF ekspresyonunu artırır, ERK yolağı aktive olur (APC – yolağı)
 VEGF, endotelin-1 in vasküler endotelial hücreleri etkilemesini inhibe eder.
 VEGF bloke olduğunda , ET-1 in etkisi artıyormu ???**

Endotelin-1 kanserde multifonksiyoner işlevli bir moleküldür.

Angiogenesis

- Mitogen for endothelial and VSMC's
- ↑ Release of VEGF and IL8
- ↑ MMP2 production by endothelial cells
- Pro-angiogenic in vivo

Tumour Cell Growth

- Mitogen for numerous cell types including colorectal, prostate, and ovarian cancer
- Mediated via ET_A

ET-1



Apoptosis

- Survival factor for various celltypes including fibroblasts, endothelial cells and rat colon carcinoma cells

Tumour progression

- ↑ MMP and ↓ TIMP production by cancer cells
- ↑ Growth of bony metastases in prostate cancer

Table 2: Endothelin receptor antagonists in cancer therapy

antagonist				Outcome	
Zibotentan	AstraZeneca	Specific for ETAR	Non-metastatic CRPC ¹⁰⁶	Phase III (monotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> • OS HR = 1.13; (95% CI = 0.73–1.76) • PFS HR = 0.89; (95% CI = 0.71–1.12)
			HRPC with bone metastases ¹⁴⁴	Phase III (monotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> • OS = 24.5 versus 22.5 months • PFS = 6.2 versus 6.5 months
			Metastatic HRPC*	Phase III (zibotentan plus docetaxel)	<ul style="list-style-type: none"> • OS = 20.0 versus 19.2 months • PFS = 7.0 versus 7.9 months
Zibotentan	AstraZeneca	Specific for ETAR	NSCLC ¹⁴⁵	Phase II (zibotentan plus pemetrexed)	<ul style="list-style-type: none"> • OS = 146 versus 193 days • PFS = 110 versus 87 days
Atrasentan	Abbott	Selective for ETAR	Non-metastatic HRPC ¹⁴⁶	Phase III (monotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> • TTP = 764 versus 671 days • OS = 1,477 versus 1,403 days
			Metastatic HRPC ¹⁴⁷	Phase III (monotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> • TTP HR = 0.89 (95% CI = 0.76–1.04) • OS HR = 0.97 (95% CI = 0.81–1.17)
			Metastatic HRPC [‡]	Phase III (atrasentan plus docetaxel plus prednisone)	NR
YM-598	Astellas Pharma	Selective for ETAR	Prostate cancer [§]	Phase II (monotherapy)	NR
			Metastatic prostate cancer	Phase II (YM598 plus mitoxantrone plus prednisone)	NR
Bosentan	Actelion	Dual ETAR and ETBR	Metastatic melanoma ¹⁴⁸	Phase II (monotherapy)	SD = 34%
			Metastatic melanoma ¹⁴⁹	Phase II (bosentan plus dacarbazine)	<ul style="list-style-type: none"> • OS = 13.0 versus 10.6 months • PFS = 1.6 versus 2.8 months
Macitentan	Actelion	Dual ETAR and ETBR	Recurrent glioblastoma [¶]	Phase I (macitentan plus temozolomide)	NR

Asimetrik dimetil arginine (ADMA)

Endotelial disfonksiyon belirtecidir.

KVH prognozu nu belirlemede için umut verici bir belirteçtir.

NO sentezinin endojen kompetitif inhibitörüdür.

EGFR , P13K/AKT, MAPK, M –TOR yolaklarını aktive eder.

Bazı metabolik hastalıklarda ve bazı kanserlerde kandaki seviyesi artar.

İnvitro bir çalışmada kolon kanseri taşıyan farelerin idrarında simetrik ve asimetrik dimetil arginin seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır.

SK Manna, Gastroenteroloji. 2014, ocak

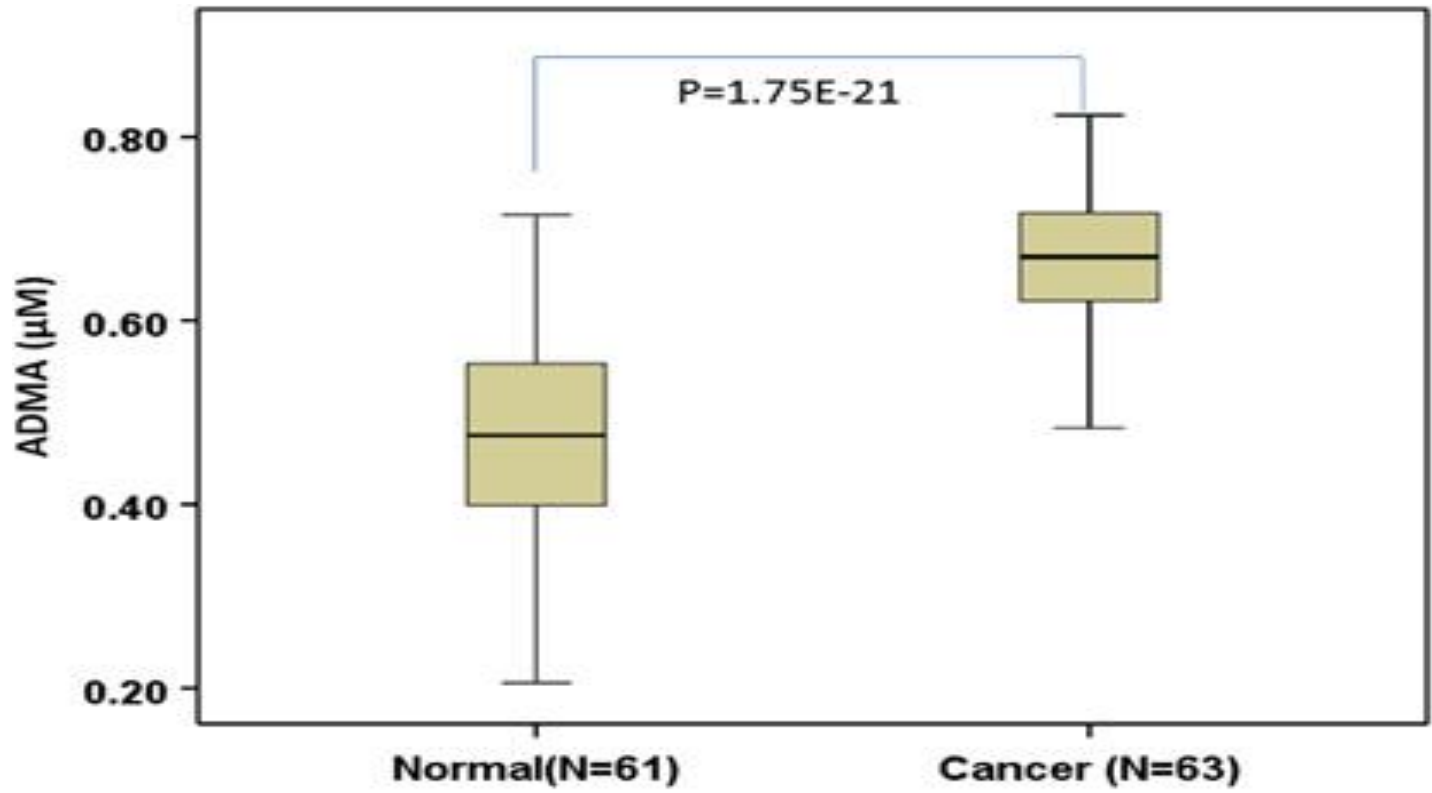
- İnvitro bir çalışmada ADMA nın kolon kanseri hücrelerinde KT ye cevap olarak oluşan **apoptoz u bloke ettiği gözlenmiştir.**

ADMA'nın ölüm reseptörlerinin (anti-Fas mAb and eksojen C₂-ceramide) tetiklediği JNK aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir.

Li H, Cell Death and Disease, 2013(4).

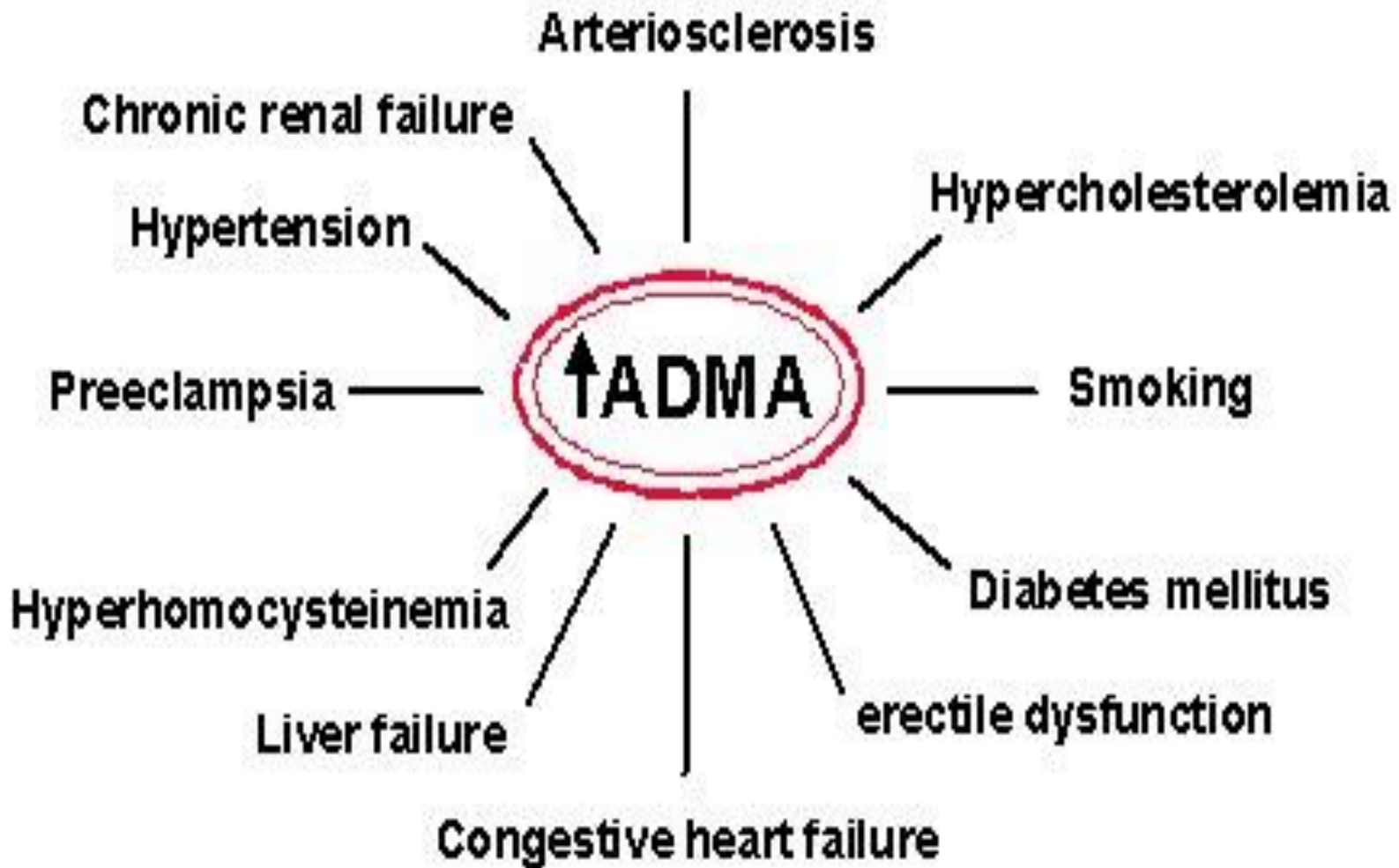
**Kolon kanserli hastalarda serum ADMA seviyesi
sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek**

Li H, Nature, 2013(ekim)



Total : Sağlıklı insanda: 0.471 ± 0.013 kolon K hastası: $0.663 \pm 0.011^*$

Endotelial disfonksiyon varlığında ADMA yapımı artar



Taktim edilen çalışma tartışma

- BVC içeren tedavi (KT) sonrası:
 - ET-1 ve CEA düzeylerinde anlamlı bir şekilde azalma olmuş (Tm ufalmış)
(p:0.020, p:0.012)
- BVC sonrası **ET-1 düzeyi azalan hastalarda (n:19, 52.7%) :**
PFS değeri daha kısa olmuş (6 vs 11 ay, p:0.022) Hızlı nüks ??
- Eğer ET-1; Tm mikroçevresini de etkileyerek proliferasyon, intravazasyon , metastaz yapma özelliklerini artıran bir madde ise,
- **BVC içeren tedavi sonrası serum ET-1 seviyelerinin düşmesi** (ET-1 yolağının blokajı)
neden nüks ü hızlandırıyor ??
- **ET-1 ve BVC arasında ters bir etkileşim mi var?**
- **ET-1 serum seviyesi veya Tm de ET-1 R düzeyi yüksek olan hastalarda BVC**
uygulanmasın mı?

Tartışma

- KRK de Tm de ET-1 ve VEGF-3 ekspresyonu artmıştır.
- VEGF seviyesi düşünce tümör dokusunda vazokonstrüksiyon olur ve tümör ölmez, büyümesi durur - mikrometastatik evrede kalır.
- Bu çalışmada, ET-1 seviyesi düşen hastalarda **ET-1 ile BVC arasındaki ters bir etkileşim nedeniyle mi,** hastalık kısa sürede **nüksetti?**
- **Yoksa**
- KT+ BVC tedavisi sonrasında **ET-1 seviyesinde rebound bir yükselme mi oldu?**
- **Bu çalışmada:**
- Relaps olanlarda veya KT stoplandıktan bir süre sonra **ET-1 seviyesi ölçülürse bu sorunun cevabı alınabilir.**

Serum ET-1 ölçümleri BVC içermeyen KT alan bir grupta da yapılırsa ve sonuçlar karşılaştırılırsa bu konudaki belirsizlik azalacaktır

Tartışma

ETA- R antagonistlerinin VEGF yi inhibe ettiği gösterilmiştir.

ETA-R inhibisyonu kapiller perfüzyonu artırıp,

KT nin Tm içine daha iyi dağılımını sağlar.

Rosana L, Cancer Res, 2003, (63)

.

Serum ET-1 seviyesi Ve/veya Tm ETAR seviyesi yüksek olan KRK tedavisinde

- **ETAR antagonistleri mi kullanılsın?**
- **Anti VEGF ve ETAR antagonistleri birlikte mi kullanılsın?**

Bu konuda devam eden onlarca çalışma var.

KOLOREKTAL KANSERDE METASTAZEKTOMİ YAPILMIŞ HASTALARDA PRİMER HASTALIK İLE METASTAZ ARASINDA KRAS DİSKORDANSI

AHMET ŞİYAR EKİNCİ

Primer hastalık ve metastaz cerrahisi yapılmış ve DNA analizine uygun 31 hastada primer tümör ve metastazda PCR ile K -RAS testi yapılmış.

-KRAS primer- metastaz diskordansı: %22 (7/31) .

- McNemar testi:

Bu oranın istatistiksel olarak anlamlı değil.

Diskordans saptanan hastalarda kodon 12'de mutasyonu mevcuttu. (p=1.00).

Diskordans saptanan ve saptanmayan hastalar arasında PSK ve TSK farkı saptanmadı

Tartışma:

Diskordans nedenleri: intratümöral heterojenite ve/veya hatalı mutasyon analizidir. K-ras diskordansı, hangi materyalden çalışılması tartışmalarını gündeme getirebilir.

Kolorektal karsinomun moleküler klasifikasyonu

Heredité	Kromozomal instabilite yolağı	Mismatch tamir yolağı	Serrated/CIMP pathway		Hibrid yolak
	Hereditér ve sporadic	Hereditér	Hereditér ve sporadic		Sporadic
CIMP durumu	Negatif	Negatif	yüksek	yüksek	düşük
MSI durumu	MSS	MSI-H	MSI-H	MSI-L	MSI-L or MSS
Kromozomal instabilite	var	yok	yok	yok	var
<i>KRAS</i> mutasy.	+++	+/-	---	---	+++
<i>BRAF</i> mutasy.	---	---	+++	+++	---
MLH1 durumu	Normal	Mutasyon	Methylated	Partial methylation	Normal
MGMT metilasyonu	---	---	+/-	+++	+++

CIMP: CpG island methylator phenotype; MSS: microsatellite stability; MSI: microsatellite instability; MSI-H: high-level microsatellite instability; MSI-L: low-level microsatellite instability; MGMT: O-6-methylguanine DNA methyltransferase; +++: Noffsinger AE. Serrated polyp

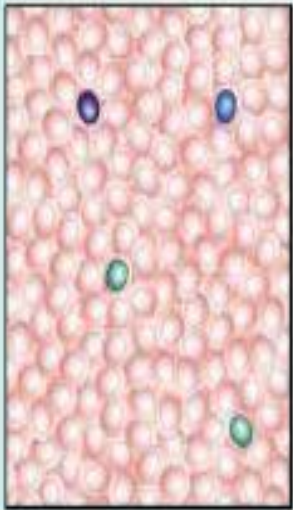
Poliklonal kolon tümörü oluşumu ve progresyonu

Medscape

A

KRAS mutations pre-exist in normal mucosa

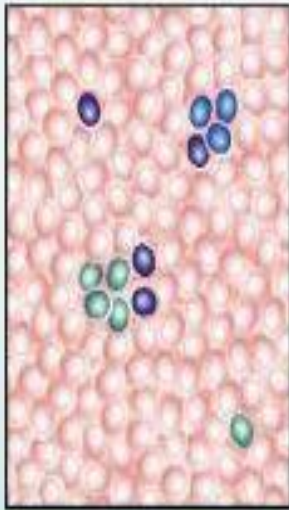
Genetic and/or epigenetic lesions accumulate during a time/exposure continuum



B

Polyclonal tumor initiation

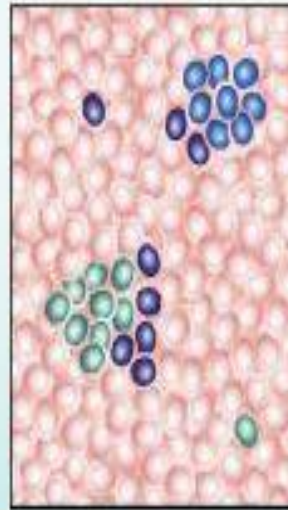
Proliferative advantage at juncture of complementing clones and additional genetic lesions



C

Tumor established

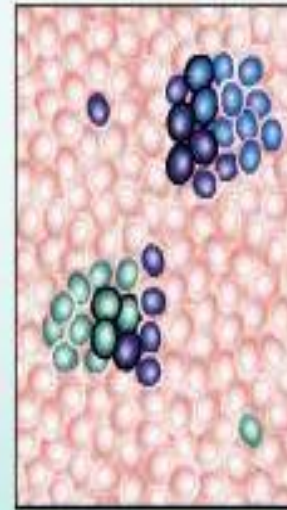
Outgrowth of clones with a selective advantage and potential loss of founding subpopulations



D

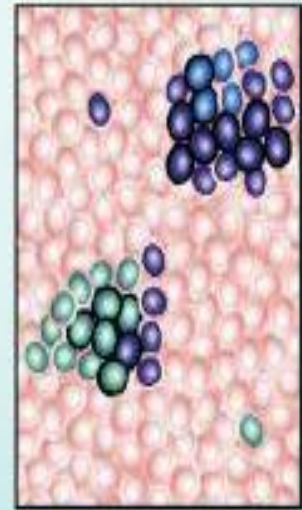
Tumor progression

Hypoxia-driven ROS may cause loss of *KRAS* mutant cells



E

Advanced, end-stage tumor



RAS onkojeninin klinik önemi

RAS tipleri: H-ras, K-ras, and N-ras.

K-ras : En sık insan KRK de mutasyon gösterir.

RAS mutasyonları tipik olarak nokta mutasyonlardır.

- **RAS mutasyonu varlığı: EGFR reseptörünü hedefleyen ajanlara (Cetuximab) direnç göstergesidir.**
- **RAS mutasyonu olan hastalarda: RAS uyarı iletim yolağını hedefleyen ajanların (Farnesil transferaz inhibitörleri) etkinliğini araştıran çalışmalar sürmektedir.**
- **Küratif rezeksiyon sonrasında; KRAS mutasyonu olanlarda nüks olasılığının (özellikle akciğerde) yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır**

[Cejas S....2009,4\(12\)](#)

[Tie J, Clin Cancer Res,2011: 17\(5\)](#)

Tümörlerinin KRAS durumuna göre anti-EGFR ile tedavi edilen hastalarda yaşam analizleri

Kanser	Tedavi	Cevap oranı (%) [†]	CO Doğal tip KRAS (%) [†]	Ort. PFS Doğal tip KRAS (ay)	Ort . PFS mutant KRAS (ay)	Ref.
Metastatik CRC	Panitumumab	10.0	17.0	3.1	1.9	[8]
Metastatic CRC	Cetuximab	7.8	16.0	5.0	1.7	[3]
Metastatic CRC	Cetuximab or panitumumab	19.0	39.0	NR	NR	[9]
Advanced NSCLC	Erlotinib	9.3	10.2	7.0	3.7	[41]
Adeno Kanser	Erlotinib or gefitinib	13.0	16.0	6.0	2.0	[1]

KRK de KRAS in önemi

- KRAS mutasyonu kötü bir prognostik faktör mü? Tartışmalı
- **MDA kanser merkezi : JCO, 2014(3)**
- 494 mets KRK hastası, kodon 12,13,61 bakılmış
- KRAS mut oranı: %41 (202/494)
- Mutasyon olan- olmayan **yaşam farkı yok.**
- OYS: 45.5 ay- 50.5 ay, p= 0.6
- **KRAS mut olanlarda akciğer mets oranı 1.6 kat yüksek.**
(P= 0.013)

- **230 mets KRK** hastası, KRAS kodon 12,13 mut.

KRAS mut olanlarda :

DFS daha kısa: 12 ay-10 ay, p= 0.035

Akc mets daha çok: % 57- % 35, p= 0.006

Cejas P, Plos One, 2009(18)

Tümörde KRAS durumu deęişebilir mi?

- Anti EGFR tedavisi öncesinde ve sonrasında Tümörün KRAS durumunun değişmediği gözlenmiştir.

Göttenlöhner S ve ark, J Oncol

- Oksidatif stresin (hipoksi) RAS uyarı iletim yolağını etkileyek, tümörün KRAS durumunu değiştirebildiği gösterilmiştir.

Parson B, Discov Med, 15(83), 2013

Shav AT, ProcNatl Acad Sci, 108/21)

- KRK li hastaların %10- 20 sinde, KRAS mutasyonu bağlamında intra tümöral heterojenite olduğu gösterilmiştir

Metastaz- primer tümör KRAS diskordansı

- 105 hastada KRAS tm \longleftrightarrow mets KRAS içeriği
- konkordans % 85.7
 - senkron mets: % 88.2
 - metakron mets: %100

Diskordans: % 14.3

- **Biyoanalizör ile dokularda DNA değerlendirilmesi:**
- Diskordans olan grupta :
- Tm DNA miktarı daha düşük (P=0.020),
- DNA uzunluğu daha kısa bulunmuş (P=0.0059)

KRK 'de primer tümörde KRAS diskordansı

- 113 hasta da
- KRAS mutasyonu= %34.9 (43/ 113)
- KRAS diskordansı(primer- mets): **%11.6**
- **Diskordant olgularda primer tümörlerin farklı kısımlarında KRAS durumu farklılıklar göstermiş. (p= 0.0059)**

Watanabe T ve ark, Dis Colon and Rectum, 2011 sept

- 153 mets KRK hastası
- Primer tümörde KRAS mutasyonu: %52.4 (75/153)
- Diskordans: %12.3 (13/106)

KRAS Diskordansı

- 305 mets KRK , karaciğer mets
Kodon 12, 13 mutasyonu bakılmış
Primer tümörde mutasyon: % 35.4 (108/305)
Diskordans (Tm- Mets): %3.6 (11/305)

Knijn N ve ark, BJC, 2011 (104)

Güney Kore çalışması, 143 hasta , kodon 12,13,61

KRAS mut oranı: %52

Primer – met diskordansı : %12.3 (13/106)

Akciğer mets. - primer Tm diskordansı: % 32.4, (p=0.005)

Diğer mets diskordans: % 12.3 (13/106)

KRAS mutasyonu olanlarda

akciğer mets : % 45- %22.1 , p= 0.003- daha sık

Karaciğer mets: %37.3- %70.6, p<0.001- daha seyrek

Lopez N, Pathologika, 2014 february,
Lee O ve ark, BMC, Cancer, 2012 (2)

KRAS ın KRK tedavisindeki önemi

- KRAS doğal olan tümörlerin % 65' i anti EGFR tedavilere cevap vermiyor.
- **Cevapsızlığın nedenleri:**
 - 1- İncelenen dokudaki **DNA kalitesi veya metodolojik problemler**
 - 2- **KRAS'ın heterojenliği**
 - 3- Farklı kodonlarda mutasyonlar olması? **Kodon : 12,13, (61) dışında**
 - 4-Tm de oluşan **hipoksi, KRAS mutant hücre kaybına yol açıyor.**
 - 5- KRAS doğal olduğu halde; **BRAF, NRAS mutasyonları** olabilir.
PIK3CA yolağındaki mutasyonlar olabilir.

Mets KKRK tedavisinde kat edecek uzun bir yol var

Sunulan alıřma

Sunulan çalışmada hasta sayısı az, (31 hasta)

Verileri deęerlendirirken dikkatli olmalı

% 22 diskordans oranı literatür verilerinin üstünde

Hasta sayısını artırarak bu çalışmaya devam etmek uygun olur