

[S-014]

Erken Evre Kolon Kanserlerinde RAS/BRAF Mutasyon Durumunun Prognoz ve Nüks Paternine Etkisi

Nazlı Kunt¹, Murat Araz², Mahmut Selman Yıldırım³, Sıddıka Fındık⁴, Mehmet Zahid Koçak², Melek Karakurt Eryılmaz², Mehmet Artaç²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: RAS ve BRAF mutasyonunun son dönem kolon kanseri tedavisinde kemoterapi ile birlikte hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasında prediktif olduğu ve hastalık prognozunu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Ancak, erken evre kanserde bu mutasyonel durumun prognoz ve hastalığın nüks paterni ile ilişkisine dair literatürde sınırlı çalışma vardır.

Bu çalışmada;erken evre kolon kanserinde klasik risk faktörleri olarak kabul edilen T4 tümör, MSI durumu, obstrüksiyon, perforasyon, lenfovasküler invazyon vb.'ne ek olarak mutasyonel durumun nüks anındaki klinik paterni ve sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirdik.

Gereç-Yöntem: İlk tanı anında erken evre kolon kanseri olan ve takipte nüks eden 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar RAS/BRAF mutasyonu pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Nüks anında mutasyonu pozitif olan hastaların erken evre dokusundan tekrar mutasyon analizi yapıldı. Mutasyon durumu ile progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS) ve nüks paterni arasındaki ilişki analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %57,50'si (n=46) erkek, %42,50'si (n=34) kadın olmak üzere iki grupta toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Erken evrede mutasyonu pozitif ve negatif olan hasta sayısı sırasıyla 39 ve 40 idi. Mutant grupta hastaların %69'u, wild grupta %70'i 3. evredeydi. Hem OS (47.27 aya karşı 67.53 ay; p= 0,02) hem de PFS (25.12 aya karşı 38.13 ay; p=0,049) mutant hastalarda istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. Her iki kolda da nüks anında hastaların çoğunda uzak metastaz mevcuttu (sırasıyla %61.5'e karşı %62.5). Uzak metastaz ve lokal nüks sıklığı açısından bakıldığında mutant olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. (p=0.657) Ancak RAS mutant hastalarda akciğer metastazı sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı. (p=0,048) Mutant hastaların erken evre dokusundan yapılan tekrar mutasyon analizinde hastaların %11.4'ünde henüz mutasyyn olmadığı saptandı.

Sonuç: Erken evre kolon kanserinde mutasyon varlığı daha kısa OS ve PFS ile ilişkilidir. Mutasyonel durum nüks paterni üzerine anlamlı etki göstermemiştir. Erken evre ile geç evredeki mutasyonel durum diskordansı nedeniyle, mutasyon analizinin mümkünse nüks anındaki dokudan yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: BRAF/RAS mutasyonu, kolon kanseri, nüks paterni, prognoz

Erken Evre Mutasyon Varlığına Göre Tümör Evresi ve Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

	Erken Evre Mutasyon+ (n=39)	Erken Evre Mutasyon- (n=40)	p
TNM Evresi			
Evre 2	3 (7,70)	8 (20,00)	0.042
Evre 3 Düşük Riskli	16 (41,00)	7 (17,50)	
Evre 3 Yüksek Riskli	20 (51,30)	25 (62,50)	
Yeterli Lenf Nodu			
Var	29 (74,40)	29 (72,50)	0.852
Yok	10 (25,60)	11 (27,50)	
Lenfatik İnvazyon			

Var Yok	22 (56,40) 17 (43,60)	21 (52,50) 19 (47,50)	0.727
Vasküler İnvazyon			
Var Yok	22 (56,40) 17 (43,60)	21 (52,50) 19 (47,50)	0.727
Perinöral İnvazyon			
Var Yok	20 (51,30) 19 (48,70)	23 (57,50) 17 (42,50)	0.579
Grade			
İyi Diferansiye Orta Diferansiye Kötü Diferansiye	15 (38,50) 19 (48,70) 5 (12,80)	11 (27,50) 19 (47,50) 10 (25,00)	0.321

Erken evrede mutasyonu pozitif olan hastaların çoğunluğu evre 3'teydi. Erken evre mutasyon durumu ile prognostik faktörler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Erken Evre Mutasyon Varlığına Göre Nüks ve Sağkalım Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Erken Evre Mutasyon+ (n=39)	Erken Evre Mutasyon- (n=40)	p
Hastalık Nüks Tipi			
Uzak Metastaz Lokal Nüks+Uzak Metastaz Lokal Nüks	24 (61,50) 13 (33,30) 2 (5,10)	25 (62,50) 4 (10,00) 11 (27,50)	0.657
Karaciğer Metastazı			
Evet Hayır	22 (56,40) 17 (43,60)	23 (57,50) 17 (42,50)	0.922
Lenf Nodu Metastazı			
Evet Hayır	19 (48,70) 20 (51,30)	20 (50,00) 20 (50,00)	0.909
Periton Metastazı			
Evet Hayır	11 (28,20) 28 (71,80)	15 (37,50) 25 (62,50)	0.379
Akciğer Metastazı			
Evet Hayır	12 (30,80) 27 (69,20)	5 (12,50) 35 (87,50)	0.048
Kemik Metastazı			

Evet	5 (12,80)	3 (7,50)	
Hayır	34 (87,20)	37 (92,50)	0.481
Beyin Metastazı			
Evet	1 (2,60)	1 (2,50)	
Hayır	38 (97,40)	39 (97,50)	1.000
Progresyonsuz Sağkalım	25.12 (CI: 6.02-13.31) ay	38.13 (CI: 27.91-48.30) ay	0.049
Genel Sağkalım	47.27 (CI: 33.95-60.59) ay	67.53 (CI: 54.20-80.85) ay	0.020

Her iki grup da çoğunlukla uzak metastaz olarak nüks etmişti (sırasıyla %61,5 24 hasta ve %62,5 25 hasta). Erken evre mutasyonu pozitif ve negatif hastalar arasında nüks paterni açısından anlamlı ilişki bulunmazken ($p=0.657$) erken evrede KRAS mutant olan hastalar daha fazla akciğer metastazı ile nüks etmişti. ($p=0.048$) Erken evre mutasyon pozitifliğinin pfs ($p=0.049$) ve os ($p=0.02$) yi önemli düzeyde azalttığı görüldü.