



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PLATİN,
FLUOROPİRİMİDİN VE İRİNOTEKAN DİRENÇLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NECİBE DİLAN POLAT

DANIŞMAN

PROF. DR. ARZU YAREN

DENİZLİ - 2015



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PLATİN,
FLUOROPİRİMİDİN VE İRİNOTEKAN DİRENÇLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NECİBE DİLAN POLAT

DANIŞMAN

PROF. DR. ARZU YAREN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.07.2014 tarih ve 2014TPF030 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2015

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, en başta değerli hocalarım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Keskin'e, tez hocam Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Arzu Yaren'e, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan Akça'ya ve bu sürede eğitimime katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum, tez yazma süreci boyunca her daim yardımına koşan Dr. Bedia Yetimli başta olmak üzere asistan arkadaşlarıma, sekreter arkadaşlarıma ve işimizi kolaylaştıran diğer bütün çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, hayatım boyunca bana sonsuz güven ve başarı duygusu aşıl原因an canım ağabeyim Y. Müh. Mustafa Özgür Polat'a, canım anneme ve babama

Teşekkür ederim.

ONAY SAYFASI

Dr. Arzu Yaren danışmanlığında Dr.NECİBE DİLAN POLAT tarafından yapılan"KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PLATİN, FLUOROPİRİMİDİN VE İRİNOTEKAN İLAÇ DİRENÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI " başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN



ÜYE



ÜYE



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 17.06.2015

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ÖZET	XIII
SUMMARY	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2 ETİYOLOJİ: RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
Genetik Predispozisyon.....	4
Yaşam Şekli ve Alışkanlıklar	4
Adenomatöz Polipler	5
2.3. HEREDİTER KOLOREKTAL KANSER SENDROMLARI.....	5
2.4. HİSTOPATOLOJİ.....	5
2.5. KLİNİK PREZENTASYON.....	6
Lokalize tümöre bağlı semptomlar:.....	6
Metastatik Hastalıkta Semptomlar.....	7
2.6. TANI.....	7
2.7. KOLOREKTAL KANSERDE EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	8
Evreleme	8
Prognostik Faktörler:.....	11
Kategori I faktörler:	11
2.8. TEDAVİ.....	12
Rektum Kanserinde Tedavi	13
Adjuvan Kemoterapi.....	13
İleri Evre ya da Metastatik Hastalıkta Kemoterapi.....	14
2.9. GENETİK POLİMORFİZMLERİN VE MUTASYONLARIN KEMOTERAPİ DİRENCİNDEKİ ROLÜ	15
5-Fluorouracil ve Etki Mekanizması	15

<i>5-FU direnç mekanizması olarak Timidilat Sentaz ekspresyonu ve Timidilat Sentazı kodlayan Polimorfizmler</i>	16
<i>Dihidroprimidin Dehidrojenaz (DPD) ve DPD gen polimorfizmleri</i>	17
<i>Metilentetrahidrofolat Redüktaz gen polimorfizmleri, Antifolatlar ve Fluoropirimidinler</i>	17
Oxaliplatin ve Etki Mekanizması	18
<i>Oxaliplatin ve Excision Repair Cross-Complementing group 1(ERCC1), X-Ray Repair Cross-Complementing group 1 (XRCC1), glutathione S-transferases P1 (GSTP1) single nucleotid polimorfizmleri</i>	18
İrinotekan ve Etki mekanizması	19
<i>UDP Glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), Cytocrom P 450 (CYP3A4-1B), (CYP3A5), Adenosine-triphosphate binding cassette (ABCB1-G3435T) polimorfizmleri ve İrinotekan metabolizması</i>	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1.HASTALAR	22
3.2. LABORATUAR TESTLERİ	22
3.3. GENETİK ANALİZ	22
DNA izolasyonu	22
Mutasyon Analizi.....	23
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4.BULGULAR	26
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	26
4.1.GENETİK MUTASYONLARIN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI	28
MTHFR- 677C> T tek nükleotid polimorfizmi	28
MTHFR 1298A> C tek nükleotid polimorfizmi	29
DPD-IVS14+1G>A tek nükleotid polimorfizmi	29
TSER tek nükleotid polimorfizmi.....	29
GSTP1-313A>G tek nükleotid polimorfizmi.....	30
XRCC1-28152G>A tek nükleotid polimorfizmi	30
ERCC1- 8092C>A tek nükleotid polimorfizmi	31
ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizmi.....	31
UGT1A1-28 promoter tek nükleotid polimorfizmi	32
CYP3A4-392A>G tek nükleotid polimorfizmi	32
CYP3A5-6986 A>G tek nükleotid polimorfizmi	33
ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmi.....	33
4.2.SAĞ KALIM ANALİZLERİ	34

5. TARTIŞMA	43
6.SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	58

SİMGELELER VE KISALTMALAR

ABC	Adenosine-triphosphate binding cassette
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BER	Base excision repair
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CRP	C-reaktif protein
DFS	Disease free survival
DPD	Dihydropyrimidine dehydrogenase
d NTP	Dinükleotidfosfat
d UMP	Deoksiüridin monofosfat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCC1 group	Excision Repair Cross-Complementing
5-FU	5-Fluorourasil
GSTP1	Glutathione S-transferases P1
KT	Kemoterapi
KRK	Kolorektal kanser
LAR	Low anterior resection
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LV	Leucovorine
MMR	Mismatch repair system
MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat redüktaz
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NER	Nucleotide excision repair
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar
OS	Overall survival
PCR	Polymerase chain reaction
PFS	Progression free survival

RT	Radyoterapi
TS	Timidilat Sentaz
SED	Sosyoekonomik durum
UGT1A1	Üridin-difosfat glukronosiltransferaz
VKI	Vücut kitle indeksi
WHO	World Health Organization
XRCC1	X-Ray Repair Cross-Complementing group

1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Pyrosequencing çalışma prensibi	24
Şekil 2: Erken evre hastalarda, MTHFR 1298A>C polimorfizmine göre hastalıksız sağkalım eğrileri.....	34
Şekil 3: Erken evre hastalarda, MTHFR 1298A>C polimorfizmine göre hastalıksız sağkalım eğrileri	35
Şekil-4 Erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C polimorfizmine göre hastalıksız sağkalım eğrileri	36
Şekil-5 Erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C polimorfizmine göre hastalıksız sağkalım eğrileri	36
Şekil-6 Erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C polimorfizmine göre hastalıksız sağkalım eğrileri	37
Şekil 7. Metastatik hastalarda, ERCC1- 8092C>A polimorfizmine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.....	39
Şekil 8. Metastatik hastalarda, ERCC1- 8092C>A polimorfizmine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri	39

Şekil 9. Metastatik hastalarda, ABCB1-3435C>T polimorfizmine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri40

Şekil-10 Metastatik hastalarda, XRCC1-28152G>A polimorfizmine göre tüm sağkalım eğrileri41

Şekil 11. Metastatik hastalarda, CYP3A4-A392G polimorfizmine göre tüm sağkalım eğrileri42

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kolorektal kanserlerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflaması.....	6
Tablo 2. Kolorektal Kanser TNM evrelemesi 2	9
Tablo 3. Anatomik evre/ Prognostik Gruplar.....	10
Tablo 4. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	26
Tablo-5 Hastaların gen polimorfizm analiz sonuçları.....	27

ÖZET

Kolorektal kanserli hastalarda Platin, Fluropirimidin ve İrinotekan ilaç dirençlerinin araştırılması

Dr. Necibe Dilan Polat

Kolorektal kanser, en yaygın malign tümörlerden birisidir ve dünya çapında önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Günümüzde 5-Fluorourasil, Oxaliplatin ve İrinotekan, kolorektal kanserin adjuvan ve palyatif tedavisinde en çok kullanılan kemoterapi ajanlarıdır. Kemoterapötik ilaçlarda meydana gelen ilaç dirençleri ve kemoterapötik ilaç toksisiteleri kolorektal kanserli hastalarda tedavi yanıtını olumsuz etkilemektedir. İlaç direnci ve toksisite multifaktöryeldir. Bunlar arasında transport mekanizmaları, metabolizma, moleküler mekanizmalar, apoptozdan korunma, hücre siklus kinetikleri aracılığıyla direnç ve ilaç metabolizmasına katılan enzimlere ait gen polimorfizmi gibi faktörler bulunmaktadır. Kanser kemoterapisine yanıt ve toksisitede bireysel farklılıkların oluşmasında genetik polimorfizmlerin rolü büyüktür.

Çalışmamızın amacı, Kolorektal kanser tanılı hastalarda, kemoterapide kullanılan 5-Fluorourasil, Oxaliplatin ve İrinotekan gibi ilaçların metabolizması ile ilgili genetik polimorfizmlerin kemoterapi yanıtı ve toksisite ile ilişkisini araştırmaktır.

Araştırmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 100 kolorektal kanser tanılı hasta dahil edildi. Biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı. DNA izolasyonu için kan örneği alındı. DNA izolasyonu yapıldı ve PCR çalışıldı. Genetik polimorfizm dağılımları belirlendi. 100 kolorektal kanser tanılı hastada 10 gene ait (GSTP1, XRCC1, ERCC1, MTHFR, TSER, DPD, UGT1A1, CYP3A4, CYP3A5 VE ABCB1) 12 tek nükleotid polimorfizmi ve genotipleri analiz edildi.

XRCC1-28152G>A G/A genotipi ile anemi ve nötropeni, ERCC1- 8092C>A A/A genotipi ile sigara içimi ve progresyon gelişimi, ERCC1-19007T>C polimorfizmi T/C genotipi ile diare-kabızlık ve ERCC1-19007T>C T/C - C/C genotipi ile nörotoksosite, CEA, CA19.9, LDH yüksek seviyeleri ve karaciğer metastazı, GSTP1-313A>G A/G genotipi ile sigara içimi arasında ilişki belirlendi. MTHFR- 677C> T T/T ve C/T genotipi ile nötropeni ve CEA, CRP yüksekliği, MTHFR 1298A> C C/C genotipi ile CRP yüksekliği ve progresyon, TSER 3R/3R-2R/3R genotipleri ile CRP, CEA yüksekliği, diare-kabızlık ve nötrofil ile, UGT1A1-28 promoter mutant ve heterozigot

genotipleri ile CEA yüksekliği, CYP3A4-392 A>G G/G ve A/G genotipi ile erkek cinsiyet, CYP3A5-6986 A>G G/G genotipi ile LDH ve CRP yüksekliği, ABCB1-3435C>T C/T genotipi ile trombositopeni, trombositoz, T/T genotipi ile erkek cinsiyet ilişkili olarak tespit edildi.

Sağkalım analizlerinde, erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizminin C/C (mutant) genotipinin, MTHFR 1298A>C tek nükleotid polimorfizmi C/C genotipinin daha kısa hastalıksız sağkalım süresiyle ilişkili olduğu belirlendi. Metastatik hasta grubunda, ABCB1-3435C>T polimorfizmi T/T genotipi ile daha kısa progresyonsuz sağ kalım arasında ve XRCC1-28152G>A polimorfizmi G/A ve A/A genotipi ile kısa ortalama tüm sağ- kalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. CYP3A4-392A>G polimorfizmi heterozigot (A/G) olan hastaların daha kısa ortalama tüm sağ kalım süresine sahip oldukları görüldü.

Sonuç olarak XRCC1-28152G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, GSTP1-313A>G, MTHFR- 677C> T, MTHFR 1298A> C, TSER, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-392 A>G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmlerinin toksisite ve klinikopatolojik özellikler üzerine, ERCC1-19007T>C, MTHFR 1298A>C, ABCB1-3435C>T, XRCC1-28152G>A, CYP3A4-392A>G tek nükleotid polimorfizmlerinin ise erken evre hastalarda hastalıksız, metastatik hastalarda progresyonsuz ve tüm sağkalım üzerine etkileri gösterildi.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, XRCC1, ERCC1, GSTP1, MTHFR, TSER, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 tek nükleotid polimorfizmleri, 5-Fluorourasil, Oxaliplatin, İrinotekan, toksisite, kemoterapi yanıtı.

SUMMARY

Platinum, Fluoropyrimidine and Irinotecan drug resistance research in patients with colorectal carcinoma

Dr. Necibe Dilan POLAT

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors and it has been a major health problem in the World. Currently, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin and Irinotecan are the most frequently used chemotherapeutic agent for the adjuvant and palliative treatment of colorectal cancer. Drug resistance and toxicity of the chemotherapeutic agents have adverse effects on treatment response. Drug resistance and toxicity are multifactorial and include; transport mechanisms, metabolism, molecular mechanisms, protection from apoptosis and gene polymorphism of the enzymes which function via cell cycle kinetics in the resistance and drug metabolism. Genetic polymorphisms have an important role in individual differences which occur in response to cancer chemotherapy and toxicity.

The purpose of this study is to investigate if genetic polymorphisms related to 5-Fluorouracil, Oxaliplatin and Irinotecan metabolisms influence the chemotherapy response and toxicity in colorectal cancer patients.

We investigated 100 colorectal cancer patients that were collected from Oncology Clinic of Pamukkale University. We evaluated biochemical parameters. Blood samples were collected for DNA isolation and PCR was studied. Distribution of the genetic polymorphisms was identified. We analyzed 12 single nucleotide polymorphisms and genotypes in 10 genes (GSTP1, XRCC1, ERCC1, MTHFR, TSER, DPD, UGT1A1, CYP3A4, CYP3A5 VE ABCB1) in 100 colorectal patients.

There was an association between XRCC1-28152G>A G/A genotype and anemia and neutropenia, ERCC1- 8092C>A A/A genotype and smoking and progression, ERCC1-19007T>C T/C genotype and diarrhea-constipation, ERCC1-19007T>C T/C - C/C genotypes and neuropathy, high level of CEA, CA19.9, LDH and liver metastasis, GSTP1-313A>G A/G genotype and smoking. MTHFR- 677C> T T/T ve C/T genotypes were related to neutropenia, high level of CEA and CRP. MTHFR 1298A> C C/C genotype was associated with high level of CRP and progression. High level of CEA, CRP, diarrhea-constipation and neutrophilia were related to TSER 3R/3R-2R/3R

genotypes. We also found an association between UGT1A1-28 promoter mutant and heterozygote genotypes and high level of CEA, CYP3A4-392 A>G G/G-A/G genotypes and male gender, CYP3A5-6986 A>G G/G genotype and high level of LDH and CRP, ABCB1-3435C>T C/T genotype and thrombocytopenia, thrombocytosis, T/T genotype and male gender.

In survival analysis, shorter disease free survival (DFS) was observed for ERCC1-19007T>C single nucleotide polymorphism C/C genotype and MTHFR 1298A>C single nucleotide polymorphism C/C genotype in early stage (I-II-III) patients. In metastatic patient group, shorter progression free survival (PFS) for ABCB1-3435C> polymorphism T/T genotype and shorter overall survival (OS) for XRCC1-28152G>A polymorphism G/A - A/A genotypes and for CYP3A4-392A>G polymorphism and heterozygote (A/G) genotypes was observed.

In conclusion; the effects of XRCC1-28152G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, GSTP1-313A>G, MTHFR- 677C> T, MTHFR 1298A> C, TSER, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-392 A>G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T single nucleotide polymorphisms on clinicopathologic variates and toxicity and the effects of ERCC1-19007T>C, MTHFR 1298A>C, ABCB1-3435C>T, XRCC1-28152G>A, CYP3A4-392A>G single nucleotide polymorphisms on disease free survival in early stage patients, progression free and overall survival in metastatic stage patients are showed.

Key words: Colorectal cancer, XRCC1, ERCC1, GSTP1, MTHFR, TSER, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 single nucleotide polymorphisms, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, toxicity, chemotherapy response.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser, potansiyel olarak kür sağlanabilen bir malignite olmasına rağmen, kanser-ilişkili ölümlerin 2. sırada en sık sebebi olmaya devam etmektedir (1,2). 5-Fluorourasil, Oxaliplatin ve İrinotekan, kolorektal kanserin adjuvan ve palyatif tedavisinde standart olarak kullanılan kemoterapi ajanlarıdır (3,4).

Gen polimorfizmleri ve mutasyonlar, kombinasyon kemoterapi tedavilerinde, yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedirler. Belirli bazı polimorfizmler, bazı ilaçların etkinliğinde değişiklik yaratırken, diğer bazıları da bu ilaçların toksisitesini büyük oranda arttırmaktadır. Bu sebeple, bu polimorfizmlerin belirlenmesinin, birçok kanser türünde, kemoterapiye klinik yanıt ya da kemoterapi ilişkili toksisiteyi öngörmeye etkili olabilecekleri düşünülmektedir (5,6).

5-Fluorourasil, Oxaliplatin ve İrinotekan kemoterapi toksisitesi sık görülmekte ve genellikle şiddetli olmaktadır. Bunun yanı sıra hastalarda bu ajanlara karşı tedavi yanıtında direnç gelişebilmektedir. Bu ilaçların metabolizmalarını etkileyen genetik polimorfizmler ile hastalarda oluşan tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi tanımlamak, adjuvan ve palyatif kemoterapi tedavilerinin bireyselleştirilmesine ve optimize edilmesine yardımcı olacaktır (7).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), Timidilat Sentaz (TS), Dihidropirimidin Dehidrojenaz (DPD), 5-Fluorourasil metabolizmasına katılan, ilaç etkinliğini ve toksisitesini belirleyen enzimlerdir. MTHFR 677C>T transizyonu ve 1298A>C transversiyonunun, kolon ve meme kanser hücrelerinde fluorourasilin yüksek sitotoksik aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126). Artmış TS ekspresyonunun, 5-FU direncinden sorumlu asıl moleküler mekanizma olduğu yaygın olarak kabul edilmekte ve potansiyel prognostik ve prediktif belirteç olarak kullanılması önerilmektedir (112). DPD aktivitesindeki yetersizliğin 5-FU ilişkili toksisite ile yakından ilişkili olduğu iyi bilinen bilimsel bir gerçektir. DPD yetmezliği, stomatit, mukozit, diare ve nörotoksisite gibi 5-FU ilişkili toksisiteyle bağlantılıdır (8)

Çeşitli çalışmalar, DNA tamirine katılan genlerde görülen, *Excision Repair Cross-Complementing group 1 (ERCC1)* (134) ve *X-Ray Repair Cross-Complementing group 1 (XRCC1)* (9,10), ilaç metabolizması ile ilgili, *glutathione S-transferases P1 (GSTP1)*

(137,138) içine alan, *single nucleotid* polimorfizmlerin, metastatik kolorektal kanser tedavisi için oxaliplatin-temelli kemoterapi alan hastalarda klinik sonucu tahminde kullanılabileceğini bildirmiştir.

UDP Glucuronosyl transferase 1A1, Cytocrom P 450 ve *Adenosine-triphosphate binding cassette* enzim sistemleri, İrinotekan metabolizmasında görevlidirler. UGT1A1, CYP3A4-1B, CYP3A5, ABCB1 polimorfizmlerindeki varyasyonlar hastaların irinotekanın toksik yan etkilerine maruz kalmasına ve terapötik yanıtı negatif etkilemesine neden olabilirler (11,12).

Bu çalışmada, kolorektal kanser tanılı hastalarda, kemoterapide kullanılan 5-Fluorourasil, Oxaliplatin ve İrinotekan gibi ilaçların metabolizması ile ilgili TSER, MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A> C, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmlerinin kemoterapi yanıtı ve toksisite ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kolorektal kanser, yaygın ve ölümcül bir hastalıktır; dünya çapında, en sık tanı konulan kanserlerden dördüncüsü ve kanserle ilişkili ölümlerin en önemli ikinci sebebidir. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2015 verilerine göre, 98.830 yeni kolon kanseri vakası ve yaklaşık 40.000 yeni rektal kanser vakası belirlenmiş olup, kolon ve rektum kanser mortalitesi yaklaşık 50.310 ölüm olarak tahmin edilmektedir (1). 2015 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre, Türkiye’de kolorektal kanser görülme sıklığı açısından tüm kanserler içerisinde % 13.1 ile kadınlarda ve % 20.7 ile erkeklerde 3. Sırada yer almaktadır (2). Yakın geçmişte farklı disiplinlerden birçok araştırmacı karsinogenez, tarama, korunma ve antikanser tedavi alanlarında önemli buluşlar yapmıştır. 2000 li yıllardan itibaren k

Kolorektal kanser tedavisi sürekli gelişmiştir (3). Zaman içinde bu gelişmeler kolorektal insidans ve mortalitesinde süregelen azalmaya katkıda bulunmalıdır (4).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanser Avrupa ve batı ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri arasında kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (5) En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zellanda, Avrupa ve Kuzey Amerika’da görülmekte iken, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Santral Asya’da görülmektedir. İnsidans oranlarında görülen, bu coğrafi farklılıkların, bireylerde genetik olarak tanımlanan yatkınlığa eklenen diyetel ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (6,7).

Düşük Sosyoekonomik durum (SED), kolorektal kanser gelişiminde artmış risk ile ilişkilidir. Fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme, sigara içimi ve obezite gibi sağlıksız fakat potansiyel olarak modifiye edilebilir davranışlar, düşük sosyoekonomik durumla ilişkilidir (8,9). Kolon kanseri 40 yaşından önce nadir görülürken, insidans belirgin olarak 40-50 yaşları arasında artmaktadır. Yaş-spesifik insidans oranları her 10 yılda bir ikiye katlanarak, 75 yaş civarında en yüksek düzeyine ulaşır (10,11). Kolorektal kanser

insidansı, erkeklerde, kadınlara oranla % 25 ve Afrikalı Amerikalılarda beyazlara oranla % 20 daha yüksektir (12).

2.2 ETİYOLOJİ: RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik Predispozisyon

Ailesel faktörler, birinci ve ikinci derece akrabalık ve başlangıç yaşına bağlı olarak, sporadik kolorektal kanser riskine önemli oranda katkıda bulunurlar. En azından bir birinci derece akrabada kolorektal kanser mevcut olması, kolorektal kanser riskini iki kat arttırmaktadır. Hastanın 60 yaşından önce etkilenmiş olması durumunda bu risk daha da artmaktadır (7).

Çevresel Risk Faktörleri

Endüstrileşmiş ülkelerde kolorektal kanserler daha sıktır. Buna karşılık az gelişmiş ülkelerde daha az görülmektedir. Düşük riskli bölgelerden göç edenlerde riskin artması da çevresel faktörlerin etiyojideki önemini göstermektedir (5).

Diyet

Birçok epidemik çalışma, yüksek meyve ve sebze içeren diyet alımı ile kolorektal kanserden korunma arasında ilişki olduğunu göstermiştir (13,14). Folik asit kolonun da içinde olduğu birçok dokuda kanser patogenezi engellemektedir (15,16,17). B6 vitamini, kalsiyum, süt ve süt ürünlerinden zengin beslenmenin kolorektal kansere karşı koruyucu olduğu ve kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (18,19,20). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir analiz, D vitamini yetmezliğinin kolon kanseri riskini arttırdığını ortaya koymuştur (21). Kırmızı et, özellikle de kızartma, ızgara ve işlenmiş kırmızı et tüketiminin fazla olması artmış kolorektal kanser riski ile ilişkilidir (22,23)

Yaşam Şekli ve Alışkanlıklar

Son çalışmalarda artmış vücut kitle indeksi (VKI) ve santral obesitenin kolorektal kanserde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (24). Fiziksel inaktivite ve uzun süreli sigara içimi kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur(7). Alkol ile yapılan birçok çalışmada alkol alımı ile kolorektal kanser riskinde artış gözlenmiştir (25). Düzenli

aspirin ve nonsteroid anti- inflamatuvar ilaç (NSAII) tüketenlerde kolorektal kanser riski azalmaktadır (26,27)

Adenomatöz Polipler

Kolorektal kanserler, adenomatöz polipleri olan hastalarda olmayanlara göre daha sık görülür. Adenomların %5 'inde karsinom vardır. Tübüler adenomlara göre villöz ve tübülövilöz adenomlarda malign dönüşüm potansiyeli 8-10 kat yüksektir (28).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Kronik Ülseratif Kolit ile kolon neoplazisi arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Hastalığın yaygınlığı, süresi ve aktivitesi bu ilişkinin temel belirleyenleridir. Genel popülasyonla kıyaslandığında, pankolitli hastalarda kolorektal kanser riski 5-15 kat artmaktadır (29)

Her ne kadar, daha az veri de olsa, Crohn hastalığına bağlı pankolitte, yaygın Ülseratif Kolitte olduğu gibi, kolon malignitesi açısından benzer relatif risk görülmektedir (30)

2.3. HEREDİTER KOLOREKTAL KANSER SENDROMLARI

Kolorektal kanser patogenezinde rol oynayan, birkaç tane spesifik genetik hastalık mevcuttur. Bu hastalıkların çoğu otozomal dominant olarak kalıtılır ve kolorektal kanser gelişimi açısından çok yüksek risk taşımaktadırlar. Familial Adenomatöz Polipozis ve Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)), en sık görülen ailesel kolon kanser sendromları iken, bu iki sendrom birlikte, KRK vakalarının sadece %5 ini oluşturmaktadır(31,32).

2.4. HİSTOPATOLOJİ

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu, histolojik derecelendirme ile sınıflandırılan, adenokarsinomlardır. Diğer histolojik tipler relatif olarak nadirdir. Kolorektal kanserlerin histopatolojik sınıflandırılması Tablo-1 de gösterilmektedir (33).

Tablo 1. Kolorektal kanserlerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflaması.

Kolorektal Kanserlerin Histopatolojik Sınıflaması
Adenokanser
Müsinöz adenokanser
Taşlı yüzük hücreli kanser
Küçük hücreli kanser
Skvamöz hücreli kanser
Adenoskuamöz kanser
Medüller kanser
Andiferansiye kanser

2.5. KLİNİK PREZENTASYON

Kolorektal kanserde semptomlar, tipik olarak tümörün intestinal lümenine doğru ya da etraftaki yapılara doğru büyümesine bağlı olarak ortaya çıkar ve sonuç olarak, semptomatik prezentasyon, göreceli olarak ileri dereceli hastalığı yansıtır.

Lokalize tümöre bağlı semptomlar:

Kolorektal kanser ile ilişkili tipik semptom ve bulgular; hematokezya ya da melena, abdominal ağrı, başka nedenlerle açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve /veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklikleri içermektedir. Abdominal distansiyon ve /veya obstrüksiyon belirtisi olabilen bulantı-kusma gibi semptomlar başvuru anında daha az sıklıkla görülebilen semptomlardır (34). Obstrüktif semptomlar, radyolojik görüntüleme yöntemlerinde ‘apple core’ görüntüsü olarak tanımlanan görüntüyü yaratan ve kolonu çepeçevre saran kanserlerde çok daha sık görülmektedir (35,36). Rektal kanser, tenesmus, rektal ağrı ve dışkı çapında bozulma gibi semptomlarla başvurabilir (37).

Metastatik Hastalıkta Semptomlar

Hastalar, aynı zamanda metastatik hastalığa bağlı semptom ve bulgularla başvurabilirler. Kolorektal kanser de, lenf nodları, karaciğer, akciğerler ve periton, en sık metastaz alanlarıdır. Hastalar, bu alanlardan herhangi birinde mevcut olan metastaza bağlı semptomlarla başvurabilmektedir. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyma, supraklavikular lenfadenopati ya da periumblikal nodüller genellikle ileri derece sıklıkla metastatik hastalığın sinyalleridir (38).

2.6. TANI

Tanısal yaklaşımlar, hastanın ayrıntılı anamnezini, aile öyküsünü, fizik muayeneyi ve laboratuvar testlerini, kolonoskopiyi ve tüm vücut kompüterize tomografisini içermelidir (7).

Kolorektal kanserden, yukarıda belirttiğimiz semptomların ve bulguların bir ya da daha fazlasının mevcut olmasına bağlı olarak şüphelenilebilir ya da kolorektal kanser asemptomatik olabilir ve yüksek riskli hastalarda rutin tarama esnasında saptanabilir. Kolorektal kanserden şüphelenilmesi halinde, gaitada gizli kan, kolonoskopi, baryum enema ya da kompüterize tomografi yapılmalıdır (38).

Kolonoskopi, kolorektal kanser tanısında en hassas ve çok yönlü tanı testidir. Kolonoskopi ile kitle ya da lezyon lokalize edilebilir ve biyopsi alınabilir. Bununla birlikte eş zamanlı neoplazmlar tespit edilebilirken, mevcut poliplerin çıkarılmasına olanak sağlamaktadır (39,40).

Barium enema, yaygın olarak ulaşılabilen ve kolorektal kanseri işaret eden semptomu olan hastalarda tanıda kullanılabilir (41,42).

Kompüterize tomografi (BT) kolonoskopi, kolonoskopinin çeşitli nedenlerle tamamlanamadığı hastalarda ve kolorektal kanserden şüphelenilen hastalarda, başlangıç tanı testi olarak kullanılmaya başlanmıştır (38).

2.7. KOLOREKTAL KANSERDE EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Evreleme

Günümüzde, kolorektal kanser evrelemesinde, Amerikan Kanser Birliği (*American Joint Committee on Cancer-AJCC*) ve Uluslararası Kanser Birliğinin (*International Union Against Cancer - UICC*) geliştirmiş olduğu TNM evrelemesi kullanılmaktadır (43).

Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz Evrelemesi

TNM evreleme sistemi, kolorektal kanseri, primer tümörün boyutuna bakmaksızın, invazivliğine (T evresi), tutulan lokal-bölgesel lenf nodu sayısına (N evresi) ve uzak organ metastazının varlığına (M evresi) dayanarak sınıflandırmaktadır. Lenf nodu tutulumu Kolorektal kanser prognozunda büyük öneme sahiptir. Bu sebeple günümüz TNM evrelemesi, en az 12 lenf nodu incelemesini gerektirmektedir. AJCC tarafından önerilen TNM evreleme sistemi Tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir.

Tablo–2. Kolorektal Kanser TNM evrelemesi - 7th edition

Primer Tümör

Tx: Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok

T0: Primer tümör gösterilemedi

Tis: Karsinoma insitu : intraepitelial ya da lamina propria invazyonu

T1: Submukoza tutulmuş

T2: Muskularis propria tutulmuş

T3: Tümör muskularis propria'dan perikolorektal dokulara doğru invaze olmuş

T4a: Tümör, visseral peritonun yüzeyini penetre etmiş

T4b: Tümör direkt olarak diğer organlara invaze olmuş ya da yapışmış

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf bezi hakkında herhangi bir bilgi yok

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı gösterilemedi

N1: Bir-üç lenf bezi tutulumu

N1a: bir bölgesel lenf nodu metastazı

N1b: iki-üç bölgesel lenf nodu metastazı

N1c: Tümör, subseroza, mezenter ya da nonperitonealize perikolik ya da perirektal dokulara bölgesel lenf nodu tutulumu olmaksızın yayılmış

N2: Dört ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N2a: 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N2b: 7 ya da daha fazla lenf nodu metastazı

Tablo 2. Devamı Kolorektal Kanser TNM evrelemesi - 7th edition

Uzak Metastaz	
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz var
M1a:	Metastaz bir organ ya da bölge ile sınırlı (örn, karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu)
M1b:	Metastaz birden fazla organ/bölgede ya da peritonda

Tablo-3. Anatomik evre/ Prognostik Gruplar

Evre	Birincil tümör (T)	Bölgesel lenf bezi (N)	Uzak metastaz (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

Prognostik Faktörler:

1999 yılında Amerikan Patologlar Koleji, kolorektal kanserde, biyolojik, genetik, moleküler ve doku temelli faktörleri değerlendirdi. Varsayılan prognostik faktörler, prognostik değerlerini ortaya koyan yayınlanmış kanıtların güçlülüğünü yansıtan kategorilere göre gruplara ayırıldı. Bu sınıflamaya göre, 5 ayrı kategori (kategori I,IIA, IIB, III, IV) belirlendi.

- Kategori I: Prognostik önemi kesinlikle kanıtlanmış olan faktörleri içermektedir. Bu faktörler, istatistiksel multipl sağlam çalışmadan elde edilen kanıtlara dayanarak belirlenmiş ve hasta tedavisinde kullanılmıştır (44).

Burada, kolorektal kanserde, belgelenmiş ve klinik olarak onaylanmış prognostik belirteçler olmaları nedeniyle, Kategori I prognostik faktörlere deyinilecektir.

Kategori I faktörler:

1-Lokal tümörün yaygınlığı: Lokal tümörün yaygınlığı (tümör penetrasyon derinliği), bağımsız olarak sağkalımı etkilemektedir (45,46). Tümörün serozal tutulumu patolojik olarak kötü bir faktördür ve prognoz üzerine etkisi kötüdür (44,46,47,48).

2-Bölgesel Lenf Nodları: Kolorektal kanserde, uzak metastazdan sonra, cerrahi rezeksiyon sonrası en güçlü prognostik belirteçlerden birisi bölgesel lenf nodu tutulumudur. Kolon kanserinde ve rektum kanserinde, lenf nodu yayılımı adjuvan kemoterapi için endikasyondur. Tutulan lenf nodu sayısı, prognozda çok güçlü bir belirleyicidir (49,50,51). Bu sebeple, 2010 TNM evrelemesi, tutulan lenf nodu sayısına göre, nodal tutulumu alt sınıflara ayırmaktadır (tablo 2-3).

3- Mezenterik Nodüller: TNM evreleme sistemi, perikolik, perirektal yağ dokusu ya da bitişik mezenter dokuda mevcut olan herhangi bir büyüklükte düzensiz yuvarlak tümör nodül depozitlerini tanımlamak amacıyla satellit nodül terimini kullanmaktadır (49). Bu nodüller, rezidüel nodal yapıya sahip olmasalar bile, nodal metastazlara (lenf nodunun yerini alan bir tümör) eşdeğer olarak kabul edilmektedirler ve diğer nodal metastazların yokluğunda, N1c hastalık olarak evrenirler. Bu tümör depozitlerinin varlığı, kuvvetli olumsuz prognostik bir özelliktir (52-53).

4-Nodal Mikrometastazlar: İzole tümör hücreleri, tek tek tümör hücreleridir ya da en büyük çapı 0,2 mm ve daha küçük olan tümör hücre kümeleridir. Histolojik kesitlerde, IHC metodları kullanılarak görülen tümörler ya da *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) kullanılarak tümör spesifik RNA belirlenmesine dayanan non-histolojik moleküler metodlarla belirlenen herhangi bir tümördür (54, 55).

5-Vasküler İnvazyon: Tümörün venlere ya da post-kapiller lenfatikleri ve vanülleri temsil eden küçük non-muskularize damarlara invazyonu önemli bir prognostik belirteçtir. Venöz invazyon, özellikle de ektramural venöz invazyon, lenfatik invazyonda olduğu gibi bağımsız bir olumsuz prognostik faktördür (45, 47, 56, 57, 58).

6- Rezidüel tümör: Cerrahi tedavi sonrasında rezidüel tümör mevcut olması, olumsuz bir prognostik faktördür (44-59-60).

7- Serum CEA: Preoperatif CEA değerleri, prognostik öneme sahiptir. CEA seviyeleri 5.0 ng/ml ve üzerinde olmasının, tümör evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine olumsuz etkisi vardır (45-61-62).

2.8. TEDAVİ

Kolorektal kanserlerin tedavisi, tümörün lokalizasyonu ve evresi temel alınarak yapılmaktadır. Tümörün evresine göre, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçenekleridir. Poliplerde ve evre I kolorektal kanserlerde altın standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Evre II kolon kanserinde cerrahi rezeksiyon sonrasında, adjuvan kemoterapi uygulamasının yapılıp yapılmayacağı, risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, rekkürrens açısından yüksek risk taşıyıp taşımadığına göre belirlenir. Evre II kanserlerde, adjuvan kemoterapinin faydası, sağkalımı %5 den daha fazla uzatmamaktadır. Medikal ve psikiyatrik kontraendikasyon olmadığı sürece, lenf nodu pozitifliği olan, evre III tüm hastaların postoperatif kemoterapi alması önerilmektedir. Evre IV kolorektal kanserli bir grup seçilmiş hastada cerrahi rezeksiyon bir tedavi yöntemi olabilir ve uzun dönem sağkalımda avantaj sağlayabilmektedir. Rezeke edilemeyen metastatik kolorektal kanserler için küratif bir tedavi modalitesi mevcut değildir. Bu hastalarda tedavi, palyasyon ve semptom kontrolünü amaçlayan sistemik kemoterapidir (1).

Rektum Kanserinde Tedavi

Cerrahi rezeksiyon, rektal kanserde küratif tedavinin köşetaşdır. Yüzeysel olarak invaziv, küçük kanserler, lokal eksizyon gibi sınırlı cerrahi prosedürlerle efektif olarak tedavi edilebilirler. Bununla beraber hastaların çoğunda, *low anterior rezeksiyon* (LAR) ya da abdominoperineal rezeksiyon gibi çok daha yaygın cerrahi gerektiren, derin invaziv tümörler mevcuttur. Tüm bu hastaların cerrahi ve onkolojik tedavisi, büyük oranda hastalığın evresi ve rektumdaki lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir (63,64).

Neoadjuvan ya da indüksiyon kemoradyoterapisi, rektal kanserlerde artarak kullanılan bir tedavi stratejisidir. Özellikle T3 ya da T4 rektal kanser varlığında önerilmektedir (65,66).

Neoadjuvan radyoterapi (RT) süresince, 5-Flourourasil (5-FU) infüzyonu veya günlük *capecitabine* kullanımı radyoterapi duyarlılığını artıran kemoterapötik ajanlardır (1).

Adjuvan Kemoterapi

Kolorektal kanserinin potansiyel olarak küratif rezeksiyonu yapılan hastalarda, operasyon sonrası (adjuvan) kemoterapi uygulaması ile, mikrometastazları eradike etmek, bu şekilde hastalık rekürrens olasılığını azaltmak ve kür oranlarını arttırmak amaçlanmaktadır. Adjuvan kemoterapinin faydaları, en açık şekilde evre III (lenf nodu pozitif) hastalarda kanıtlanmıştır. Bu hastalarda, modern kemoterapi ile, hastalık rekürrens riskinde yaklaşık %30 azalma ve mortalitede %22-32 azalma mevcuttur (67,68,69).

Rezeke edilmiş, metastazı olmayan kolon kanserli hastalar için adjuvan kemoterapi seçenekleri hastalığın evresine bağlıdır.

- Evre I hastalığı olan kolon kanserli hastalar, adjuvan kemoterapi gerektirmemektedirler (1,70).
- Düşük riskli evre II hastalar, bir klinik çalışmaya dahil olabilirler, adjuvan kemoterapi verilmeksizin izlenebilirler ya da *capecitabine* ya da *5-FU/ leucovorin* (LV) verilmesi düşünülebilir (71,72).

- Yüksek riskli evre II hastalıklı hastalar; T4 tümörler (evre IIB/IIC) de dahil olmak üzere, az diferansiye histoloji (*MSI-High* dışındaki hastalar), lenfovasküler invazyon, bağırsak obstrüksiyonu, lokalize perforasyonlu lezyonlar, yakın, belirlenemeyen ve pozitif sınırı olanlar, ya da yeterinde örneklenemeyen lenf nodları gibi kötü prognostik özellikler taşıyan hastalar olarak tanımlanmakta ve adjuvan kemoterapi için değerlendirilebilmektedirler. Adjuvan kemoterapi olarak, bu hastalarda *5-FU/LV*, *capecitabine*, *FOLFOX*, *capecitabine-oxaliplatin (CapeOx)* ya da *bolus 5-FU/LV/Oxaliplatin (FLOX)* kullanılabilir (73,74). Adjuvan tedavi olmaksızın gözlem de, bu popülasyon için bir seçenektir (1).
- Evre III hastalığı olan hastalar için panel, primer cerrahi tedavi sonrasında 6 aylık adjuvan kemoterapi önermektedir (75). *FOLFOX* (71, 72, 76), *CapeOx* (77-78) (herikisi de kategori 1 dir ve tercih edilir.); *FLOX* (kategori 1) (77, 78, 79) ya da tek ajan *capecitabine* (80), ya da *oxaliplatinin* uygun olmadığı bilinen hastalarda *5-FU/LV* (81,82) tedavi seçenekleridir.

İleri Evre ya da Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Günümüzde, yaygın metastatik kolon kanserinin tedavisi, çok çeşitli aktif etken maddeyi, kombinasyon ya da tek ajan olarak içermektedir. Bunlar; *5-FU/LV*, *capacitabine*, *irinotekan*, *oxaliplatin*, *bevacizumab*, *cetuximab*, *panitumumab*, *zif-aflibercept* ve *regorafenib* gibi ilaçlardır (83,84,85,86). Tedavi seçeneği, tedavi amacının ne olduğu tartışmasına bağlı olarak belirlenmektedir. Hastanın daha önceden aldığı kemoterapilerin zamanlaması ve tipi, başlanması planlanan kemoterapötik ajanların toksisitesi göz önünde bulundurulmuş faktörlerdir. Kullanılacak olan kemoterapötiklerin etkinliği ve güvenliğinin bireysel tedavide göz önünde bulundurulmasının yanı sıra, ilaç dozları, zamanlaması, uygulanma metodları ve hastanın performans durumunun da değerlendirilmesi gerekmektedir.

İntensif tedavi için uygun bir hastada, metastatik hastalık için başlangıç tedavisi olarak önerilen panelde mevcut olan 5 kemoterapi rejimi; *FOLFOX*, *FOLFIRI*, *CapeOx*, infüzyonel *5-FU/LV* ya da *capecitabine* ya da *FOLFOXIRI* dir (83,84,85,86,87,88,89).

2.9. GENETİK POLİMORFİZMLERİN VE MUTASYONLARIN KEMOTERAPİ DİRENCİNDEKİ ROLÜ

Gen polimorfizmleri ve mutasyonlar, kombinasyon kemoterapi tedavilerinde, yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedirler. Belirli bazı polimorfizmler, bazı ilaçların etkisini artırırken, diğer bazıları da bu ilaçların toksisitesini büyük oranda arttırmaktadır. Bu sebeple, birçok kanser türünde, kemoterapiye klinik yanıt ya da kemoterapi ilişkili toksisiteyi öngörmeye etkili olabilecekleri düşünülmektedir.

Son 20 yılda, metabolizma ve selüler transportta görev alan enzimleri kodlayan genetik yollar ve kemoterapötik ajanların etki mekanizmaları araştırılmıştır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar üzerine yapılan farmakogenetik çalışmalar, ilaç metabolize edici enzimlerin spesifik genetik varyantları ile kemoterapötik yan etkileri ve toksisite arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Öncelikle, genetik anormalliklerin tedavi yanıtını etkilediği gözlemlenmiştir (90,91).

Günümüzde kolon kanserinde kullanılan tedaviler ile, artmış kemoterapi cevap oranından ya da tedaviye yanıtta yetersizlikten ve artmış toksisiteden sorumlu genetik polimorfizmler arasındaki korelasyon araştırılmaktadır. Kolorektal kanser tedavisindeki ilerlemelere ve moleküler yollarla ilgili bilginin artmış olmasına rağmen, bazı insanlar tedaviye yanıt verirken, diğerlerinin neden vermediği ile ilgili kavrayışımız halen zayıf kalmaktadır. Bu sebeple, kemoterapi ajanlarının metabolizmaları ve direnç mekanizmalarının daha iyi kavranması, hayati önem taşımaktadır (92).

5-Fluorouracil ve Etki Mekanizması

Kolorektal kanser tedavisinin omurgasını oluşturmada olan *5-Fluorouracil*, 50 yıl önce geliştirilmiştir (93). Erken ve ileri evre kolorektal kanserli hastalarda, tedavinin temel taşı oluşturmaya devam etmektedir. *5-Fluorouracil*, florinide edilmiş bir pirimidindir ve primer olarak, pirimidin nükleotid sentezinde, hız- kısıtlayıcı enzim olarak görev alan timidilat sentezi inhibe ederek etki etmektedir (94). 5-FU, genellikle, azaltılmış folat molekülü olan *Leucovorin* ile birlikte uygulanmaktadır. *Leucovorin*, 5-

FU'in Timidilat sentaz ile olan bağlanmasını stabilize eder ve bu sayede 5-FU aracılıklı DNA sentez inhibisyonunu arttırmaktadır (95).

5-FU direnç mekanizması olarak Timidilat Sentaz ekspresyonu ve Timidilat Sentazı kodlayan Polimorfizmler

Timidilat Sentaz (TS), 5-FU'nun ve ilişkili ilaçların temel moleküler hedefidir. 5-FU kemoterapisine cevabın en yaygın olarak incelenen biyolojik belirteçtir. TS; 5,10 metilen tetrahidrofolatı kullanarak, deoksiüridin monofosfatın (dUMP), deoksitimidin monofosfata metilasyonunu katalizler. Bu sebeple TS, DNA replikasyon ve tamirinin hayati prekürsörü olan timidilat'ın *denovo* sentezinde anahtar enzimdir (96).

5-FU antitümör aktivitesi, temel olarak, aktif 5-FU metaboliti 5-fluoro-2'-deoksiüridin-5'-monofosfat, TS ve folat kofaktör arasında, kovalent üçlü kompleks (*covalent ternary complex*) formasyonu aracılığıyla, TS enzim aktivitesinin inhibisyonu ile belirlenmektedir (96,97). Bu kompleksin stabilitesi, yüksek oranda, selüler folat kofaktör havuzlarının farklı boyut ve kompozisyonuna bağlıdır (98). Anstabil ikili kompleks (*unstable binary complex*), zayıf enzim inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (99).

Artmış TS ekspresyonunun, 5-FU direncinden sorumlu majör moleküler mekanizma olduğu yaygın olarak kabul edilmekte, potansiyel prognostik ve prediktif belirteç olarak kullanılması önerilmektedir.

1994 yılında, Johnston ve arkadaşları, ilk defa düşük TS seviyeleri ve 5-FU adjuvan kemoterapi tedavisi alan rektal kanser hastalarında sağkalımda iyileşme arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (100). 2004 yılında, Popat ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz, 5-FU ile tedavi edilen ileri evre hastalığı olan kolorektal kanser hastalarının, primer tümör ya da metastazlarında, düşük TS ekspresyonu olması halinde, belirgin olarak çok daha iyi toplam sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir (101).

Timidilat Sentaz'ı kodlayan gende, çok çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. TS genindeki en önemli genetik değişiklik, 50-UTR bölgesinde bulunan, 28-bp çift tekrarlı sekansı'nın (tandemly repeated sequence) numarasında bir varyasyondan oluşmaktadır (102). İki (TS*2) ve üç (TS*3) tekrarlı alleller en yaygın olanlarıdır.

Paez ve arkadaşları, Kemoterapi (KT) /Radyoterapi (RT) rejimi ile tedavi edilen lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda, prediktif belirteç olarak TS genotipinin rolünü araştırdılar. TS*3/3 genotipinin, 5-FU-temelli KT/RT tedavisine çok daha iyi yanıt veren kolorektal kanser hastalarını öngördüğünü buldular. Bu sebeple, TS genotipi üzerine yapılan çalışmalar, preoperatif ve postoperatif fluorourasil-temelli kemoterapilerden yararlanabilecek evre II/III kolorektal kanserli hastaları belirlemede yararlı olacaktır (103).

Dihidropirimidin Dehidrojenaz (DPD) ve DPD gen polimorfizmleri

Dihidropirimidin Dehidrojenaz bir pirimidin katabolik enzimidir. Pirimidin metabolizmasında majör katabolik basamağı katalizlemektedir. 5-Fluorourasil toksik metabolitlerinin katabolik yollarında hız kısıtlayıcı başlangıç faktörüdür (104). 5-Fluorourasil'in karaciğerde inaktif formu olan dihidro-5-Fluorourasile dönüşümünü sağlamaktadır. DPD aktivitesindeki yetersizliğin 5-FU ilişkili toksisite ile yakından ilişkili olduğu iyi bilinen bilimsel bir gerçektir. DPD yetmezliği, stomatit, mukozit, diare ve nörotoksisite gibi 5-FU ilişkili toksisiteyle bağlantılıdır (105).

DPD geninde mevcut olan polimorfizmler, 5-FU klirensinde azalma ve buna bağlı kolorektal kanserli hastalarda artmış 5-Fluorourasil toksisitesi ile sonuçlanan, DPD enzim aktivitesinde azalmaya yol açıyor olabilir. Son yıllarda, DPD geninde IVS14+1G>A yı içeren bazı SNP ler (*single nucleotid polymorphisms*) kolorektal kanserli hastalarda 5-FU toksisitesiyle ilişkili olarak araştırılmıştır (106,107,108). Kolorektal kanserli hastalarda, DPD geninde en sık tanımlanan genetik varyant; parsiyel ya da komple DPD yetmezliği, intron 14'ün 5'-*splicing donor* bölgesinde G den A ya nokta mutasyonudur (109).

Metilentetrahidrofolat Redüktaz gen polimorfizmleri, Antifolatlar ve Fluoropirimidinler

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), intraselüler folat metabolizma ve homeostazisinde, anahtar enzimdir. 5,10 metilentetrahidrofolat'ın, Pürin ve timidin sentezinde gerekli 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünü geriye dönüşümsüz olarak katalizlemektedir. 5-metiltetrahidrofolat, nükleik asit metilasyonunda vazgeçilmez olan homosisteinin methionine metilasyonunda, primer metil donörü olarak kullanılmaktadır (110). Folat havuzundaki herhangi bir değişiklik, malign ya da non-malign hücrelerin,

aktiviteleri folatın hücrel kompozisyonuna bağı olan antifolatlara ve fluoropirimidinlere olan cevabı üzerine belirgin bir etki oluşturabilir.

MTHFR için çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler arasında özellikle iki tek nükleotid polimorfizmi enzim aktivitesindeki azalmayla yaygın olarak ilişkilendirilmektedir. C677T tek nükleotid polimorfizmi, azalmış MTHFR aktivitesi, artmış homosistein seviyeleri ve folat distribisyonunda değişikliklerle ilişkilidir(111,112). A1298C polimorfizmi de, C677T polimorfizmiyle kıyaslandığında daha düşük ancak, azalmış MTHFR aktivitesi ile ilişkilidir (113,114). 677C>T transizyonu ve 1298A>C transversiyonunun, kolon ve meme kanser hücrelerinde fluorourasilin yüksek sitotoksik aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115).

Oxaliplatin ve Etki Mekanizması

Oxaliplatin, daha yüksek su çözünürlüğü, daha az toksik yan etki ve sisplatinle çapraz-direnç olmayışı ile karakterize, sisplatinin bir diaminosikloheksan türevidir (116,117). Oxaliplatin, DNA ya kovalent olarak bağlanarak, 'DNA adduct'ı meydana getirir(118). Oxaliplatin, etkisini, primer olarak guanine DNA-platinum mono-adduct oluşturarak gösterir. Oluşan primer DNA-pt lezyonları apoptozisi indükler, DNA replikasyon ve transkripsiyonunu inhibe eder (119).

Oxaliplatinin, 5-FU ve / veya İrinotekan ile kombinasyon tedavisinin kolorektal kanserli hastalarda iyi güvenlik profili ile birlikte klinik etkinliği kanıtlanmıştır (120).Sisplatininden farklı olarak, oxaliplatin tarafından indüklenen adduct lar, *mismatch repair system* (MMR) tarafından tanınmazlar. Bununla birlikte, baskın olarak, *nucleotid excision repair* (NER) ve *base excision repair* (BER) yolları tarafından tanınırlar (121,122). DNA tamir etkinliğinde bir artma ya da sitotoksik ajanın akümülyasyonunda azalma, platin grubu ilaçlara direnç gelişimine katkıda bulunabilir.

Oxaliplatin ve Excision Repair Cross-Complementing group 1(ERCC1), X-Ray Repair Cross-Complementing group 1 (XRCC1), glutathione S-transferases P1 (GSTP1) single nucleotid polimorfizmleri

Çeşitli çalışmalar, DNA tamirine katılan genlerde görülen, *Excision Repair Cross-Complementing group 1 (ERCC1)* (134) ve *X-Ray Repair Cross-Complementing group*

1 (*XRCC1*) (123,124), ilaç metabolizması ile ilgili, *glutathione S-transferases P1* (*GSTP1*) (125,126) içine alan, *single nucleotid* polimorfizmlerin, metastatik kolorektal kanser tedavisi için oxaliplatin-temelli kemoterapi alan hastalarda klinik sonucu tahminde kullanılabileceğini bildirmiştir.

Birçok DNA-tamir enzimi, tedavi direncinin engellenmesi ve genomların karsinogeneze karşı korunmasında önemli rol oynamaktadır. Baz çıkarma onarımı (*Base excision repair*-BER) yolağı, alkilleyici ajanlar gibi reaktif kimyasallar ve aynı zamanda oluşan endojen serbest radikallerden kaynaklanan hasarlı nükleotid rezidülerini uzaklaştırır ve yeniler. Bu yolakla ilgili en az 25 farklı gen bulunmaktadır. İnternal oksidatif stres ve DNA hasarı, BER gen ailesinin ekspresyonunu indüklemektedir. Doğru bazın yerleştirilmesi iki farklı BER yolağı aracılığıyla gerçekleştirilir. ‘Short-patch’ olarak isimlendirilen temel yolakta baz, DNA polimeraz beta tarafından X-ray repair cross-complementation group 1 (*XRCC1*) ile kompleks oluşturularak yerleştirilir. *XRCC1*, tek zincir kırığı onarımında (*single-strand break repair*) ve bazı hız kısıtlayıcı reaksiyonlara katılan *BER* ‘de görev alan birçok proteinle etkileşir (128).

NER (nükleotid çıkarma onarımı) DNA bazları üzerinde büyük eklentiler oluşturan birçok hasarı tanıyabilen bir onarım mekanizmasıdır. NER ailesi yapısal olarak ilişkisiz DNA lezyonlarından DNA eklentilerine kadar geniş bir alanda foksiyon göstermektedir. *ERCC1*, NER’in kesme işleminde önemli rolü olan, *Xeroderma Pigmentosum* grup F ile heterodimerik bir kompleks oluşturur (127). Son olarak glutatyon-S-transferaz, glutatyonun elektrofilik ksenobiotiklere konjugasyonu yoluyla ilaç detoksifikasyonuna katılmaktadır. Platin ilaçlarının detoksifikasyonuna katılan *GSTP1* izoenzimi, insan kolorektal kanser dokularında yüksek oranda ekspresyone edilmektedir ve platin-temelli kemoterapi direncini yüksek olasılıkla etkilemektedir (129). Bildiğimiz kadarıyla, bu genlerdeki polimorfizmlerin, oxaliplatin-temelli adjuvan kemoterapi ile tedavi eden hastaların sağkalımına olan etkisi henüz yeni yeni araştırılmaktadır.

İrinotekan ve Etki mekanizması

İrinotekan, topoizomeraz 1 (topo-I) hedefleyen kamptotesin’dir. İnsan karboksilesterazları İrinotekanı aktif metaboliti olan SN-38’e (7-etil-10-hidroksikamptotesin) dönüştürürler. SN38, ana ilaca göre 100-1000 kat daha büyük sitotoksik aktiviteye sahiptir. SN-38, topoizomeraz 1 enzimini DNA ya irreversibl

olarak bağlar, buna bağlı olarak genomik hasarı ve apoptozisi indükler. İrinotekan günümüzde fluorourasil-leukovorinle kombine edilerek, evre IV kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır (130).

UDP Glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), Cytocrom P 450 (CYP3A4-1B), (CYP3A5), Adenosine-triphosphate binding cassette (ABCB1-G3435T) polimorfizmleri ve İrinotekan metabolizması

SN38, üridin-difosfat glukronosiltransferaz tarafından inaktif glukronide (SN38G) konjuge edilir, safra yollarından salgılanır ve fazlası idrarla atılır. Bu konjugasyondaki majör enzim UGT1A1 dir. İrinotekan farmakogenomisi temel olarak UGT1A1 genetik profiline bağlıdır. Hem kanser hücreleri hem de normal karaciğer hücreleri UGT1A1 aracılığı ile SN-38' inhiye edebilmektedir (131).

Fonksiyonel UGT1A1 enzim seviyelerinde azalma, SN38 in inaktif formuna dönüşümünü azaltır. Varyant bulguları, UGT1A1*28 homozigot variant allelinin İrinotekanla tedavi edilen hastalarda, belirgin olarak artmış miyelosüpresyon ve gastrointestinal toksisiteleri (nötropeni/diare) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kolorektal kanserli hastalarda UGT1A1 genotipinin test edilmesi, ilaç ilişkili yan etkilerin (şiddetli nötropeni) belirlenmesi ve bu genotipleri taşıyan hastalarda başlangıç ve sonraki İrinotekan dozlarının azaltılması açısından önemlidir (131).

İrinotekan SN-38 e hidrolize olması yanısıra, sitokrom P 450 3A aracılıklı oksidatif yollara da duyarlıdır. Bu yollar aracılığı ile inaktif metabolitleri olan APC(7-etil-10 (5-aminopentanoik asid)-karboniloksi-kamptotesin) ve NPC (7-etil-10 (4-amino-1-piperodino)-karboniloksi-kamptotesin) oluşumu gerçekleşir. Bu şekilde, indirekt olarak aktif metabolit SN-38 düzeyini etkilemektedir. CYP3A alt-ailesinde CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 fonksiyonel genlerdir. CYP3A4 ve CYP3A5 dominant olanlardır. İn vivo CYP3A aktivite değişikliklerinin kalıtıldığı düşünülmektedir. CYP3A gen ailesinde görülen çeşitli SNP lerin, İrinotekan farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile direkt ilişkili olduğu bulunsa da henüz tam olarak keşfedilmemiştir. CYP3A4*1B, genin *promoter* bölgesinde bir SNP olup, İrinotekan farmakokinetiğinde ümit vaadeden bir polimorfizmdir (132).

Hem İrinotekan, hem SN-38 ve diğer metabolitleri *adenosine-triphosphate binding cassette* (ABC) taşıyıcı süperaillesinden ilaç-taşıyıcı proteinler tarafından, hepatobilier yolla dışkıya ve daha az oranda (2:1) idrara salgılanır. ABC-taşıyıcı proteinlerinin, irinotekan ve toksik metabolitlerinin salınımı ve absorpsiyonunun

engellenmesinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. İrinotekan metabolizmasına katılanlardan en önemlilerinden biri ABCB1 dir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, fonksiyonel sonuçları olabilecek, birkaç tane allelik varyasyon tespit etmiştir. Bu varyasyonlar hastaların irinotekanın toksik yan etkilerine maruz kalmasına ve terapötik yanıtı negatif etkilemesine neden olabilirler. Sai et al tarafından bildirilen bir haplotip analizinde, 49 Japon kanser hastası ABCB1 3435C SNP si içeren ABCB1*2 haplotipi göstermiş olup, çalışma bu SNP nin irinotekanın haplotip-bağımlı azalmış renal klirensi ile belirgin olarak ilişkili olduğunu bildirmektedir (133).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.HASTALAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 22.04.2014 tarihli Tıbbi Etik Kurul onayı ile çalışmamızda, hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi görmekte olan, 22.04.2014 – 22.10.2014 tarihler arasında başvuran patolojik olarak Kolon ve Rektum kanseri tanısı almış, 100 hasta değerlendirmeye alındı. WHO sınıflamasına göre performansı 0, 1, 2 olan, tüm evrelerdeki (evre I,II,III ve IV) hastalar dahil edildi. Çalışmaya 20-80 yaş arası olan ve yazılı onam veren kişiler dahil edildi. Başvuru anında performansı 3 ve daha kötü olanlar, beyin metastazı veya şüphesi olanlar, 80 ve üzeri yaşa sahip olanlar, 20 yaş ve altı yaşa sahip olanlar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. LABORATUAR TESTLERİ

Hastaların tedavi öncesi en az 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına 08:00-09:00 saatleri arasında kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden hemogram CELL-DYN 3700 Systems ve CELL-DYN Sapphire cihazı ile albumin, C-reaktif protein, CRP, Laktat dehidrogenaz (LDH), Karsinoembriyonik antijen (CEA), CA 19.9, albümin Roche/Hitachi Cobas c Systems, Cobas c 501 ve Roche/Hitachi Cobas c Systems, e 601 Module cihazı ile çalışıldı.

3.3. GENETİK ANALİZ

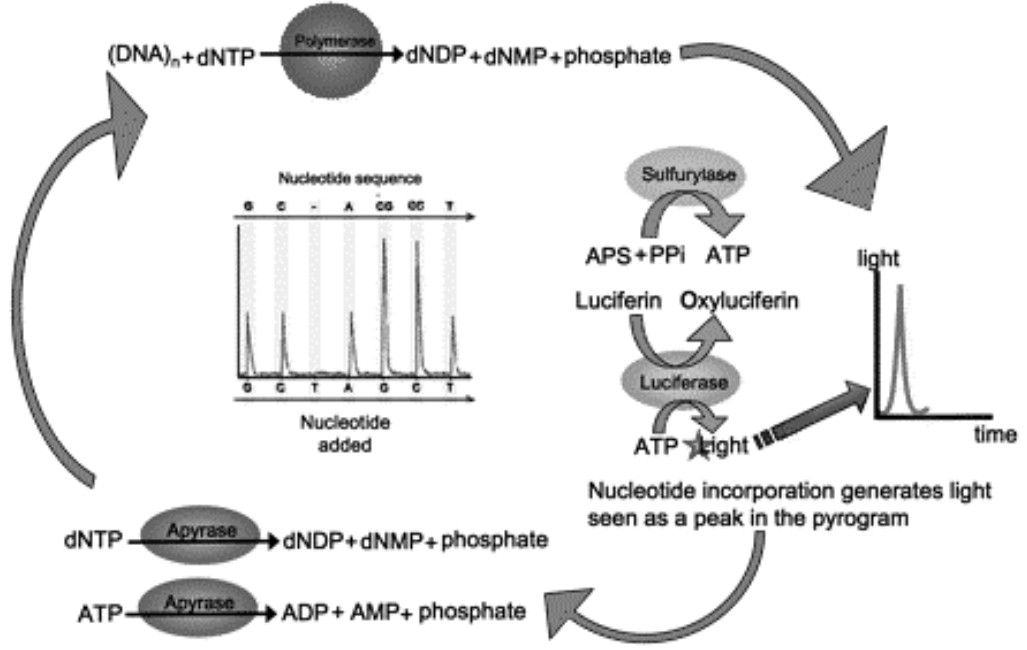
DNA izolasyonu

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi görmek üzere başvuran patolojik olarak Kolon ve Rektum kanseri tanısı almış ve değerlendirmeye alınan 100 hastanın, CBC tüpüne alınmış olan kanlarından 200 ul kullanılarak DNA izolasyonu QIAGEN EZ1 DNA blood 200 ul kiti protokolü doğrultusunda, EZ1 Advanced XL cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Mutasyon Analizi

MTHFR- 677C> T, MTHFR 1298A> C, TSER, GSTP1-313A>G, XRCC1-28152G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-392 A>G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T genleri mutasyon analizleri Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı'nda Moleküler Onkoloji rutin laboratuvarında gerçekleştirildi. Tek nükleotid polimorfizm analizleri pyrosekans yöntemi ile gerçekleştirildi.

Pyrosekans yöntemi temel olarak DNA sentezi esnasında serbest kalan pirofosfat (PPi) tespit edilerek uygulanan sistemdir. Floresan temelli sekans yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem elektroporetik olmayan bir floresan sistemidir. Sistemin temel mantığı, kalıp DNA ipliği üzerine sekans primerlerinin sentez edilmesi sırasında serbest kalan inorganik pirofosfatların ATP sülfirilaz enzimi ile ADP'nin ATP'ye dönüşümü bu esnada lusiferinin oksiferine dönüşümü ile oluşan ışığın okunması sonucu diagram üzerine piklerin çıkması temeline dayanır (Novais vd 2011). Burada ayırt edici kriter, her reaksiyon için ayrı ayrı zamanlarda adenin, guanin, timin ve sitozin nükleotidleri ortama verilmektedir. Q24 sekans cihazında hangi nükleotid reaksiyon verir ve ışımaya olursa sistem ilgili nükleotidin pikini vermektedir. Aynı zamanda sistemin daha hızlı çalışması için ortama substrat ilave edilmektedir. Sistemin kalibrasyon ayarı için enzim ve substrat bileşiği ölçümü başlangıçta vermektedir. Bu sonuç, sistemin çalışıp çalışmadığı hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca ortamda reaksiyon sonrası yanlış pik vermemesi ve diğer reaksiyonu etkilememesi için apiraz enzimi ile nükleotid trifosfatları, mono ve di nükleotidfosfatlara (dNTP); ATP ise mono ve di fosfata parçalanmaktadır. Bu durumda yeni dNTP verildiğinde reaksiyon yeniden başlamaktadır.



Şekil 1. Pyrosequencing çalışma prensibi (Novais and Thorstenson 2011)

Pyrosekans sisteminde 15-30 ng DNA ile çalışılmaktadır. Bu da çok düşük miktardaki DNA ile sonuç verebilmemizi sağlamaktadır. PCR reaksiyon şartları; pyromark PCR master mix 12,5 µl, PCR primer 1 µl, steril distile su 6,5 µl ve kalıp DNA 30 ng olacak şekilde son hacim 25 µl geçmemek şartıyla termalcycler'a kondu.

PCR protokolü; Denatürasyon 15 dk 95°C' de 1 döngü, annealing 20 sn 95°C-30 sn 53°C -20 sn 72°C 42 döngü ve son uzama 72°C 5 dk olarak uygulandı. Kullanılan PCR primeri biotin ile kaplı olduğu için post-PCR işleminde streptavidin ile bağlanmasını sağlamaktadır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, *Statistical Package for Social Sciences version 16.0* (SPSS-16.0, *for windows*) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $P < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Genetik mutasyonların hastaların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırmalarında ki-kare ve Mann Whitney-U testi uygulandı.

Karşılaştırmada değişken olarak, cinsiyet, yaş, sigara içimi, tanı, evre, CEA, Ca19-9, LDH, CRP, albümin düzeyleri, lökositöz, nötrofili, trombositöz, anemi, trombositopeni, nötropeni, mukozit, diare-kabızlık, bulantı-kusma, nörotoksisite ve el-ayak sendromu gibi klinikopatolojik özellikler kullanıldı. Korelasyon analizleri için

Spearman ve Pearson korelasyon testi uygulandı. Tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ve zaman-sağkalım eğrileri için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım ve progresyonu etkileyen faktörlerin analizi için lojistik regresyon uygulandı.

4.BULGULAR

HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız, 64 erkek (%64) ve 36 kadın (%36) erke, ileri ve metastatik evre (Evre I-II-III-IV) kolorektal kanser tanılı, 5-FU-Lökoverin, 5-FU-LV-oxaliptatin (FOLFOX) ve 5-FU-LV-irinotekan (FOLFİRİ) bazlı kombinasyon kemoterapi rejimlerini alan, 100 hastayla yapıldı.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması, 61.81± 10.97, medyan yaş değeri 63 (21-28) olarak tespit edildi. Hastaların başlıca klinik, genetik ve demografik özellikleri tablo-4 ve tablo-5 de gösterilmiştir.

Tablo-4 Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Özellikler Sayı (%)	Erken Evre (n=77)	Metastatik Evre (n=23)	Genel Grup (n=100)
Yaş (yıl)	62.8±10.9	58.4± 10.4	61.81±10.97
Cinsiyet -kadın -erkek	28 (36.4) 49 (63.6)	8 (34.8) 15 (65.2)	36 (36) 64 (64)
Tanı -Kolon -Rektum	55 (71.4) 22 (28.6)	17 (73.9) 6 (26.1)	72 (72) 28 (28)
Performans durumu ECOG (0-1-2)	77 (77)	23 (23)	100 (100)
Sigara -İçiyor -İçmiyor	38 (49.4) 39 (50.6)	13 (56.5) 10 (43.5)	51 (51) 49 (49)

Tablo-5 de görüldüğü gibi, Fluorourasil ile ilişkili, Timidilat Sentaz (TSER, 28 bp tekrarları), Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR, 677C > T, 1298A > C) Dihidropirimidin Dehidrojenaz (DPD, IVS14+1G>A), Oxaliptatin ile ilişkili, *Excision Repair Cross-Complementing group 1*(ERCC1, 8092C>A, 19007 T>C), *X-Ray Repair Cross-Complementing group 1* (XRCC1, 28152 G>A), *glutathione S-transferases P1* (GSTP1, 313A>G) ve İrinotekanla ilişkili *UDP Glucuronosyl transferase 1A1* (UGT1A1) *Cytocrom P 450* (CYP3A4-1B), (CYP3A5), *Adenosine-triphosphate binding cassette* (ABCB1-3435C>T) tek nükleotid polimorfizmleri analiz edildi.

Tablo-5 Hastaların gen polimorfizm analiz sonuçları

Tek nükleotid polimorfizmi Sayı (%)	Erken Evre (n= 77)	Metastatik Evre (n= 23)	Genel Grup (n= 100)
MTHFR -677C> T - Mutant - Heterozigot - wt	8 (10.4) 29 (37.7) 40 (51.9)	2 (8.7) 10 (43.5) 11 (47.8)	10 (10) 38 (38) 52 (52)
MTHFR- 1298A> C -Mutant -Heterozigot -wt	15 (19.5) 24 (31.2) 38 (49.4)	3 (13) 8 (34.8) 12(52.2)	18 (18) 30 (30) 52 (52)
DPD-IVS14+1G>A -Mutant -Heterozigot -wt	1 (1.3) 0 (0) 76 (98.7)	0 (0) 1 (4.3) 22 (95.7)	1 (1) 1 (1) 98 (98)
TSER -Mutant (3R/3R) -Heterozigot (2R/3R) -wt (2R/2R)	22 (28.6) 29 (37.7) 26 (33.8)	8 (34.8) 10 (43.5) 5 (21.7)	31 (31) 37 (37) 32 (32)
GSTP1-313A>G -Mutant -Heterozigot -wt	3 (3.9) 33 (42.9) 41 (53.2)	2 (8.7) 10 (43.5) 11 (47.8)	4 (4) 43 (43) 53 (53)
XRCC1-28152 G>A -Mutant -Heterozigot -wt	4 (5.2) 34 (44.2) 39 (50.6)	2 (8.7) 8 (34.8) 13 (56.5)	6 (6) 41 (41) 53 (53)
ERCC1-8092C>A -Mutant -Heterozigot -wt	8 (10.4) 30 (39) 39 (50.6)	4 (17.4) 7 (30.4) 12 (52.2)	13 (13) 37 (37) 50 (50)
ERCC1-19007 T>C -Mutant -Heterozigot -wt	16 (20.8) 35 (45.5) 26 (33.8)	4 (17.4) 8 (34.8) 11 (47.8)	20 (20) 43 (43) 37(37)
UGT1A1 -Mutant -Heterozigot -wt	5 (6.5) 27 (35.1) 45 (58.4)	3 (13.6) 11 (50) 8 (36.4)	8 (8.1) 38 (38.4) 53 (53.5)
CYP3A4-1B -Mutant -Heterozigot -wt	4 (5.2) 11 (14.3) 62 (80.5)	0 (0) 3 (13.6) 20 (86.4)	4 (4) 14 (14) 82 (82)
CYP3A5 -Mutant -Heterozigot -wt	20 (26) 8 (10.4) 49 (63.6)	4 (18.2) 2 (9.1) 16 (72.7)	24 (24) 10 (10) 66 (66)
ABCB1-3435C>T -Mutant -Heterozigot -wt	23 (29.9) 33 (42.9) 21 (27.3)	4 (18.2) 10 (45.5) 8 (36.4)	27 (27) 43 (43) 30 (30)

4.1. GENETİK MUTASYONLARIN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Genel gruptaki hastaların TSER, MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A> C, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizm analizleri Tablo.5’de görülmektedir. TSER, MTHFR- 677C> T, MTHFR 1298A> C, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1-8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmleri ile hastaların klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

MTHFR- 677C> T tek nükleotid polimorfizmi

MTHFR- 677C> T analizinde C/C (wt), C/T (heterozigot) ve T/T (mutant) genotipi olan hastalarda primer tümör lokalizasyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. T/T genotipi olan hastaların %60’ında (n=6) rektum kanseri tanısı tespit edildi (p= 0.043).

Erken evre hasta grubunda, primer tümör lokalizasyonu ve CRP düzeyi açısından MTHFR- 677C>T analizinde, C/C (wt), C/T (heterozigot) ve T/T (mutant) genotipi olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. T/T genotipi olan hastaların %75’i (n=6) rektum tanılı olarak tespit edildi, bu hastaların %100’ünde (n=8) CRP yüksekliği görüldü (sırasıyla p=0.003, p=0.016).

Metastatik hasta grubunda yapılan, MTHFR- 677C >T polimorfizm analizinde, T/T ve C/T genotipi olan hastaların, C/C genotipi olan hastalarla arasında CEA düzeyi ve nötropeni açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. T/T ve C/T genotipi olan gruptaki hastaların %100’ünde (n=10) CEA yüksekliği görülürken, %70’inde (n=7) nötropeni görüldü (sırasıyla p=0.03,p=0.021).

MTHFR 1298A> C tek nükleotid polimorfizmi

Genel grupta ve metastatik hasta grubunda yapılan korelasyon analizlerinde MTHFR 1298A> C polimorfizmi ile klinikopatolojik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Bununla birlikte, erken evre hasta grubunda, CRP yüksekliği ve progresyon açısından A/C (heterozigot), A/A (wt) ve C/C (mutant) hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. C/C genotipi olan hastaların %86,7'sinde (n=13) CRP yüksekliği ve %66,7'sinde (n=10) progresyon görüldü (sırasıyla p=0.029, p= 0.012)

DPD-IVS14+1G>A tek nükleotid polimorfizmi

DPD-IVS14+1G>A tek nükleotid polimorfizminin genel hasta grubu, erken ve metastatik evre hasta gruplarında yapılan analizlerinde mutant, wt ve heterozigot olan hastalar arasında, klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

TSER tek nükleotid polimorfizmi

TSER genotip analizinde, 3R/3R (mutant), 2R/3R (heterozigot) ve 2R/2R(wt) polimorfizimleri olan hastalarda, CRP yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. 3R/3R genotipi olan hastaların %71'inde (n=22) ve 2R/3R genotipi olan hastaların ise %78,4 'ünde (n=29) CRP anlamlı yüksek bulundu (p=0,018). 3R/3R ve 2R/3R genotipi olan hastalarla 2R/2R genotipi olan hastalar arasında CEA yüksekliği ve CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 3R/3R ve 3R/2R genotipine sahip hastaların %61,8'inde (n=42) CEA yüksek tespit edildi (p=0.047) ve %75 'inde (n=51) ise CRP yüksekliği mevcuttu (p=0.006).

Erken evre hasta grubunda, 3R/3R, 2R/3R ve 2R/2R polimorfizimleri olan hastalarda, diare-kabızlık açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. 3R/3R genotipi olan hastaların %80'inde (n=4) diare-kabızlık bulundu (p=0.024). 3R/3R ve 2R/3R genotipi olan hastalarla 2R/2R genotipi olan hastalar arasında albümin düşüklüğü, nötrofili ve CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Albumin düşük olan hastaların %86,7'inde (n=13), nötrofili mevcut olan

hastaların % 90,9'unda (n=10) ve CRP yüksekliği tespit edilen hastaların %75'inde (n=36) 3R/3R ve 2R/3R genotipi tespit edildi (sırasıyla p=0.047,p=0.04, p=0.036).

Metastatik hasta grubunda genel hasta grubunda olduğu gibi, 3R/3R genotipi olan hastalarla 2R/2R ve 2R/3R genotipi olan hastalar arasında CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 3R/3R genotipi olan hastaların %90'inde (n=9) CRP yüksekliği tespit edildi (p=0.016). TSER analizinde, 3R/3R ve 2R/3R genotipi olan hastalarla 2R/2R genotipi olan hastalar arasında yine CRP yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. 3R/3R ve 2R/3R genotipi olan hastaların %88.9'unda (n=16) CRP yüksekliği görüldü (p=0.029).

GSTP1-313A>G tek nükleotid polimorfizmi

GSTP1-313A>G polimorfizm analizinde, metastatik hasta grubunda, A/G genotipli (heterozigot) hastalarla, A/A (wt) ve G/G (mutasyonu olan) genotipi olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada sigara içimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sigara içen hastaların %61.5'inin (n=8) A/G genotipine sahip olduğu görüldü.

Genel ve erken evre hasta grubunda bu polimorfizm ile klinikopatolojik değişkenler arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi.

XRCC1-28152G>A tek nükleotid polimorfizmi

XRCC1-28152G>A analizinde G/G (wt), G/A (heterozigot) ve A/A (mutant) genotipi olan hastalarda cinsiyet ve CRP yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. A/A genotipi olan hastaların %100'ü (n=6) erkek olarak tespit edilirken (p= 0.047), yine hastaların %100'ünde (n=6) CRP yüksekliği tespit edildi (p=0.04). Analizde G/A genotipinde olan hastalarla G/G ve A/A genotipi olan hastalar arasında anemi ve nötropeni açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. G/A genotipi olan hastaların % 53.7 (n=41) sinde anemi tespit edilirken (p=0.049), nötropenisi olan hastaların %85.7 sinde (n=6) G/A genotipi tespit edildi (p=0.013).

Erken evre hastalarda, XRCC1-28152G>A tek nükleotid polimorfizmi ile hastaların klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, G/G (wt), G/A (heterozigot) ve A/A (mutant) genotipi olan hastalarda, genel grupta olduğu gibi CRP yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. A/A genotipi hastaların %100'ünde (n=4) CRP yüksekliği tespit edildi

(p=0.048). G/A genotipi olan hastalarla G/G ve A/A genotipi olan hastalar arasında nötropeni açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. Nötropenisi olan hastaların %83.3 ünde (n=5) G/A genotipi tespit edildi.

ERCC1- 8092C>A tek nükleotid polimorfizmi

Genel grupta, ERCC1- 8092C>A polimorfizmi ile yapılan korelasyon analizinde klinikopatolojik değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmezken erken evrede yapılan analizde, A/A, C/C ve C/A genotipi olan hastalarda sigara içimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi. A/A genotipi olan hastaların %62.5'i (n=5) sigara içmekteydi (p=0.005).

Metastatik grupta yapılan, ERCC1-8092C>A polimorfizmi ile korelasyon analizinde ise, progresyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. A/A genotipi olan hastaların %100'ünde (n=4) progresyon geliştiği görüldü (p=0.02).

ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizmi

ERCC1-19007T>C polimorfizm analizinde T/C genotipi olan hastalarla, T/T ve C/C genotipi olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada diare-kabızlık açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Diare ve kabızlık olan hastaların %87.5'inde (n=7) T/C genotipi mevcuttu (p=0.006).

Erken evre hasta grubunda, ERCC1-19007T>C polimorfizm analizinde T/C (heterozigot), T/T (wt) ve C/C (mutant) genotipi olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada nörotoksisite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Nörotoksisite olan hastaların %50'sinde (n=3) C/C (mutant) genotipi mevcuttu (p=0,044). Nörotoksisite açısından, T/C ve C/C genotipi olan hastalarla, T/T genotipi olanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Nörotoksisite görülen hastaların %100'ü (n=6) T/C ve C/C genotipi olan hastalardan oluşmaktaydı (p=0.023). Diare-kabızlık olan hastaların %100'ünde (n=5) T/C genotipi tespit edildi ve T/T ve C/C genotipi olan hastalarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaktaydı (p=0.004).

Metastatik evre hasta grubunda yapılan analizde, CA 19-9, LDH ve karaciğer metastazı açısından, C/C (mutant), T/T (wt), T/C (heterozigot) genotipi olan hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilirken, CEA düzeyi açısından C/C ve T/C

genotipi olan hastalarla, T/T genotipi olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü. C/C genotipi olan hastaların %100'ünde (n=4) CA 19-9 düzeyi ve LDH düzeyi yüksek bulunurken, yine hastaların %100'ünde (n=4) karaciğer mutasyonu bulundu (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.033$, $p=0.021$). C/C ve T/C genotipi olan hastaların yine %100'ünde (n=11) T/T olanlarla karşılaştırıldığında, CEA yüksekliği tespit edildi ($p=0.025$).

UGT1A1-28 promoter tek nükleotid polimorfizmi

UGT1A1-28 promoter tek nükleotid polimorfizm analizinde, mutasyonu olan hastalarla, wt ve heterozigot olan hastalar arasındaki karşılaştırmada anemi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Mutant olan hastaların %75'inde (n=6) anemi tespit edildi ($p=0.049$).

Erken evre hastalarda anlamlı farklılık saptanmazken, metastatik hasta grubunda, UGT1A1-28 promoter polimorfizm analizinde, mutant ve heterozigot olan hastalarla, wt olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, CEA yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. Heterozigot ve mutant olan hastaların % 92.3'ünde (n=12) CEA yüksekliği tespit edildi ($p=0.03$).

CYP3A4-392A>G tek nükleotid polimorfizmi

CYP3A4-A392G mutasyon analizinde, wt, heterozigot ve mutasyonu olan hastalar arasında, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Mutant olan hastaları % 100'ü (n=5) erkek cinsiyete sahipti ($p=0.032$). Heterozigot hastalarla mutant ve wt olan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Heterozigot hastaların %91.7'si (n=11) erkek cinsiyete sahipti ($p=0.001$ - $p=0.019$).

Erken evre hastalarda yapılan analizde, wt, heterozigot ve mutasyonu olan hastalar arasında, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Mutant olan hastaları % 100'ü (n=4) erkek cinsiyete sahipti ($p=0.009$). Heterozigot hastalarla mutant ve wt olan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Heterozigot hastaların %90.9'si (n=10) erkek cinsiyete sahipti (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.024$). Metastatik hasta grubunda bu polimorfizmle ilgili anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilememiştir.

CYP3A5-6986 A>G tek nükleotid polimorfizmi

CYP3A5-6986 A>G mutasyon analizinde, mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan hastalar arasında CRP yüksekliği açısından anlamlı istatistiksel farklılık görüldü. Mutant olan hastaların %79.2 sinde (n=19) CRP yüksekliği tespit edildi (p=0.047).

Erken evre hastalarda, mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan hastalar arasındada yine CRP yüksekliği açısından anlamlı istatistiksel farklılık görüldü. Mutant olan hastaların %80'inde (n=16) CRP yüksekliği tespit edildi (p=0.023).

Metastatik hasta grubunda, CYP3A5-6986 A>G polimorfizm analizinde, mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan hastalar arasında LDH yüksekliği açısından anlamlı istatistiksel farklılık görüldü. Mutant olan hastaların %100'ünde (n=4) LDH yüksekliği tespit edildi (p=0.014).

ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmi

ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizm analizinde, C/C (wt), C/T (heterozigot) ve T/T (mutant) genotipi olan hastalar arasında, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. T/T genotipi hastaların % 80.8'i (n=21) erkek cinsiyete sahipti (p=0.019). ABCB1-3435C>T C/T genotipinde hastalarla C/C ve T/T genotipi olan hastalar arasında trombositoz açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Trombositoz mevcut olan hastaların %64.7'sinde (n=11) C/T genotipi mevcuttu (p=0.047).

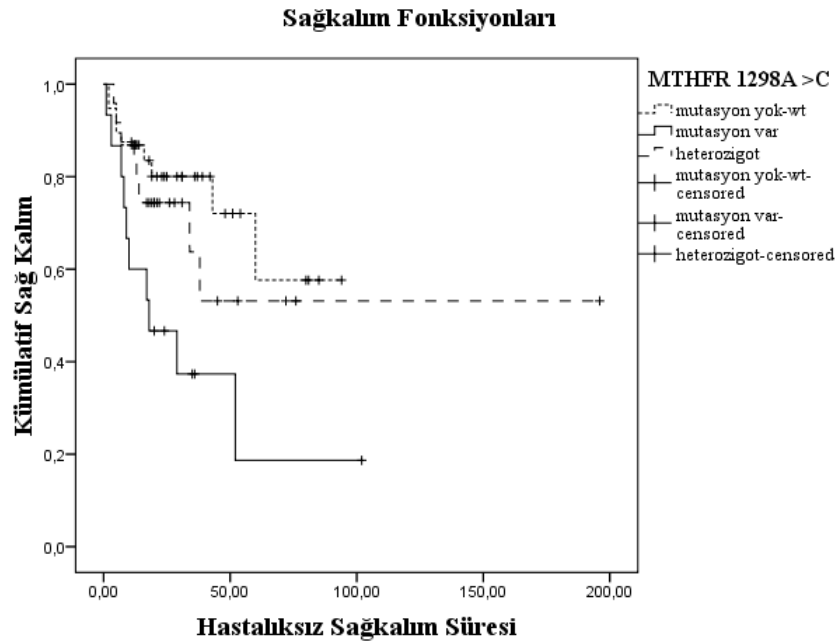
ABCB1-3435C>T polimorfizminin erken evre hasta grubunda yapılan analizinde, C/C (wt), C/T (heterozigot) ve T/T (mutant) genotipi olan hastalar arasında, genel grupta olduğu gibi cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. T/T genotipi olan hastaların % 82'si (n=19) erkek cinsiyete sahipti (p=0.048).

Metastatik hasta grubunda, ABCB1-3435C>T C/T genotipi olan hastalarla C/C ve T/T olan hastalar arasında trombositopeni açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Trombositopeni mevcut olan hastaların %100'ünde (n=4) C/T genotipi mevcuttu (p=0.008).

4.2. SAĞ KALIM ANALİZLERİ

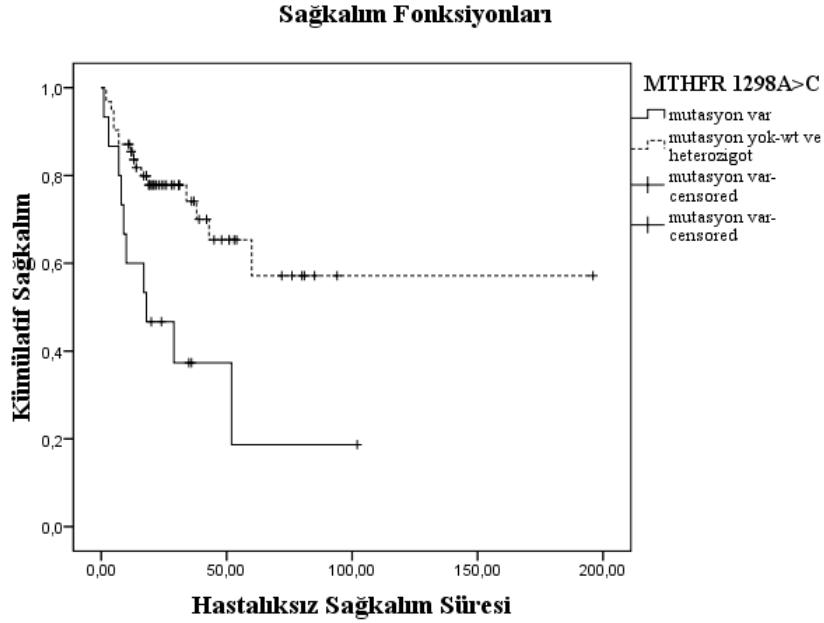
Erken evre hastalarda, TSER, MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A>C, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarının hastalısız sağ kalım ve tüm sağ kalım analizleri gerçekleştirildi.

Yüz hastanın, 42 sinde (%42) progresyon gelişti. Erken evre hastalarda ortalama hastalısız sağkalım süresi 30.6 ay ve ortalama tüm sağkalım süresi 39.3 ay bulundu. Erken evre hastalarda, MTHFR 1298A>C tek nükleotid polimorfizmine göre gerçekleştirilen hastalısız sağ kalım analizinde, C/C genotipi olan hastalar için hastalısız sağkalım oranı ve ortalama hastalısız sağ kalım süresi sırasıyla % 33.3 ve 36 ay olarak görülürken, A/A genotipi olan hastalarda % 76.3 ve 67 ay, A/C genotipi olanlarda % 66.7 ve 114 ay olarak hesaplandı. Alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Log- Rank= 0.013) (Şekil-2).



Şekil-2 Erken evre hastalarda, MTHFR 1298A>C polimorfizmine göre hastalısız sağkalım eğrileri (wt: A/A genotipi, heterozigot: A/C genotipi ve mutant: C/C genotipi)

MTHFR 1298A>C polimorfizmine göre C/C genotipi olan hastalarla A/C ve A/A genotipi olan hastalar arasında yapılan sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. C/C genotipi olan hastalar için hastaliksız sağkalım oranı ve ortalama hastaliksız sağ kalım süresi sırasıyla %33.3 ve 36 ay olarak, A/C ve A/A genotipi olan hastalarda %72.6 ve 123 ay olarak hesaplandı (Log Rank=0,004). Hastaliksız sağkalım eğrileri Şekil-3’de gösterilmiştir.

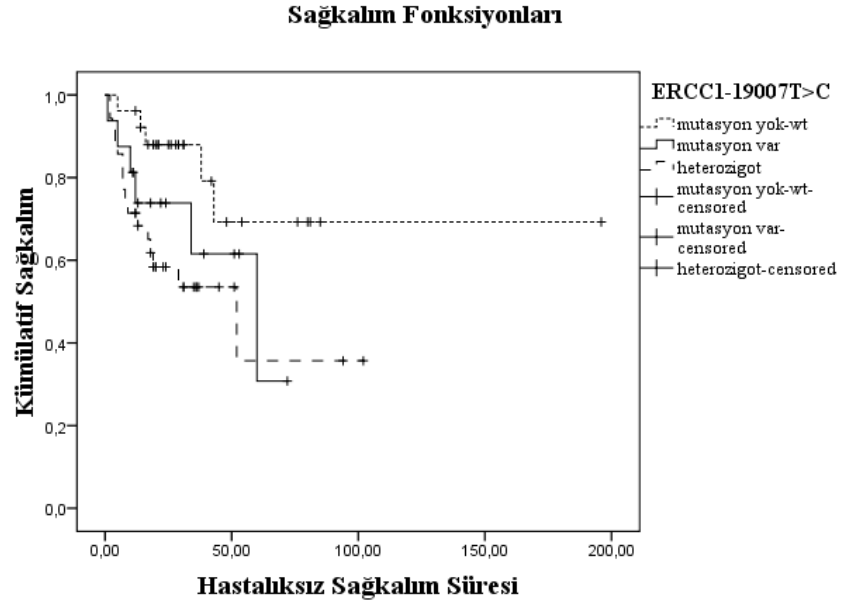


Şekil-3 Erken evre hastalarda, MTHFR 1298A>C polimorfizmine göre hastaliksız sağkalım eğrileri (wt: A/A genotipi, heterozigot: A/C genotipi ve mutant: C/C genotipi)

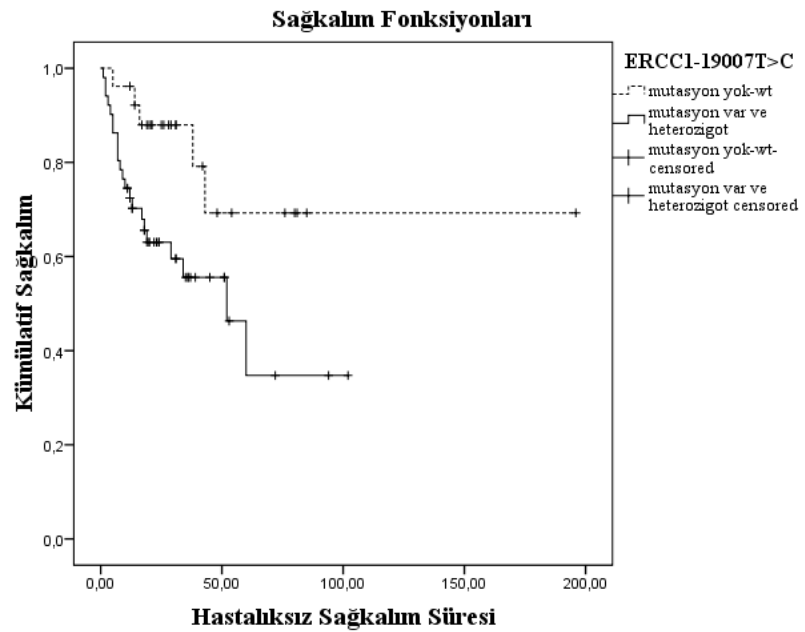
ERCC1-19007T>C polimorfizminin hastaliksız sağ kalım analizinde, C/C (mutant) genotipi olan hastalar için hastaliksız sağkalım oranı ve ortalama hastaliksız sağ kalım süresi sırasıyla %62.5 ve 46 ay olarak görülürken, T/T genotipi olan hastalarda % 80.8 ve 144 ay, T/C (heterozigot) genotipi olanlarda %54.3 ve 50 ay olarak hesaplandı. Şekil – 4 de görüldüğü gibi bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log- Rank= 0.049). C/C ve T/C genotipi olan hastalarla, T/T genotipi olan hastalar arasında yapılan sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

C/C ve T/C genotipi olan hastalar için hastaliksız sağkalım oranı ve ortalama hastaliksız sağ kalım süresi sırasıyla %56.9 ve 52 ay olarak, T/T genotipi olan hastalarda %80.8 ve 144 ay olarak hesaplandı (Log Rank=0.02) (Şekil-5). ERCC1-19007T>C polimorfizmi için, T/C genotipi olan hastalarla, C/C ve T/T genotipi

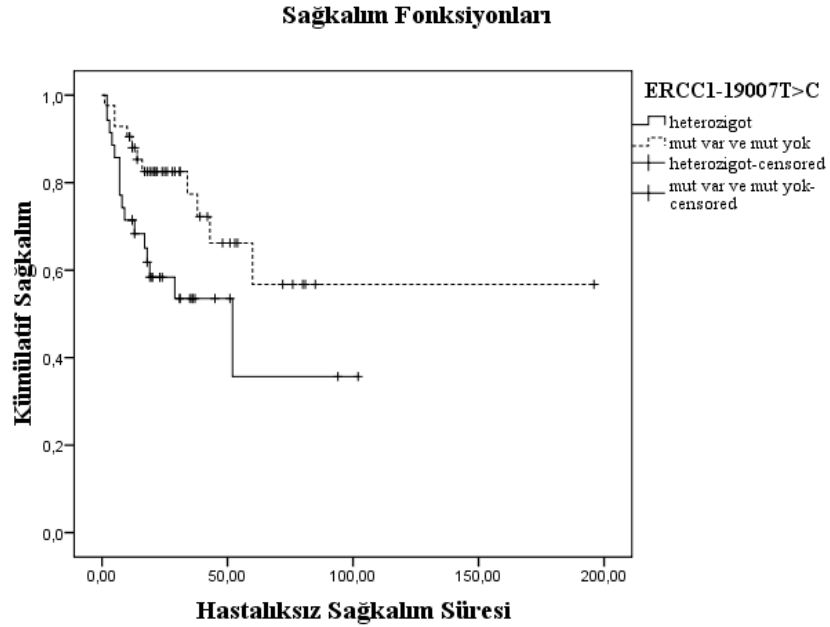
hastalar arasında yapılan hastaliksız sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. T/C genotipi olan hastalar için hastaliksız sağ kalım oranı ve ortalama hastaliksız sağ kalım süresi sırasıyla % 54.3 ve 50 ay olarak, C/C ve T/T genotipinde olan hastalar için sırasıyla %73.8 ve 124 ay olarak tespit edildi (Log Rank=0.032) (Şekil-6)



Şekil-4 Erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C polimorfizmine göre hastaliksız sağkalım eğrileri (wt: T/T genotipi, heterozigot: T/C genotipi ve mutant: C/C genotipi)



Şekil-5 Erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C polimorfizmine göre hastaliksız sağkalım eğrileri (wt: T/T genotipi, heterozigot: T/C genotipi ve mutant: C/C genotipi)



Şekil-6 Erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C polimorfizmine göre hastaliksız sağkalım eğrileri (wt: T/T genotipi, heterozigot: T/C genotipi ve mutant: C/C genotipi)

Erken evre hastalarda, TSER, MTHFR- 677C>T, ERCC1-8092C>A, XRCC1-28152G>A tek nükleotid polimorfizmleri için mutasyonu olan, heterozigot ve wt olan hastalar arasında yapılan sağkalım analizinde, mutasyonu olan hastaların ortalama hastaliksız sağ kalım sürelerinin wt ve heterozigot hastalara göre kısa olduğu görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

DPD-IVS14+1G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarında gerçekleştirilen sağ kalım analizlerinde hastaliksız sağkalım oranları ve hastaliksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

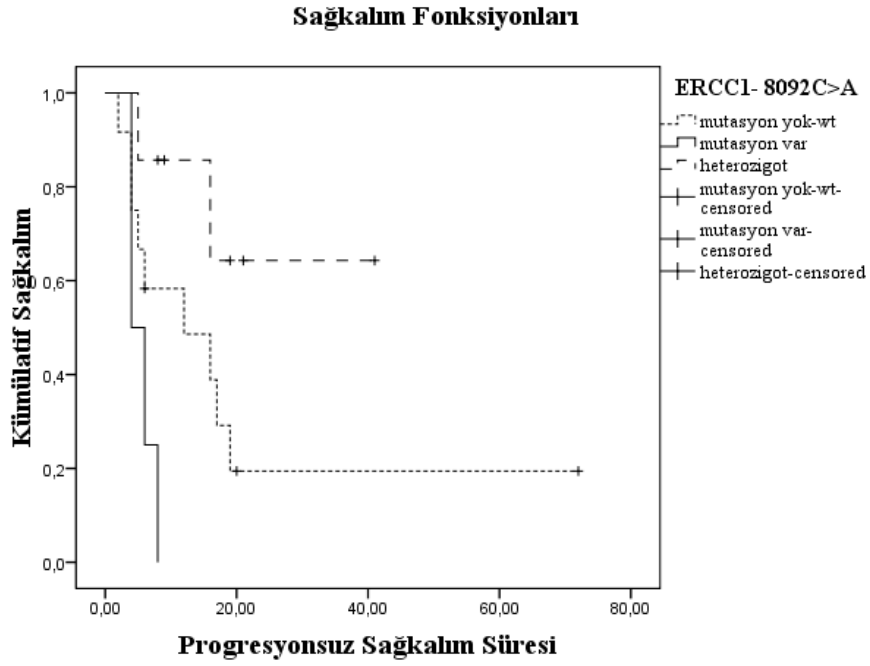
Erken evre hastalarda, TSER, MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A>C, UGT1A1, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarının tüm sağ kalım analizleri gerçekleştirildi. Bu polimorfizm analizlerinde mutasyonu olan hastaların, wt olan ve

heterozigot olan hastalara göre daha kısa ortalama tüm sağ kalım süresine ulaştıkları görülürken bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

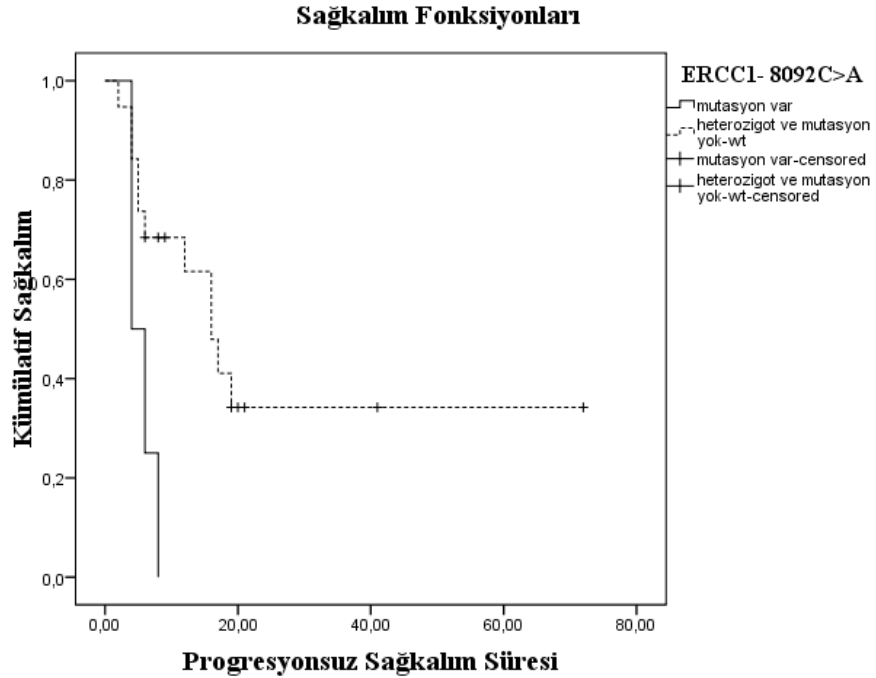
DPD-IVS14+1G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarının gerçekleştirilen tüm sağ kalım analizlerinde tüm sağ kalım oranları ve ortalama tüm sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Metastatik hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 14 ay ve ortalama tüm sağkalım süresi 23 ay olarak tespit edildi. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda, TSER, MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A>C, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T polimorfizmlerinin mutant, wt ve heterozigot olan alt gruplarının progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalım analizleri gerçekleştirildi.

ERCC1- 8092C>A polimorfizminin progresyonsuz sağ kalım analizinde, A/A genotipi (mutasyonu olan) hastalar için progresyonsuz sağkalım oranı ve ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi sırasıyla %0 ve 5 ay olarak görülürken, C/C genotipi (wt) olan hastalarda %25 ve 21 ay, C/A genotipi (heterozigot) olanlarda %71.4 ve 30 ay olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log- Rank= 0.016) (Şekil-7). A/A genotipi olan hastalarla C/C ve C/A genotipi olan hastalar arasında yapılan sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. A/A genotipi olan hastalar için progresyonsuz sağkalım oranı ve ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi sırasıyla %0 ve 5 ay olarak, C/C ve C/A genotipi olan hastalarda %41.1 ve 31 ay olarak hesaplandı (Log Rank=0.016) (Şekil-8).

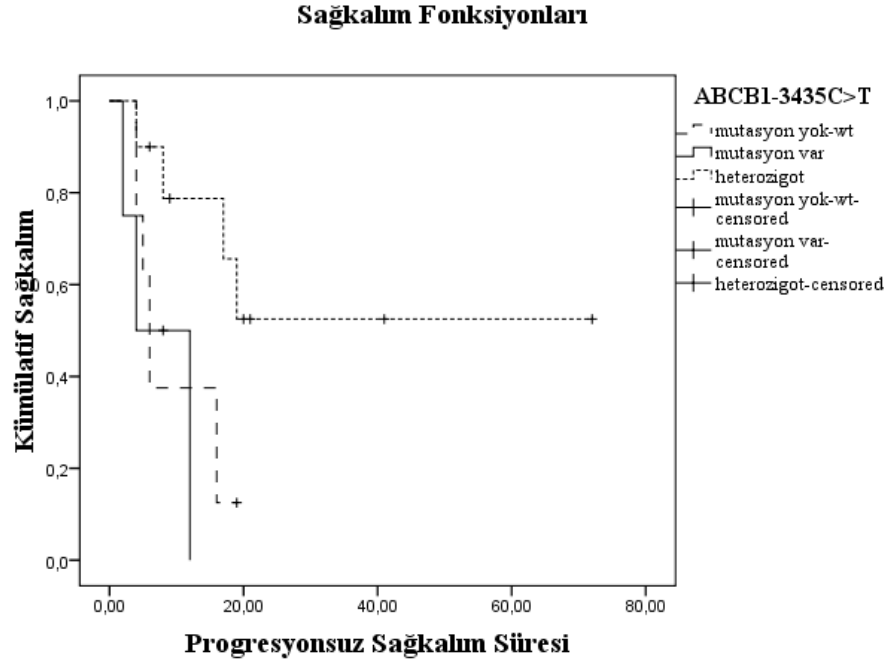


Şekil 7. Metastatik hastalarda, ERCC1- 8092C>A polimorfizmine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri (wt: C/C genotipi, heterozigot: C/A genotipi ve mutant: A/A genotipi)



Şekil 8. Metastatik hastalarda, ERCC1- 8092C>A polimorfizmine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri (wt: C/C genotipi, heterozigot: C/A genotipi ve mutant: A/A genotipi)

ABCB1-3435C>T polimorfizminin progresyonsuz sağ kalım analizinde, T/T genotipi olan hastalar için progresyonsuz sağ kalım oranı ve ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi sırasıyla %25 ve 7 ay olarak görülürken, C/C genotipi olan hastalarda %12.5 ve 9 ay, C/T genotipi olanlarda %60 ve 43 ay olarak hesaplandı. Şekil-9'de görüldüğü gibi fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Log- Rank= 0.036).



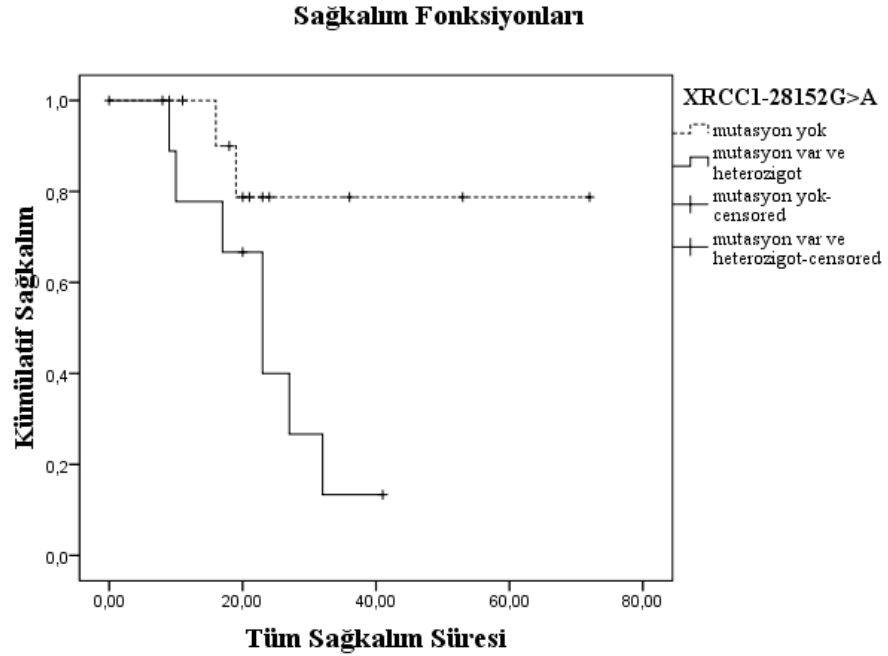
Şekil 9. Metastatik hastalarda, ABCB1-3435C>T polimorfizmine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri (wt: C/C genotipi, heterozigot: C/T genotipi ve mutant: T/T genotipi)

Metastatik hastalarda, TSER, MTHFR 1298A>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, CYP3A5-6986 A>G, tek nükleotid polimorfizmleri için mutasyonu olan, heterozigot ve wt olan hastalar arasında yapılan sağkalım analizinde, mutasyonu olan hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım sürelerinin wt ve heterozigot hastalara göre kısa olduğu görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

MTHFR- 677C>T, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1-19007T>C, UGT1A1 CYP3A4-A392G polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarında gerçekleştirilen sağ kalım analizlerinde progresyonsuz sağkalım oranları ve ortalama progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

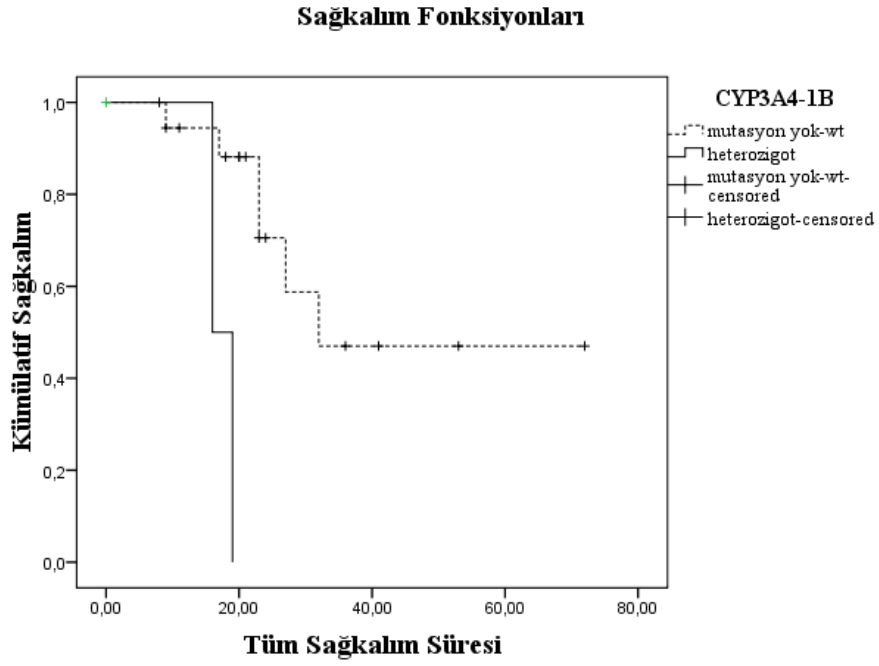
XRCC1-28152G>A polimorfizminin tüm sağ kalım analizinde, G/A ve A/A genotipine sahip hastalarla G/G genotipi olan hastalar arasında yapılan karşılaştırılmada tüm sağ kalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. G/A ve A/A

genotipine sahip hastalar için tüm sağkalım oranı ve ortalama tüm sağ kalım süresi sırasıyla % 30 ve 23 ay olarak görülürken, G/G genotipi olan hastalarda % 84.6 ve 60 ay olarak hesaplandı. (Log Rank=0.043) (Şekil-10).



Şekil-10 Metastatik hastalarda, XRCC1-28152G>A polimorfizmine göre tüm sağkalım eğrileri (wt: G/G genotipi, heterozigot: G/A genotipi ve mutant: A/A genotipi)

CYP3A4-A392G polimorfizminin tüm sağ kalım analizinde, heterozigot olan hastalar için tüm sağkalım oranı ve ortalama tüm sağ kalım süresi sırasıyla %33.3 ve 17 ay olarak görülürken, wt olan hastalarda %68.4 ve 46 ay olarak görüldü. CYP3A4-A392G polimorfizmi alt grup analizinde mutant hasta tespit edilmediği için alt gruplar wt ve heterozigot hastalardan oluşmaktadır. Tüm sağ kalım analizinde saptanan farklılık şekil-11 da görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlıdır (Log-Rank=0.004).



Şekil 11. Metastatik hastalarda, CYP3A4-A392G polimorfizmine göre tüm sağkalım eğrileri

Metastatik hastalarda, MTHFR 1298A> C, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, CYP3A5-6986 A>G, polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarının tüm sağ kalım analizleri gerçekleştirildi. Bu polimorfizm analizlerinde mutasyonu olan hastaların, wt olan ve heterozigot olan hastalara göre daha kısa ortalama tüm sağ kalım süresine ulaştıkları görülürken bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

TSER, MTHFR- 677C>T, DPD-IVS14+1G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1, C, ABCB1-3435C>T polimorfizmlerinin mutasyonu olan, wt ve heterozigot olan alt gruplarında gerçekleştirilen sağ kalım analizlerinde tüm sağkalım oranları ve ortalama tüm sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, dünyadaki kanserden ölüm nedenleri arasında kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1.200.000 yeni olgu ortaya çıkmaktadır (1). Kolon kanser insidansı belirgin olarak 40-50 yaşları arasında artmaktadır. Yaş-spesifik insidans oranları her 10 yılda bir ikiye katlanarak, 75 yaş civarında en yüksek düzeyine ulaşır (11). Kolorektal kanser insidansı, erkeklerde, kadınlara oranla %25 ve Afrikalı Amerikalılarda beyazlara oranla %20 daha yüksektir (12).

Geçtiğimiz son 20 yılda, kolorektal kanser hastalarının sağkalımının iyileştirilmesine yönelik çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, yeni ilaçların tedavide kullanılmaya başlanması, prognostik ve prediktif belirteçlerin keşfi ve kullanıma girmesi, onkologların ilaç etkinliğini maksimize ederken yan etkileri minimize ederek kolorektal kanser tedavi stratejilerini bireyselleştirmelerine olanak tanıyacaktır. Kolorektal kanser tedavisindeki gelişmelere ve moleküler yolaklarla ilgili artmış bilgilerimize rağmen, neden bazı insanların tedaviye yanıt verirken diğerlerinin vermediğine dair bilgilerimiz halen yetersiz kalmaktadır.

Bu noktada kemoterapide kullanılan ilaçların metabolizması ve bu ilaçlarla ilgili direnç mekanizmaları önem kazanmaktadır. Kanser ilaçları ile ilgili farmakogenetik çalışmalar, ilaç metabolize eden enzimlerin spesifik genetik varyantları ile ilaç yanıtı ve yan etkileri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu sebeple, ilaç metabolize eden enzimlerin spesifik genetik varyantları ve tedaviye yanıtı etkileyen genetik anormallikleri ile ilgili daha fazla bilgi edinmek gerekmektedir (134).

Çalışmamızda, erken ve metastatik evre kolorektal kanserli hastalarda, tedavide kullanılan 5-Fluorourasil, oxaliplatin ve irinotekan aktivitesinde ve metabolizmasında rol oynayan spesifik enzimlerle ilgili TSER, MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A> C, DPD-IVS14+1G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, XRCC1-28152G>A, GSTP1-313A>G, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-392A>G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmleri ve bu polimorfizmlerin kemoterapi yanıtı ve toksisitesi ile olan ilişkisini araştırdık. Literatürde bu ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak biz çalışmamızla, erken ve metastatik evre hastaların birlikte dahil edilmesi ve 5-fluorourasil, oxaliplatin ve irinotekan kemoterapi ajanlarını üçüne ait birçok polimorfizmin incelenmesi ile çok daha geniş çaplı bir araştırma

yaparak literatürde benzeri olmayan ve literatüre katkı sağlayacak bir çalışma olmasını amaçladık.

Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalaması 61.81 ± 1.97 olup, literatürle uyumlu bulundu (11). Kolorektal kanser erkek hastalarda kadınlara oranla %25 daha fazla görülmekte olup (12), çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek hasta oranı % 64 (n=64) olarak tespit edildi. Literatürde, tüm kolorektal kanserlerin % 72 sini kolon kanseri ve %28 ini rektum kanseri oluşturmaktayken, çalışmamızda literatürle birebir aynı oranlar tespit edildi. (11). Çalışmamıza katılan hastaların %72 si kolon kanseri ve %28 i rektum kanseri tanılıydı. Çalışmamızda, literatüre yakın oranlarla; tanı anında, erken evre, lokalize hastalığı olan hasta oranı %33, bölgesel ve uzak metastazı olan hasta oranı % 67 olarak tespit edildi. Literatürde kolorektal kanser hastalarının %40'ı lokalize hastalık evresinde tanı almaktayken, % 60'ı bölgesel ve uzak metastaz evresinde tanı almaktadır (12). Kolorektal kanser risk faktörleri arasında uzun süreli sigara içimi mevcuttur (7). Çalışmamızda hastalarımızın % 51'i sigara kullanmaktaydı.

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim aktivitesindeki değişiklikler, 5-Fluorourasil etkinliğinde değişikliklere yol açmaktadır (111,112). MTHFR geninde birçok polimorfizm tanımlanmıştır. MTHFR- 677C>T ve MTHFR 1298A> C tek nükleotid polimorfizmleri, enzim aktivitesinde değişimle en çok ilişkili olan iki önemli polimorfizmdir. Çalışmamızda, genel grupta ve erken evre hasta grubunda MTHFR- 677C>T polimorfizmi T/T genotipi ile rektum karsinomu tanısı, erken evre hasta grubunda CRP yüksekliği ve metastatik hasta grubunda ise CEA yüksekliği arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Literatürü incelediğimizde, bu klinik parametrelerle MTHFR- 677C>T polimorfizmi T/T genotipi arasında ilişki araştıran herhangi bir çalışma tespit edemedik. Çalışmamız bu anlamda ilk çalışma niteliği taşımaktadır. Çalışmamızda ayrıca, MTHFR- 677C>T polimorfizmi ve toksisite arasındaki ilişki incelendiğinde, metastatik hasta grubunda, T/T ve C/T genotipi taşıyan hastalarda %70 oranında nötropeni tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü. Lee ve arkadaşlarının 292 kolon kanseri tanılı Koreli hastayla yaptıkları bir çalışma MTHFR- 677C>T polimorfizmi T/T genotipinin yüksek nötropeni riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (135). Yine Chua ve ark.larının 118 metastatik hastayla yaptıkları başka bir çalışmada MTHFR- 677C>T polimorfizmi T/T genotipi artmış diare riski ile ilişkili görülmüştür (136). MTHFR- 677C>T polimorfizmi T/T genotipi ile MTHFR enzim aktivitesi düşmektedir ve buna bağlı olarak 5-Fluorourasil aktivitesi ve toksisitesi artmaktadır. Bu sebeple, MTHFR- 677 T/T genotipine sahip hastalar, nötropeni gibi

daha fazla toksisite semptomu göstermektedirler. Kolorektal kanserli hastalarda MTHFR- 677C>T polimorfizmi T/T genotipinin belirlenmesinin kemoterapi tedavilerinin optimize edilmesi ve bireyselleştirilmesinde büyük katkı sağlayacağı açıktır. Bazı çalışmalar MTHFR- 677 T/T genotipinin progresyon gelişimi, azalmış kemoterapi cevabı ve kısa tüm sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir (137). CEA ve CRP düzeylerinin progresyona işaret ettiği düşünüldüğünde, MTHFR- 677 T/T genotipini taşıyan ve yüksek CEA ve CRP düzeyleri mevcut olan hastalarda azalmış kemoterapi cevabı ve kısa tüm sağkalım beklenebilir. Ancak MTHFR- 677 T/T genotipi ile progresyon gelişimi, azalmış kemoterapi cevabı ve kısa tüm sağkalım ilişkisinin tespit edilemediği, hatta bu genotipin artmış kemoterapi yanıtı ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (138,139) ve diğer çalışmalarla çelişki halindedir. Literatürdeki tüm bu bilgiler ışığında MTHFR- 677 C>T tek nükleotid polimorfizminin, prospektif çok daha geniş randomize çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

MTHFR 1298A> C tek nükleotid polimorfizmi, enzim aktivitesinde değişimle ilişkili iki önemli polimorfizmden birisidir. Çalışmamızda, MTHFR 1298A> C polimorfizmi C/C genotipi ile hastalık progresyonu ve CRP yüksekliği ile anlamlı ilişki tespit edildi. Etienne ve ark.larını 98 kolorektal kanser tanılı hastayla yaptıkları bir çalışmada, MTHFR 1298A C/C genotipinin daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da bu genotipe sahip hastaların (12 hastadan 11'i) tedaviye cevap vermediği görülmüştür (139). Zang ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada, MTHFR 1298A/A genotipine sahip kadın hastaların daha uzun tüm sağ kalıma sahip oldukları tespit edilmiştir (140). Diğer bazı çalışmalarda ise MTHFR 1298A> C polimorfizmi ve kemoterapi yanıtı ve sağkalımla herhangi bir korelasyon belirlenememiştir (138,141,142). CRP yüksek seviyeleri ve sistemik inflamasyonun kanser gelişimi ve kanser progresyonuyla olan ilişkisi birçok çalışmayla araştırılmıştır. Helzlsouer ve arkadaşları, yüksek CRP seviyeleri ve sistemik inflamasyonun kolon kanseri oluşumunda risk faktörü olduğunu gösterdiler. Guillem ve ark., Łukaszewicz-Zajac ve ark.ve Fujivara ve ark. larının özefageal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarda yüksek CRP seviyelerinin progresyonla ilişkili olduğunu göstermiştir (143,144,145). İnflamatuar süreçlere ve infalamasyon yollarına müdahale, kanser oluşumu ve progresyon riskini azaltabilir. MTHFR 1298A> C polimorfizmi C/C genotipine sahip, yüksek CRP seviyelerine sahip hastaların belirlenmesi, progresyon gelişiminin tahmini ve antiinflamatuvar tedavilerin progresyon

gelişimini önlemede kullanılmasını sağlayabilir. Çalışmamızda erken evre hastalarda, MTHFR 1298A>C tek nükleotid polimorfizmi C/C genotipi, A/C ve A/A genotipi ile kıyaslandığında kısa hastaliksız sağkalım süresiyle ilişkili bulunmuştur. C/C genotipi taşıyan hastalarda bu süre, 36 ay olarak tespit edilirken, A/C genotipi olanlarda 114 ay, A/A genotipi olanlarda 67 ay olarak bulunmuştur. Afzal ve arkadaşlarının 331 adjuvan 5-FU kemoterapisi alan hastayla yaptıkları çalışmada, MTHFR 1298A>C genotipleri ile hastaliksız sağkalım arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (146). Capitain ve arkadaşlarının 76 hastayla yaptıkları çalışmada yine MTHFR 1298A>C genotipleri ile hastaliksız sağkalım arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (139). Jang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, MTHFR 1298C/C genotipine sahip hastaların daha kısa hastaliksız sağkalım süresine sahip oldukları görülürken, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır (147). Öte yandan Etienne ve arkadaşlarının 98 hastayla yaptıkları bir çalışmada, MTHFR 1298 C/C mutant genotipine sahip hastalar daha kısa süreli sağkalımla ilişkili bulunmuştur (148). MTHFR varyantlarının fonksiyonel farklılıklarının plazma folat seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sonuçlardaki farklılıklar hastaların folat değerleri arasındaki farklılıklara ve buna bağlı olarak MTHFR varyantları arasındaki fonksiyonel değişikliklere bağlı olabilir.

Dihidropirimidin Dehidrojenaz yetmezliği olan hastalarda, 5-Fluorourasil'in klirensi belirgin olarak bozulmaktadır ve standart 5-FU dozlarında bile hastalarda hayatı tehdit edici toksisiteye yol açabilmektedir. Enzim yetmezliğine yol açan genetik polimorfizmlerden birisi de DPD-IVS14+1G>A tek nükleotid polimorfizmidir. Sun ve arkadaşlarının 100 kolon kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada, DPD-IVS14+1G>A mutant genotipe sahip hastalarda, myelosupresyon, el-ayak sendromu, diare ve gastrointestinal reaksiyonlar gibi toksisite semptomlarının anlamlı olarak wilt tipe göre yüksek olduğu gösterilmiştir (149). Yine Raida ve ark.larının yaptıkları bir çalışmayla, IVS14+1G>A mutasyonunu taşıyan ve 5-FU tedavisi alan hastalarda hayatı tehdit eden myelosüpresyon riskinin belirgin olarak arttığı belirtilmiştir (150). Çalışmamızda DPD-IVS14+1G>A tek nükleotid polimorfizminin toksisite semptomları ile herhangi bir ilişkisi tespit edilememiştir. Literatürle çalışmamız arasındaki farklılık çalışmamıza alınan hasta sayısının ve toksisite ile ilgili verilerin yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir.

5-Fluorourasil günümüzde, kolorektal kanserin hem adjuvan hem de paliyatif tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi ajanıdır. Timidilat sentaz enzimi DNA

replikasyonu için hayati önem taşıyan bir enzim olup, flupirimidinler için temel intraselüler hedef olarak kabul edilmektedir. Timidilat sentazın tümör dokusundaki seviyeleri önemlidir çünkü 5-FU bazlı kemoterapi alan kolorektal kanserli hastaların tümör dokusunda düşük TSER ekspresyon seviyeleri, 5-FU ya klinik cevapla ve aynı zamanda, yüksek toksisite ve daha uzun sağkalımla ilişkilidir. TSER promoter, 28-bp çift tekrarlı sekans'dan oluşmaktadır ve genellikle 2R-iki tekrarlı ya da 3R-üç tekrarlı alleller halinde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda 3R/3R hücrelerinin, 2R/2R hücreleriyle karşılaştırıldığında, TSER mRNA çok daha fazla eksprese ettiği gösterilmiştir (151). Çalışmamızda, genel hasta grubunda, TSER 3R/3R ve 2R/3R genotipleri ile CRP ve CEA yükseklikleri arasında, erken evre hasta grubunda 3R/3R ve 2R/3R genotipleri ile albümin düşüklüğü, nötrofili ve CRP yüksekliği arasında ve metastatik hasta grubunda 3R/3R ve 2R/3R genotipleri ile CRP yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş olup, literatürde bu bulguları destekleyici çalışma görülemedi. Bizim çalışmamızda, mevcut çalışmaların aksine, 3R/3R genotipine sahip hastaların %80'inde diare tespit edildi ($p=0,024$). Lecomte ve arkadaşları 90 kolorektal kanser tanı 5-Fluorourasil bazlı kemoterapi alan hastayla yaptıkları çalışmalarında, 3R/3R genotipine sahip hastalar %4 toksisite oranına sahipken, 2R/2R genotipine sahip hastaların %43 toksisite oranına sahip olduklarını ve en sık görülen toksisitenin ise diare olduğunu gösterdiler (151). Schwab ve ark. larının 620 hastayla yaptıkları bir çalışmada yine 3R/3R ve 3R/2R genotipinin daha hafif toksisite ve diareyle ilişkili olduğu tespit edildi (152). Sharma ve arkadaşları, Morganti ve arkadaşları ve Gusella ve arkadaşları ise kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları toksisite çalışmalarında TSER genotipleri ile toksisite arasında herhangi bir ilişki tespit edemediler (153,154,155). TSER ile ilgili birçok geniş çaplı çalışma gerçekleştirilmiş olup bu çalışmaları çoğunda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışılan hasta sayısı, kullanılan laboratuvar yöntemleri ve tedavi rejimleri bu farklılıklara etki ediyor olabilir. Yine de TSER'in 5-FU toksisitesindeki prediktif rolü geniş çaplı popülasyon çalışmalarıyla araştırılmaya devam edilmelidir.

GSTP1, glutasyon S-transferaz ailesinin bir üyesidir. İnaktif elektrofilik ksenobiyotikleri, glutasyonla konjuge ederek DNA hasarı ve DNA eklenti oluşumunu önlemekte ve çeşitli ilaçların detoksifikasyon yollarında görev almaktadır. GSTP1 de meydana gelen yapısal polimorfizmler enzim aktivitesinde azalma ve dolayısıyla detoksifikasyon aktivitesinde azalma ve DNA hasarıyla sonuçlanmaktadır (156). Biz

çalışmamızda, metastatik hasta grubunda, sigara içen hastaların %61.5' nin GSTP1-313A>G polimorfizmi A/G genotipine (p=0.041) sahip olduklarını belirledik. Soya ve arkadaşları 408 üst solunum-sindirim ortak yolu kanserli hastada yaptığı bir çalışmayla, sigara içen ve tütün çiğneyen hastalarla GSTP1 mutant genotipi arasında kuvvetli bir etkileşim olduğunu ve bu etkileşimin kanser riskinde artışla ilişkili olduğunu tespit ettiler (157). Sigara içimi, alkol kullanımı ve mesleki toksinlere ve karsinojenlere maruz kalmanın kolorektal kanser dâhil, %90 tüm kanser türlerinden sorumlu olduğu bilinmektedir (158). Genetik faktörlerle birlikte bu faktörlere maruz kalmak, kolorektal kanser etiolojisinde majör rol oynamaktadır. Herhangi bir çevresel maruziyet düşünüldüğünde, bu etkene olan duyarlılıktaki bireysel farklılıklar genetik temelli olabilir. Sigara gibi çevresel bir karsinogenin, metabolik aktivasyonu ve detoksifikasyonunda GSTP1 genindeki bu çeşitlilik, kısmi olarak konak duyarlılığını açıklayabilir. Bu sebeple, kolorektal kanserde, GSTP1-313A>G polimorfizmi ve sigara etkileşimi moleküler mekanizmalarını açıklayacak daha geniş kapsamlı literatür çalışması gerekmektedir.

X-Ray Repair Cross-Complementing group 1 (XRCC1), DNA tamirinde görevli bir enzim olup, DNA tamir mekanizmasında görevli yollardan biri olan BER (Baz kesim tamiri) yolağında görev almaktadır (129). Çalışmamızda XRCC1-28152G>A polimorfizmi ve klinikopatolojik özelliklerin arasındaki ilişki analizinde, A/A (mutant) genotipi olan hastaların %100'ü (n=6) erkek olarak tespit edilirken (p= 0.047), yine hastaların %100'ünde (n=6) CRP yüksekliği tespit edildi (p=0.04). Erken evre hastalarda, genel grupta olduğu gibi CRP yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. A/A genotipi hastaların %100'ünde (n=4) CRP yüksekliği tespit edildi (p=0.048). Çalışmamızda aynı zamanda XRCC1-28152G>A A/A ve G/A genotipine sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha kısa tüm sağ kalım süreleri tespit edilmiştir. Erculj ve ark.'nın malign mezotelyomalı 109 hasta ile yaptığı bir çalışmada XRCC1-28152G>A SNP A/A genotipi ile tanı anında yüksek CRP seviyeleri arasında korelasyon tespit etmişlerdir (159). XRCC1-28152G>A A/A genotip taşıyıcılarından yüksek CRP seviyelerine sahip olan hastaların belirgin olarak daha kısa tüm sağ kalım süresine sahip oldukları görülmüştür. XRCC1-28152G>A A/A genotipinin neden olduğu, azalmış DNA tamir kapasitesi ve yüksek CRP seviyeleri çok daha agresif tümörle ilişkili olabilirler bu sebeple, tanı anında yüksek CRP seviyelerine ve aynı zamanda XRCC1-28152G>A A/A genotipine sahip hastalarda önemli oranda azalmış tüm sağ kalım beklenebilir. Çalışmamızda, genel grupta, G/A alleleline sahip hastalarda

anlamli anemi ve n6tropeni tespit edilirken, yine erken evre hasta grubunda G/A alleleline sahip hastalarda anlamli n6tropeni tespit edildi. Genel grupta G/A alleli olan hastaların %85.7 sinde n6tropeni ve % 53.7 sinde anemi ve erken evre hasta grubunda bu alleli taşıyan hastaların % 83.3'ünde n6tropeni g6r6ld6. Bildiğimiz kadarıyla literat6rde kolorektal kanserli hastalarda, XRCC1-28152G>A tek n6kleotid polimorfizmi ve kemoterapi toksisitesi ile ilişkisine dair bir 7alışma bulunmamaktadır. Ancak akciğer kanserinde XRCC1-28152G>A polimorfizmi ile platin bazlı kemoterapi toksisite ilişkisini araştıran bazı 7alışmalar mevcuttur. Wang ve ark. larının k6çük h6creli (KHAK) ve k6çük h6creli dışı akciğer kanserli (KHDAK) ileri evre 139 hastayla yaptıkları bir 7alışmada XRCC1-28152G>A G/A alleli ile belirgin olarak artmış grade 3-4 gastrointestinal toksisite riski arasında ilişki tespit edilmiştir (160). XRCC1'in enzimatik aktivitesi ve dolayısıyla DNA tamir kapasitesi XRCC1-28152G>A polimorfizmi ile azalmış olabilir. Buna bağlı olarak bu polimorfizmin G/A genotipine sahip hastalar platin toksisitesine 7ok daha yatkın olabilirler. Bilgilerimize g6re 7alışmamız kolorektal kanserli hastalarda hemotoksosite ve XRCC1-28152G>A gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk 7alışma niteliğinde olup, kolorektal kanserli hastalarda XRCC1-28152G>A tek n6kleotid polimorfizmi ile oxaliplatin toksitesi ilişkisini araştıran daha fazla 7alışmaya ihtiya7 olduğu s6ylenebilir. DNA tamir genleri ve bu genlerle ilgili metabolizmanın oxaliplatin-temelli kemoterapiye t6m6r cevabını etkileyebileceği uzun zamandır yapılan 7alışmalarla 6ng6r6lmektedir. DNA tamir genlerinde meydana gelen genetik polimorfizmler sonucunda DNA tamir kapasitesinde azalmanın, kanserde oxaliplatin temelli kemoterapi ile sağkalımda iyileşmeyle ilişkili olduğunu g6steren kanıtlar giderek artmaktadır (161,162). Biz 7alışmamızda literat6rdeki 7alışmaları destekleyecek şekilde, XRCC1-28152G>A polimorfizmi G/A ve A/A genotipine sahip hastalarda ortalama t6msağ kalım s6resi 23 ay olarak g6r6l6rken, G/G genotipi olan hastalarda 60 ay olarak hesaplandı. (Log Rank=0,043) (şekil-8). Lv ve arkadaşlarının 99 ileri (III-IV) evre kolorektal kanser hastasıyla yaptıkları bir 7alışmada, XRCC1-28152 G/G genotipine sahip hastaların, G/A ve A/A genotipine sahip olanlarla karşılaştırıldığında daha uzun progresyonsuz sağkalım s6resine sahip olduğunu g6sterdiler (163). Huang ve arkadaşlarının 157 metastatik kolorektal kanserli FOLFOX tedavisi alan hastayla yaptıkları bir 7alışmada, XRCC1-28152 G/G genotipine sahip hastalarda median PFS (progresyonsuz sağkalım), G/A ve A/A genotipine (11,5 ay) sahip hastalarla karşılaştırıldığında 27 ay olarak daha uzun tespit edilmiştir. Yine G/G genotipine sahip hastaların daha uzun OS (t6m

sağkalım) ye sahip oldukları bu çalışmada belirtilmektedir (164). Çalışmamızın temel amaçlarından biri, spesifik kemoterapi ajanlarının tedavide kullanımı sonrasında klinik sonuçları dramatik olarak etkileyen genetik belirteçleri belirleyebilmektir. XRCC1-28152G>A tek nükleotid polimorfizmine dair yapılan çalışmalar, oxaliplatin-temelli kemoterapi cevabını tahmin etmede bu polimorfizmin belirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda bu anlamda literatüre olumlu katkı sağlamaktadır. Biz de XRCC1-28152G>A tek nükleotid polimorfizminin oxaliplatin bazlı kemoterapiden en fazla fayda sağlayacak hastaların seçilmesi için rutin olarak belirlenmesini bu çalışmamızla önermekteyiz. Çalışma verilerimizi onaylayan çok daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalar, foksiyonel çalışmalarla birlikte gerekli olacaktır.

ERCC1- 8092C>A polimorfizmi ile yapılan korelasyon analizinde, çalışmamızda A/A genotipi ile sigara içimi arasında ilişki tespit edildi. A/A genotipi olan hastaların %100'ünün sigara kullanmakta olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında, sigara içimi ile genetik polimorfizmler arasındaki ilişkiye dair çalışmalar çoğu kez akciğer kanseri ve nazofarengeal kansere odaklanmaktadır. Bilgimiz dahilinde sigara içimi ve kolorektal kanserde ERCC1- 8092C>A polimorfizmi ilişkisine ait literatür çalışması mevcut değildir. Ancak, Yang ve ark. larının 267 nazofarengeal karsinomlu hastayla yaptığı bir çalışmada sigara içimi ve ERCC1- 8092C>A tek nükleotid polimorfizmi arasında ilişki bulunamamıştır (165). Zhou ve ark. larının ERCC1 polimorfizmleri için gen-sigara içimi etkileşimini 1752 akciğer kanserli hastada araştırdıkları bir çalışmada, 8092C>A polimorfizminin A/A genotipinin ağır sigara kullananlarda daha düşük akciğer kanseri riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür (166). Kolorektal kanserli hastalarda, ERCC1 polimorfizmlerinin fonksiyonunu ve sigara içimi ile ilişkisini belirleyen daha fazla bağımsız çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda metastatik grupta yapılan, ERCC1-8092C>A polimorfizmi ile korelasyon analizinde, A/A genotipi olan hastaların %100'ünde progresyon geliştiğini tespit ettik. ERCC1-8092C>A polimorfizmi ile progresyon riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya çıktığı görülmektedir. Krivak ve ark. tarafından 429 epitelial ovarian kanserli kadın hastayla yaptığı bir çalışmada, 8092C>A A/A ya da C/A genotipini taşıyan kadınların artmış hastalık progresyon riskine sahip olduğu görülmüştür (150). Aynı şekilde Kim ve ark. larının epitelial ovarian kanserli hastalarda yaptığı başka bir çalışmada 8092C>A A/A ya da C/A genotipi ve artmış progresyon riskiyle ilgili aynı sonuca ulaşmış oldukları görülmektedir (167). Öte yandan ERCC1-8092C>A

polimorfizminin KHDAK de hastalık progresyonu ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (168). Çalışmaların farklı sonuçlar vermesi tümör çeşitliliğine, tümör gelişimi üzerinde poligenik etkilerin olmasına, ERCC1-8092C>A'in tümör türüne göre farklı etki gösterme olasılığına ve çalışma popülasyonlarının ırksal farklılığına bağlanabilir. Çalışmamızda, metastatik evre hastalarda, ERCC1- 8092A/A genotipi ile daha kısa progresyonsuz sağkalım süresi arasında ilişki tespit edildi. A/A genotipine sahip hastalarda PFS 5 ay, C/C genotipinde 21 ve C/A genotipinde 30 ay olarak görüldü. ERCC1- 8092C>A tek nükleotid polimorfizminin, kolorektal kanserli hastalarda sağkalıma olan etkisini araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Stoehmacher ve arkadaşlarının 106 metastatik kolorektal kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada, ERCC1- 8092C>A polimorfizmi ile sağkalım arasında bir ilişki tespit edilememiştir (169). Zhou ve arkadaşlarının 128 ileri evre akciğer karsinomlu hastayla yaptıkları bir çalışmada A/A (mutant) ve C/A (het) genotipi taşıyan hastaların tüm sağkalım sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu görülmüştür (170). ERCC1-8092C>A polimorfizminin sağkalıma olan etkisinin kesinleşebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda, genel grup analizinde, ERCC1-19007T>C polimorfizmi T/C genotipine sahip hastalarla diare-kabızlık arasında anlamlı ilişki tespit ettik ancak literatürdeki bir çok çalışma diare-kabızlık açısından herhangi bir ilişki göstermemektedir (171,172,173). Biz çalışmamızda erken evre hasta grubunda nörotoksisite ile T/C ve C/C genotipi arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Periferik nöropati, oxaliplatinin bilinen en yaygın yan etkisidir. Bazı polimorfizmleri genetik olarak taşıyor olmak nörotoksisite riskini arttırabileceği düşünülmektedir (172). Son yıllarda oxaliplatin nörotoksisitesi ve genetik polimorfizmlerle olan ilişkisini inceleyen bir çok çalışma yapılmıştır. Inada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ERCC1-19007T>C polimorfizmi C/T ve T/T genotipi taşıyan hastalarda, C/C genotipi taşıyanlarla kıyaslandığında kronik nöropati geliştiği görülmüştür (174). Chua ve arkadaşlarının, 118 hastayla, yine Etienne-Grimaldi ve ark.larının 117 hasayla yaptıkları çalışmalarda ERCC1-19007T>C polimorfizmi ile nörotoksisite arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir (136,148). Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar, sinir dokusu ve tümör dokusu arasında birbirinden farklı nükleer kesim tamir etkinliği olabileceğini ya da oxaliplatin nörotoksisitesinde farklı bir mekanizmanın etkili olduğunu düşündürmekte ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA19.9 kolorektal kanser takibinde kullanılan prognostik belirteçlerdir. Preoperatif CEA>5 ng/ ml seviyeleri evre II/III kolorektal kanserli hastalarda artmış rekürrens riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (175). Kolorektal kanserde preoperatif yüksek CA19.9 seviyeleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (176). Malign hücreler yüksek glikolitik aktivite göstermekle birlikte hücrelerde bol miktarda laktik asit üretilmektedir. Laktik dehidrogenaz glikolizin anahtar enzimi olup laktat üretimini katalizler. Laktat dehidrogenazın çeşitli çalışmalarda iyi bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir Machida ve ark. 5FU/lökovorin veya 5FU/irinotekan tedavisi alan 103 metastatik kolorektal kanserli hastada genel yaşam beklentisi için beyaz kürenin >10 bin/mm³ olmasını, alkalin fosfatazın >300IU olmasını, CEA'nın >5ng/ml olmasını ve LDH'nin >300IU olmasını kötü prognostik belirleyiciler olarak kabul etmişlerdir (177). Bizim çalışmamızda CEA, CA19.9, LDH yüksek seviyeleri ve karaciğer metastazı ile ERCC1-19007T>C polimorfizmi C/C ve C/T genotipleri arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir ve bu konuda yapılmış ilk çalışma niteliğindedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde, kanser hastalarında ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizmi ve CEA, CA19.9, LDH ve karaciğer metastazı arasında ilişkiyi inceleyen çalışma mevcut değildir. ERCC1-19007T>C polimorfizmi ve metastatik hastalarda sağkalıma ilişkin çalışmalarda C/C ve C/T genotipine sahip hastalarda, T/T genotipine kıyasla daha kötü sağkalım ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (171). 19007T>C C/C ve C/T genotipinin neden olduğu azalmış NER ve dolayısıyla DNA tamir aktivitesi ve yüksek LDH, CEA ve CA19.9 seviyeleri tümör progresyonuna işaret etmektedir. Tanı anında yüksek LDH, CEA ve CA19.9 seviyelerine ve aynı zamanda ERCC1-19007T>C polimorfizmi C/C ve T/C genotiplerine sahip hastalarda önemli oranda azalmış progresyonsuz sağkalım ve tüm sağ kalım beklenebilir. Çalışmamızda erken evre hastalarda, C/C (mutant) genotipinin daha kısa hastaliksız sağkalım süresiyle ilişkili olduğu (C/C (mutant) -46 ay, T/C (het)-50 ay, T/T(wt)-144 ay) tespit edildi. Çalışmamızda, yine CC ve CT genotipi ile T/T genotipi karşılaştırıldığında C/C ve C/T genotipinin anlamlı olarak daha kısa hastaliksız sağkalım süresine sahip olduğu görülmüştür. ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizminin, progresyonla olan ilişkisi birçok çalışmayla araştırılmıştır. Zaanan ve arkadaşlarının 210 evre III kolon kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada, ERCC1-19007T>C genotipleri ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Ancak aynı çalışmada, ERCC1-19007T>C T/C + T/T genotipine sahip hastaların C/C genotipine sahip olanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli bulunmasa da belirgin olarak daha kisa hastaliksiz sagkalim suresine sahip olduğu gorulmüştür (178). Moreno ve arkadaşları 377 evre II-III kolorektal kanserli hastayla yaptıkları çalışmayla, C/C ve T/C genotipinin T/T genotipiyle karşılaştırıldığında anlamli olarak daha kötü hastaliksiz sagkalim ile ilişkili olduğunu gösterdiler (179). Bizim çalışmamız, Moreno ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmayla uyumludur. Çalışma sonuçlarındaki bu farklılıklar üzerine birkaç faktör etki ediyor olabilir. Çalışmaları sınırlayan faktörlerden birisi, rektum ve kolon kanserli hastaların birlikte dahil edilmiş olmasıdır. Rektum ve kolon kanserinin, tedavi, klinik sonuçlar, risk faktörleri ve moleküler belirteçler gözönüne alındığında, iki ayrı hastalık grubu olduğu kabul görmektedir (180). Çalışmalara katılan hastaların farklı etnik kökenlere sahip olması ve farklı etnik gruplarda ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizminin prevalansının farklı olması da (Doğu Asya popülasyonu düşük ERCC1-19007T>C polimorfizm prevalansına sahiptir) etki eden faktörlerden birisidir. Kültür ve davranışların belirlediği dış faktörler de (diyet alışkanlıkları, bölgedeki medikal hizmetler ve ilaç tedavisine uyum) çalışılan biyomarkırların etkisini güçlendiriyor ya da zayıflatıyor olabilir. Son olarak da hasta sayısının kısıtlı olması, çalışma sonuçlarını sınırlandırmaktadır.

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan İrinotekan, karaciğerde aktif metaboliti olan ve irinotekana göre 100-1000 kat daha güçlü etkiye sahip olan SN-38 bileşiğine dönüştürülür. SN-38, vücutta üridin-difosfoglukronosil transferaz (UGT) ailesi tarafından glukronide edilerek elimine edilir. Serum SN-38 seviyelerindeki değişiklikler bireyler arası irinotekan toksisite farklılığı ile sonuçlanabilir. Bu anlamda UGT irinotekan toksisitesini belirlemede önemlidir. UGT1A1-28 homozigot allele sahip hastalarda UGT enzim aktivitesinin ve dolayısıyla SN-38 glukronidasyonunun azaldığı ve SN-38 serum seviyelerinin arttığı bilinmektedir (181). Erken evre hasta grubunda, UGT1A1-28 mutant homozigot genotipi ve CEA yüksekliği arasında anlamli ilişki tespit edildi. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde bu ilişkileri inceleyen herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız bu konuda ilk niteliği taşımaktadır. Çalışmamızda, UGT1A1-28 homozigot (mutant) allele sahip hastalarla anemi arasında istatistiksel anlamli ilişki tespit ettik. Cote ve arkadaşları, 184 yüksek riskli evre III kolon kanseri tanıli hastayla yaptıkları çalışmada, UGT1A1-28 homozigot allele sahip hastaların, wild tip allele sahip hastalara kıyasla çok daha sık şiddetli hematolojik toksisite gösterdiklerini gösterdiler (182). Rouits ve ark.larının 49 kolorektal kanser tanıli hastayla yaptıkları irinotekan ilişkili

toksisite çalışmasında, , UGT1A1-28 homozigot allele sahip hastalarda daha yüksek hematolojik toksisite riski olduğu tespit edilmiştir (183). Çalışmamız literatürde mevcut olan diğer çalışma sonuçlarını doğrulamaktadır. Literatürde mevcut olan birçok çalışmaya ait bulgulara göre, UGT1A1-28 homozigot (mutant) genotipi artmış hematolojik toksisiteye sahip olup daha düşük irinotekan dozları gerektirmektedir. Bulgularımız, UGT1A1-28 mutant homozigot allele sahip hastalar belirlenerek, bu hastalarda irinotekan bazlı kemoterapi uygulaması öncesi uygun doz ayarı yapılabilmesi ve toksisite gelişimi önlenmesi için yapılan çalışmalara diğer literatür çalışmaları ile birlikte katkı sağlamaktadır.

Genel grupta ve erken evre hasta grubunda, CYP3A4-392 G/G ve A/G genotipi ve erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Literatürde bu ilişkileri inceleyen herhangi bir çalışma tespit edemedik. Çalışmamız, bu konuda yeni çalışmalara öncülük edebilecektir. Çalışmamızda, metastatik hasta grubunda, CYP3A4-392A>G polimorfizminin tüm sağ kalım analizinde, heterozigot (A/G) olan hastalarla wt (A/A) hastalar karşılaştırıldığında, heterozigot hastaların istatistiksel olarak anlamlı olarak, 17 ayla daha kısa ortalama tüm sağkalım süresine sahip oldukları görüldü. Bu süre, wt olan hastalarda 46 ay tespit edilmiştir. Literatürde kolorektal kanserli hastalarla yapılmış, CYP3A4-392A>G tek nükleotid polimorfizmi ve sağkalım ilişkisini araştıran çalışma bulunmamakla birlikte, Powell ve arkadaşlarının 737 prostat kanseri tanılı hastalaya yaptıkları bir çalışmada CYP3A4-392A>G polimorfizmi G alleli taşıyan hastaların daha kısa ortalama PFS süresine sahip olduğunu göstermektedir (184).

Çalışmamızda, genel grupta ve erken evre hasta grubunda CYP3A5-6986 G/G genotipi ve CRP yüksekliği arasında, metastatik hastalarda CYP3A5-6986 G/G genotipi ve LDH yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

ABC-taşıyıcı proteinlerinin, irinotekan ve toksik metabolitlerinin salınımı ve absorpsiyonunun engellenmesinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. ABC-taşıyıcı proteinleri ile ilgili polimorfizmlerin irinotekan ve diğer kemoterapi ajanlarının metabolizması üzerine etkileri inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır (133). Biz çalışmamızda genel grupta ve erken evre hasta grubunda ABCB1-3435C>T T/T (mutant) genotipi ve erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki belirledik. Çalışmamızda yine, ABCB1-3435C>T C/T genotipi ile trombositopeni açısından anlamlı ilişki tespit ettik. C/T genotipi taşıyan hastaların hepsinde trombositopeni görüldü (p=0.008).

Cortejoso ve ark. larının 162 kolorektal kanser tanılı oxaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapi alan hasta ile yaptıkları çalışmada, ABCB1-3435C/C genotipi ile yüksek diare riski arasında ilişki gösterilmiştir (185). Cote ve ark. larının 184 kolon kanseri tanılı hastayla yaptıkları çalışmada ise, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizm allelleri ile hematolojik toksisite arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (182). Sai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma, 3435 C/C homozigot genotipi taşıyan hastalarda, irinotekanın renal klirensinin azaldığını göstermiştir (186). 207 meme kanseri tanılı Fluorourasil bazlı kemoterapi alan hastada, Chaturvedi ve ark.larının yaptığı çalışma yine ABCB1-3435C>T polimorfizmi ve toksisite arasında ilişki tespit edememiştir (187). Tsai ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ABCB1-3435C>T polimorfizmi ve lökopeni arasında anlamlı ilişki görülmüştür (188). ABCB1-3435 C>T polimorfizmi ile ilgili toksisite çalışmalarında her ne kadar farklı sonuçlar elde edilse de bizim çalışmamız hematolojik toksisite ilişkisini desteklemektedir. ABCB1-3435 C>T polimorfizmi taşıyan hastaların belirlenmesi ve ilaç dozlarının buna göre düzenlenmesi kemoterapi rejimlerinin istenmeyen yan etkilerinden hastaları koruyacak ve klinisyenlerin kemoterapi tedavilerini bireyselleştirmelerine yardımcı olacaktır. ABCB1 polimorfizmlerinin kemoterapi ilaç metabolizması üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak, yalnızca tek bir gen ve ona ait genetik polimorfizm kemotoksositeyi tanımlamak için yeterli değildir. İlaçların enzimatik motifasyonlarını ya da ilaç hedeflerini belirleyen faktörlerin ve ilaç ilişkili toksisiteye hücrel cevabı düzenleyen moleküler yolların da, ilaç etkilerinin belirlenmesinde incelenmesi gerekmektedir. İlaç metabolizması, transportu ve ilaç hedeflerini de içine alan farmakogenetik yaklaşımlı daha fazla geniş çaplı çalışmaya ihtiyaç vardır. ABCB1-3435C>T polimorfizmine ilişkin literatür çalışmaları daha çok kemoterapi toksisitesine odaklanmaktadır. Çalışmamızda, metastatik hasta grubunda, ABCB1-3435C>T polimorfizmi T/T genotipi ile progresyonsuz sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi. T/T genotipine sahip hastaların C/C ve C/T genotipleri ile karşılaştırıldığında daha kısa progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduğunu gördük. (T/T (mutant) genotipi -7 ay, C/C (wt) genotipi-9 ay ve C/T (het) genotipi-43 ay) Literatürde, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmi ve kanser hastalarında sağ kalım ilişkisine dair çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

6.SONUÇLAR

Kolorektal kanser tanılı hastalarda, kemoterapide kullanılan 5-Fluorourasil, Oxaliplatin ve İrinotekan gibi ilaçların metabolizması ile ilgili MTHFR- 677C>T, MTHFR 1298A> C, DPD-IVS14+1G>A, TSER, GSTP1-313A>G, XRCC1-28152G>A, ERCC1- 8092C>A, ERCC1-19007T>C, UGT1A1-28 promoter, CYP3A4-A392G, CYP3A5-6986 A>G, ABCB1-3435C>T tek nükleotid polimorfizmlerinin kemoretaşı yanıtı ve toksisite ile ilişkisini araştırmak için yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre:

- MTHFR- 677C> T T/T ve C/T genotipi taşıyan hastalarda nötrojeni ve CEA, CRP yüksekliği riski, MTHFR 1298A> C C/C genotipi taşıyan hastalarda ise CRP yüksekliği ve progresyon gelişim riski daha yüksektir.
- TSER 3R/3R-2R/3R genotipi taşıyan hastalarda CRP, CEA yüksekliği, diarekabızlık ve nötrofilî daha sık görülmektedir.
- XRCC1-28152G>A G/A genotipi taşıyan hastalarda anemi ve nötrojeni daha sık görülmektedir.
- XRCC1-28152G>A A/A genotipi CRP yüksekliği ve erkek cinsiyetle ilişkilidir.
- ERCC1- 8092C>A A/A genotipi ile sigara içimi ve progresyon gelişimi arasında ilişki mevcuttur.
- ERCC1-19007T>C polimorfizmi T/C genotipi taşıyan hastalarda diarekabızlık ve T/C - C/C genotipi taşıyan hastalarda nörotoksisite, CEA, CA19.9, LDH yüksek seviyeleri ve karaciğer metastazı daha sık görülmektedir.
- Sigara içen hastalarda, GSTP1-313A>G A/G genotipi daha sık görülmekte olduğu belirlendi.

- UGT1A1-28 promoter mutant ve heterozigot genotipleri taşıyan hastalarda CEA yüksekliği, CYP3A4-392 A>G G/G ve A/G genotipi taşıyan hastalarda erkek cinsiyet, CYP3A5-6986 A>G G/G genotipi taşıyan hastalarda LDH ve CRP yüksekliği daha sık görülmektedir.

- ABCB1-3435C>T C/T genotipi taşıyan hastalar daha sık trombositopeni ve trombositoz deneyimlemekte iken erkek hastalarda T/T genotipi daha sık görülmektedir.

- Sağkalım analizlerinde, erken evre hastalarda, ERCC1-19007T>C tek nükleotid polimorfizminin C/C genotipinin, MTHFR 1298A>C tek nükleotid polimorfizmi C/C genotipinin daha kısa hastaliksız sağkalım süresiyle ilişkilidir.

- Metastatik hasta grubunda, ABCB1-3435C>T polimorfizmi T/T genotipi ile daha kısa progresyonsuz sağ kalım arasında ve XRCC1-28152G>A polimorfizmi G/A ve A/A genotipi ile daha kısa ortalama tüm sağ- kalım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmektedir.

- CYP3A4-392A>G polimorfizmi heterozigot (A/G) olan hastaların daha kısa ortalama tüm sağ kalım süresine sahip oldukları belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp Colon Cancer, Version 2. 2015. Erişim Tarihi: 22.05.2015.
2. Türkiye kanser istatistikleri. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf. Erişim Tarihi: 22.05.2015.
3. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst 2013; 105:175.
4. Nishin B, Christopher H.C, Miguel R.B, Scott K, Cathy E. The MD Anderson Manual of Medical Oncology (2th ed.) Mc Graw Hill, 2011:
5. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Section 12: Colon cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. (8th ed.) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1232–1285.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69.
7. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Chapter 89: Cancer of the Colon. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. (9th ed.) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1084-1153.

8. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636.
9. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1353.
10. Klabunde CN, Cronin KA, Breen N, et al. Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1611.
11. American Cancer Society <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028312.pdf> . Erişim tarihi: 01.11.2014
12. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21220/epdf> . Erişim tarihi: 01.11.2014
13. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* 1996; 54: 259.
14. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, et al. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:4.
15. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Colorectal cancer report 2010: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. <http://www.wcrf.org/> . 01.11.2014 tarihinde erişilmiştir.
16. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343:d6617.
17. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000; 130:129.
18. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010; 303:1077.
19. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD003548.
20. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:391.

21. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf.
22. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 916-32.
23. Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664
24. Jaffe T, Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signaltransduction pathways. *Int J Cancer* 2008;123(11):2543-2556.
25. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958.
26. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31.
27. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.
28. Vogelstein B. Genetic testings for cancer: The surgeon's critical role. *Familial colon cancer. J. AM Coll Surg* 1999;188(1):74-79
29. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.
30. Uptodate. <http://www.uptodate.com> Erişim tarihi: 01.11.2014
31. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46: 371.
32. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 71: 3493.
33. Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer>. Erişim tarihi: 10.11.2014 -33

34. Hajop MK, Robert AW, Charles AK Section 21: Colorektal cancer. MD Anderson Manual of Medical Oncology. (2. Ed.). 2014: 549-587
35. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3039.
36. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. Br J Surg 1993; 80: 1327.
37. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. East Afr Med J 2008; 85: 259.
38. Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>. Erişim tarihi: 10.11.2014
39. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. Am J Surg 1984; 147:330.
40. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. Cancer Epidemiol 2011; 35: 442.
41. Cheong Y, Farrow R, Frank CS, Stevenson GW. Utility of flexible sigmoidoscopy as an adjunct to double-contrast barium enema examination. Abdom Imaging 1998; 23: 138.
42. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet 2013; 381:1185.
43. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
44. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:979.
45. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. Dis Colon Rectum 1988; 31: 33.
46. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. Gastroenterology 1997; 112:1096.

47. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 698.
48. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73: 2076.
49. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
50. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986; 203:115.
51. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244:602.
52. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000; 88: 2228.
53. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol* 2011; 29: 2487.
54. Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. A prospective multicenter study of guanyl cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), as a prognostic marker of occult metastases in lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:580s.
55. Rahbari NN, Bork U, Mutschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 60.
56. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1996; 83: 46.

57. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118:628.
58. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 311.
59. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 242.
60. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511.
61. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199:375.
62. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiyah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:689.
63. Wood WC, Willett CG. Update of the Massachusetts General Hospital experience of combined local excision and radiotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1992; 1: 131.
64. Willett CG. Sphincter preservation in rectal cancer. Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 24.
65. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.
66. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926.
67. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: Results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80 (1): 30-36

68. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):246-250
69. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322(6):352-358
70. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19; 819-827.
71. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
72. De Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4007
73. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 979-994.
74. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419
75. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2010;CD007046.
76. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon. Results of NSABP Protocol C0-7 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23; LBA3500.
77. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared with Fluorouracil and Folinic Acid as Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-1471
78. Shmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer, a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25: 102-109.
79. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II

and III colon cancer. Results from NSABP Protocol C0-7 (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204.

80. Twelves C, Wong A, Nowacki NP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352: 2696-2704.

81. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345:939-944.

82. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patient with Duke's B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17: 3553-3559.

83. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus, continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1343-1347.

84. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2274-2279.

85. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol c-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-1887.

86. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25: 1670-1676.

87. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 1626-1634.

88. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 2084-2091.
89. Cassidy J, Clarke S, Daiz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 2006-2012.
90. Weinshilboum R: inheritance and drug response. *n engl J Med* 33. 348: 529-537, 2003.
91. Goldstein dB: Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. 35. *n engl J Med* 348: 553-556, 2003.
92. Winder T, Lenz HJ. Molecular predictive and prognostic markers in colon cancer. *Cancer Treatment Reviews Elsevier* 36. 550-556, 2010.
93. Heidelberger, C, Chaudhuri, NK, Danneberg, P, et al. 1957. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 179, 663–666.
94. Sobrero A, Guglielmi A, Grossi F, Puglisi F, Aschele C. Mechanism of action of fluoropyrimidines: relevance to the new developments in colorectal cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2000;27:Suppl 10: 72-7.
95. Zhang ZG, Harstrick A, Rustum YM. Modulation of fluoropyrimidines: role of dose and schedule of leucovorin administration. *Semin Oncol* 1992;19:Suppl 3: 10-5.
96. Danenberg, PV, Langenbach, RJ, Heidelberger C, 1974. Structures of reversible and irreversible complexes of thymidylate synthetase and fluorinated pyrimidine nucleotides. *Biochemistry* 13, 926–933.
97. Houghton, JA, Torrance, PM, Radparvar S, Williams, LG, Houghton, P.J., 1986. Binding of 5-fluorodeoxyuridylate to thymidylate synthase in human colon adenocarcinoma xenografts. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22, 505–510.
98. Yin MB, Zakrzewski SF, Hakala MT, 1983. Relationship of cellular folate cofactor pools to the activity of 5-fluorouracil. *Mol. Pharmacol.* 23, 190–197.
99. Lockshin A, Danenberg PV, 1981. Biochemical factors affecting the tightness of 5-fluorodeoxyuridylate binding to human thymidylate synthetase. *Biochem. Pharmacol.* 30, 247–257.
100. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, et al, 1994. The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 12, 2640–2647.

101. Popat S, Matakidou A, Houlston RS, 2004. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 22, 529–536.
102. Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H and Takeishi K: Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 20: 191-197, 1995.
103. Pàez D, Parè L, Altès A, et al: Thymidylate synthase germline polymorphisms in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy based on 5-fluorouracil. *J Cancer Res Clin Oncol* 136: 1681-1689, 2010
104. L. K. Teh, S. Hamzah, H. Hashim et al. , “Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients,” *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 35, no. 5, pp. 624–630, 2013.
105. J. Ciccolini, E. Gross, L. Dahan, B. Lacarelle, and C. Mercier, “Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope?” *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 9, no. 4, pp. 224–228, 2010.
106. M. J. Deenen, J. Tol, A. M. Burylo et al. , “Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer,” *Clinical Cancer Research*, vol. 17, no. 10, pp. 3455–3468, 2011.
107. E. Gross, B. Busse, M. Riemenschneider et al. , “Strong association of a common dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism with fluoropyrimidine-related toxicity in cancer patients,” *PLoS ONE*, vol. 3, no. 12, Article ID e4003, 2008.
108. U. Amstutz, T. K. Froehlich, and C. R. Largiadre, “Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity,” *Pharmacogenomics*, vol. 12, no. 9, pp. 1321–1336, 2011.
109. M. H. Kristensen, P. L. Pedersen, G. V. Melsen, J. Ellehauge, and J. Mejer, “Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients,” *Journal of International Medical Research*, vol. 38, no. 3, pp. 870–883, 2010
110. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med* 2001;24: 56–9.

111. Bagley PJ, Selhub J. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 13217–20.
112. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10: 111–3.
113. Bottiger AK, Hurtig-Wennlof A, Sjostrom M, Yngve A, Nilsson TK. Association of total plasma homocysteine with methylenetetrahydrofolate reductase genotypes 677C > T, 1298A > C, and 1793G > A and the corresponding haplotypes in Swedish children and adolescents. *Int J Mol Med* 2007;19: 659–65.
114. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64: 169–72.
115. Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, Lucock M, Kim YI. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 134–44.
116. Mathe, G, Kidani, Y, Segiguchi, M, et al. , 1989. Oxalato-platinum or 1-OHP, a third-generation platinum complex: an experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cisplatin and carboplatin. *Biomed. Pharmacother.* 43, 237–250.
117. Di Francesco, AM, Ruggiero, A, Riccardi, R, 2002. Cellular and molecular aspects of drugs of the future: oxaliplatin. *Cell. Mol. Life Sci.* 59, 1914–1927.
118. Kweekel, DM, Gelderblom, H, Guchelaar, HJ, 2005. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treatm. Rev.* 31, 90–105.
119. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998;9: 1053-71
120. Falcone, A, Ricci, S, Brunetti, I et al. , 2007. Gruppo Oncologico Nord Ovest Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan

(FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 25, 1670–1676.

121. Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, Wu Y. Recognition and processing of cisplatin- and oxaliplatin-DNA adducts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 3-11.

122. Zaanan A, Meunier K, Sangar F, Flejou JF, Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34: 155-76.

123. Yin M, Yan J, Martinez-Balibrea E, Graziano F, Lenz HJ, Kim HJ et al. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2011;17: 1632-40.

124. Stoehlmacher J, Ghaderi V, Iobal S, Groshen S, Tsao-Wei D, Park D et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001;21: 3075-9.

125. Lv H, Li Q, Qiu W, Xiang J, Wei H, Liang H et al. Genetic polymorphism of XRCC1 correlated with response to oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2012;18: 1009-14.

126. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 936-42.

127. Chen YC, Tzeng CH, Chen PM, Lin JK, Lin TC, Chen WS et al. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2010;101:530-5.

128. McNeil EM, Melton DW. DNA repair endonuclease ERCC1-XPF as a novel therapeutic target to overcome chemoresistance in cancer therapy. *Nucleic Acids Res* 2012;40: 9990-10004.

129. Horton JK, Watson M, Stefanick DF, Shaughnessy DT, Taylor JA, Wilson SH. XRCC1 and DNA polymerase beta in cellular protection against cytotoxic DNA single-strand breaks. *Cell Res* 2008;18: 48-63

130. Ban N, Takahashi Y, Takayama T, Kura T, Katahira T, Sakamaki S et al. Transfection of glutathione S-transferase (GST)-pi antisense complementary DNA

increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan, and etoposide. *Cancer Res* 1996; 56: 3577-82.

131. Crea F, Nobili S, Paolicchi E, Perrone G, Napoli C, Landini I et al. Epigenetics and chemoresistance in colorectal cancer: An opportunity for treatment tailoring and novel therapeutic strategies. *Elsevier* 2011;14; 280-296

132. Winder T, Lenz HJ. Molecular predictive and prognostic markers in colon cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Nov;36(7):550-6

133. Jong FA, de Jonge MJ, Verweij J, Mathijssen RH. Role of pharmacogenetics in irinotecan therapy. *Cancer Lett.* 2006 Mar 8;234(1):90-106

134. Winder T, Lenz HJ. Molecular predictive and prognostic markers in colon cancer. *Elsevier Cancer Treat Rev.* 2010;36; 550-556

135. Lee KH, Chang HJ, Han SW, Oh DY, Im SA. Pharmacogenetic analysis of adjuvant FOLFOX for Korean patients with colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Apr;71(4):843-51.

136. Chua W, Goldstein D, Lee CK, et al. Molecular markers of response and toxicity to FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 998-1004.

137. Terrazzino S, Agostini M, Pucciarelli S, Pasetto LM, Friso ML et al. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene predicts poor tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiation. *Pharmacogenet Genom* 2006;16: 817–24.

138. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenom J* 2007;8: 256–67.

139. Etienne MC, Formento JL, Chazal M, Francoual M, Magné N, Formento P. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and response to fluorouracil-based treatment in advanced colorectal cancer patients. *Pharmacogenetics.* 2004 Dec;14(12):785-92.

140. Zhang W, Press OA, Haiman CA, Yang DY, Gordon MA, Fazzone W, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and sex-specific survival in patients with metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 3726–31.

141. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25: 1247–54.
142. Lurje G, Zhang W, Yang D, Groshen S, Hendifar AE, Husain H, et al. Thymidylate synthase haplotype is associated with tumor recurrence in stage II and stage III colon cancer. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18: 161–8.
143. Guillem P, Triboulet J. Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2005;18: 146–50.
144. Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kozłowski M, Nikliński J, Laudański J, Szmitkowski M. Higher importance of interleukin 6 than classic tumor markers (carcinoembryonic antigen and squamous cell cancer antigen) in the diagnosis of esophageal cancer patients. *Dis Esophagus* [Online] Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dso.12010>. 17 March 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
145. Fujiwara H, Suchi K, Okamura S, et al. Elevated serum CRP levels after induction chemoradiotherapy reflect poor treatment response in association with IL-6 in serum and local tumor site in patients with advanced esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2011;103: 62–8.
146. Afzal S. et al. , 2009. MTHFR polymorphisms and 5-FU-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 20, 1660–1666.
147. Jang MJ, Kim JW, Jeon YJ, Chong SY, Hong SP, Hwang SG. Polymorphisms of folate metabolism-related genes and survival of patients with colorectal cancer in the Korean population. *Gene*. 2014 Jan 10;533(2):558-64.
148. Etienne-Grimaldi MC, Milano G, Maindrault-Goebel F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and FOLFOX response in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 58-66.
149. Sun W, Yan C, Jia S, Hu J. Correlation analysis of peripheral DPYD gene polymorphism with 5-fluorouracil susceptibility and side effects in colon cancer patients. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5857-61. eCollection 2014.
150. Raida M, Schwabe W, Häusler P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH. Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-

fluorouracil (5-FU)- related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res.* 2001 Sep;7(9):2832-9.

151. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoué F, Lorient MA, Tregouet DA. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004 Sep 1;10(17):5880-8.

152. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU toxicity study group. *J Clin Oncol* 2008;26: 2131–8.

153. Sharma R, Hoskins JM, Rivory LP, Zucknick M, London R, et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and toxicity to capecitabine in advanced colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14: 817–25.

154. Morganti M, Ciantelli M, Giglioni B, Putignano AL, Nobili S et al. Relationships between promoter polymorphisms in the thymidylate synthase gene and mRNA levels in colorectal cancers. *Eur J Cancer* 2005;41: 2176–83.

155. Gusella M, Frigo AC, Bolzonella C, Marinelli R, Barile C et al. Predictors of survival and toxicity in patients on adjuvant therapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100:1549–57.

156. Lai CY, Hsieh LL, Sung FC, Tang R, Bai CH. Tumor site- and stage-specific associations between allelic variants of glutathione S-transferase and DNA-repair genes and overall survival in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *PLoS One.* 2013 Jul 23;8(7):e69039.

157. Soyaa SS, Vinoda T, Reddyb KS, Gopalakrishnanc S, Adithana C. Genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and upper aerodigestive tract cancer risk among smokers, tobacco chewers and alcoholics in an Indian population. *Elsevier Europ J Cancer* 2007; 43; 2698-2706.

158. Wei P, Lin S, Chang Y. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer: From Epidemiology to Bench Review Article. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, Volume 3, Issue 6, December 2011, Pages 257-261

159. Erčulj N, Kovač V, Hmeljak J, Franko A, Dodič-Fikfak M. DNA repair polymorphisms and treatment outcomes of patients with malignant mesothelioma

treated with gemcitabine-platinum combination chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012 Oct;7(10):1609-17.

160. Wanga Z, Xub B, Linc D. XRCC1 polymorphisms and severe toxicity in lung cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy in Chinese population. *Elsevier Lung Cancer* 2008; 62; 99-104.

161. Mort R, Mo L, McEwan C, Melton DW. Lack of involvement of nucleotide excision repair gene polymorphisms in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003, 89(2):333–337.

162. Nagasubramanian R, Innocenti F, Ratain MJ (2003) Pharmacogenetics in cancer treatment. *Annu Rev Med* 54: 437–452.

163. Lv H, Li Q, Qiu W, Xiang J, Wei H. Genetic polymorphism of XRCC1 correlated with response to oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Invest.* 2013 Jan;31(1):24-8.

164. Huang MY, Huang ML, Chen MJ, Lu CY, Chen CF. Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Jan;21(1):18-25.

165. Yang ZH, Dai Q, Kong XL, Yang WL, Zhang L. Association of ERCC1 polymorphisms and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. *Mol Carcinog.* 2009 Mar;48(3):196-201.

166. Zhou W, Liu G, Park S, Wang Z, Wain JC. Gene-smoking interaction associations for the ERCC1 polymorphisms in the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):491-6.

167. Kim HS, Kim MK, Chung HH, Kim JW, Park NH. Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds: a Korean population-based study. *Gynecol Oncol.* 2009 May;113(2):264-9.

168. KimCurran V, Zhou C, Schmid-Bindert G, Shengxiang R, Zhou S. Lack of correlation between ERCC1 (C8092A) single nucleotide polymorphism and efficacy/toxicity of platinum based chemotherapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Adv Med Sci.* 2011;56(1):30-8.

169. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU//oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91: 344–54.
170. Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, Neuberger DS. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004 Aug 1;10(15):4939-43.
171. Paré L, Marcuello E, Altés A, et al. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as firstline chemotherapy. *Br J Cancer* 2008; 99: 1050-5.
172. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1247.
173. Chen YC, Tzeng CH, Chen PM, et al. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101:530-5.
174. Inada M, Sato M, Morita S, Kitagawa K, Kawada K. Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 Nov;48(11):729-34.
175. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al. : Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978, 299(9):448–451.
176. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2000;20: 5195–8.
177. Machida N, Yoshino T, Boku N, et al. Impact of baseline sum of longest diameter in target lesions by RECIST on survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38: 689–944.
178. Zaanani A, Dalban C, Emile JF, Blons H, Fléjou JF. ERCC1, XRCC1 and GSTP1 Single Nucleotide Polymorphisms and Survival of Patients with Colon

Cancer Receiving Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Cancer*. 2014 May 2;5(6):425-32. doi: 10. 7150/jca.8594. eCollection 2014.

179. Moreno V, Gemignani F, Landi S, Gioia-Patricola L, Chabrier A. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):2101-8.

180. Köhne CH, Cunningham D, Di CF, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 308-17.

181. Chua W, Khoa P, Moorea M, Charles K, Clarke JS et al. Clinical, laboratory and molecular factors predicting chemotherapy efficacy and toxicity in colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 79 (2011) 224–250

182. Côté JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3269-75. Epub 2007 May 17.

183. Rouits E, Charasson V, Pétain A, Boisdron-Celle M, Delord JP. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2008 Oct 21;99(8):1239-45.

184. Powell IJ, Zhou J, Sun Y, Sakr WA, Patel NP. CYP3A4 genetic variant and disease-free survival among white and black men after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1848-52.

185. Cortejoso L, Garcia MI, García-Alfonso P, Gonzalez-Haba E, Escolar F. Differential toxicity biomarkers for irinotecan- and oxaliplatin-containing chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jun;71(6):1463-72.

186. Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R. Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*. 2003 Dec;13(12):741-57.

187. Chaturvedi P, Tulsyan S, Agarwal G, Lal P, Agarwal S. Influence of ABCB1 genetic variants in breast cancer treatment outcomes. *Cancer Epidemiol*. 2013 Oct;37(5):754-61.

188. Tsai SM, Lin CY, Wu SH, Hou LA, Ma H, Tsai LY, et al. Side effects after docetaxel treatment in Taiwanese breast cancer patients with CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 gene polymorphisms. *Clin Chim Acta* 2009;404(2):160–5.