

Molecular Therapeutic Approach to the Head and Neck Carcinoma

Fatih Mutlu¹

Abstract

Head and neck cancers, the 6th most common cancer worldwide, are genetically complex. Tobacco, alcohol and HPV are the main risk factors. Due to its complex formation mechanisms, there are difficulties in its treatment. Despite chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, no significant progress has been made in terms of disease-free survival, quality of life, recurrence and distant metastasis. For this reason, studies on effective targeted therapies for developmental pathways continue both experimentally and clinically.

There are many studies on classical targets like Phosphatidyl inositol 3-kinase/ Protein kinase B/ mammalian Target of Rapamycin pathway, Epidermal Growth Factor Receptor signaling, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor signaling, Fibroblast Growth Factor Receptor signaling, and Mitogen Activated Protein Kinase/Extracellular Signal Regulatory Kinase signaling. Cetuximab, pembrolizumab and nivolumab have been approved and are among the molecules used in the clinic.

Beside classical targets, there are new studies on Hepatocyte Growth Factor signaling, Cyclin Dependent Kinase 4/6 inhibitor and Notch signaling.

It is estimated that the new molecules, which are expected to have less side-effect profiles compared to other treatment modalities, can be used either alone or in addition to the existing treatment. Reducing resistance to radiotherapy and reducing the serious side effects of chemotherapy are among the expected targets.

Although one of the goals of targeted therapies is to limit side effects to more specific effects, they can also create serious non-target side effects that can lead to treatment failure.

1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD, ORCID: 0000-0003-4831-9582, drfatihmutlu@gmail.com

The increasing number of new patients, the inability to achieve significant success in treatments and serious side effects necessitate new studies.

MOLECULAR THERAPEUTIC APPROACH TO THE HEAD AND NECK CARCINOMA

Head and neck carcinoma is reported as the 6th most frequent cancer all over the world in 2020. Expected number of new cases in 2030 is increasing to 1.08 million. Squamous cell carcinoma is the leading pathologic type (~90%). The etiological agents are tobacco, alcohol and HPV. The majority of cause is tobacco and alcohol in oral cavity and larynx. HPV frequency is increasing by the time especially in oropharynx. Another etiological agent in head and neck carcinoma is the Epstein-Barr virus, the cause of nasopharyngeal carcinoma.

Treatment based on the stage of the carcinoma. Surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy are the options. The side effects, the poor quality of life, and the poor outcomes of the treatment modalities make scientists to search new targeted molecules. This chapter includes the historical options and the novel strategies for head and neck carcinoma. Every part includes pathway, in vivo studies and clinical studies.

EGFR

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is a transmembrane protein and a cell surface receptor. EGFR intracellular signaling cascades stimulates of proliferation of cell, angiogenesis, cell migration and metastasis. EGFR over expression is a adverse prognostic factor for head and neck squamos cell carcinoma. Amphiregulin and TGF- α production due to tobacco stimulates a complex activation of EGFR cascade. JAK/STAT, PI3K/AKT, MAPK, PLC γ /PKC, and Src pathways are downstreaming signaling cascades.

FDA approved only Cetuximab for the head and neck squamous cell carcinoma in 2006. Cetuximab alone or combination with other EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib) provided more tumor regression, delayed recurrence. Cetuximab achieved partial or transient tumor regression and increase the radiotherapy effect. But Cetuximab plus radiotherapy showed poor adherence to treatment, increased toxicity in comparison with Cisplatin plus radiotherapy. Combining Cetuximab with induction chemotherapy results seems to be controversial in taxan, cisplatin, and 5-FU group. But Cetuximab, paclitaxel, and carboplatin regimen point more hopeful outputs.

Panitumumab did not showed any improvement in addition to chemoradiotherapy. Nimotuzumab had a better effect on locoregional control

and no more adverse effect beside increasing mucositis. Zalutumumab had more skin rash.

Gefitinib had a significant response rate for overall survival for local-advanced head and neck squamous cell carcinoma. Lapatinib monotherapy showed superiority to placebo, addition to chemoradiotherapy revealed safe and effective progression free survival in local-advanced head and neck squamous cell carcinoma. Erlotinib in monotherapy or combination studies pointed out favorable anti-tumor activity in recurrent or metastatic disease.

In vivo material CP-358,774 is a novel selective inhibitor of EGFR. The EGF mediated mitogenesis is inhibited. GW2016 and ZD6474 are inhibitors of EGFR tyrosine kinase. Vandetanib inhibited tumor volumes in mouse adenoid cystic carcinoma. Gefitinib inhibits cell growth and proliferation by EGFR inhibition. Dacomitinib inhibits tumor volume and also increased radiotherapy activity. AC480 with radiotherapy significantly reduce the tumor size.

PI3K/AKT/mTOR PATHWAY

The PI3K/Akt/mTOR pathway is a central signaling current system that plays a role in important events such as cell cycle, cell survival, protein production, growth, metabolism, and angiogenesis. HPV positive head and neck cancer had more mutation of this pathway. This signaling pathway is also responsible in nasopharyngeal carcinoma.

BYL719, the PI3K inhibitor, had a remarkable antitumor effect on head and neck squamous cell carcinoma. BKM120 is another PI3K inhibitor act with inhibiting cell proliferation in in vivo. Taselisib monotherapy had an effect in cell proliferation in cancer cells. It completely stops proliferation but not decreasing tumor mass. LY294002 and copanlisib (BAY 80-6946) are also studied in anticancer models.

Buparlisip with cetuximab and buparlisip with paclitaxel showed improvement in outcomes. Alpelisib is another ATP-competitive PI3K inhibitor showed better results in local-advanced head and neck squamous cell carcinoma.

Perifosine, an AKT inhibitor, acts with blocking cell cycle. MK-2206 with cisplatin and ipatasertib showed antitumor effects. But they had serious hyperglycemia and ulcerative keratitis. Capivasertib broke saracatinib insensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells.

Temsirolimus and RAD001, the mTOR inhibitors, studies reported anticancer effects, like tumor shrinkage by inhibiting cell proliferation.

CC223, OSI-027, AZD8055, and CZ415 are monotherapy agents studied in vivo recent times.

PF04691502 is the inhibitor of mTOR and PI3K both. It increased the radiosensitization of nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma.

VEGF PATHWAY

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a poor diagnostic criteria, expressed highly in head and neck carcinoma. VEGF is responsible for the angiogenesis.

Bevacizumab is studied in many type of cancer. It did not inhibit proliferation in head and neck squamous cell carcinoma but increase the effect of Cisplatin when added. Lenvatinib, the inhibitor of VEGFR and FGFR, showed a similar result with bevacizumab. AEE788, Apatinib, SCH772984 with apitinib, ONC201, linifanib, pazopanib, cabozantinib, PTK787/ZK 222584, motesanib, and axitinib had good results in vivo.

Sorafenib with cisplatin and 5-FU had better outcomes in recurrence/metastatic nasopharyngeal carcinoma. Sunitinib monotherapy had increased risk for hemorrhage and some clinical outputs in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma.

FGFR PATHWAY

BGJ398 and PDI73074 had significant effect on head and neck squamous cell carcinoma in vivo. AZD4547 increase the efficacy of radiotherapy.

HGF/MET PATHWAY

Hepatocyte growth factor receptor (c-MET) acts in EGFR inhibitor resistance and tumorigenesis. In head and neck cancers, overexpression is common.

BPI-9016 M plays role in radiosensitization and tumor growth. PF-2341066 with cisplatin and Capmatinib with pitavastatin had a synergistic effect in head and neck squamous cell carcinoma. TR1801-ADC, PF-2341066, cabozantinib, and PHA665752 had a promising results in head and neck carcinomas.

MAPK PATHWAY

The essential pathway of differentiation, angiogenesis, cell proliferation, metastasis and resistance to therapy is the mitogen activated protein kinase

(MAPK). In head and neck carcinoma mutations of this pathway (BRAF, HRAS, KRAS, and ERK) can be seen about eighteen percent.

U0126, trametinib, selumetinib, AZD6244, and PD-0325901 had hopeful results in head and neck squamous cell carcinoma in vivo.

p53/RETINOBLASTOMA (RB) PATHWAY

TP53 is a tumor suppressor gene. Its mutation mostly seen in head and neck carcinoma. Genomic stability and DNA repair are the issues of TP53. A member of p53, TP63, had overexpression in 80% of head and neck squamous cell carcinoma. This shows poor overall survival.

OTHER TARGETED THERAPIES

Inhibitor of indolamine 2,3-dioxygenase (IDO1), epacadostat, showed significant tumor efficacy with pembrolizumab. For the resistance overcoming of platinum and cetuximab, palbociclib, CDK 4/6 inhibitor, pointed out hopeful results. Dalantercept, ALK1 inhibitor, make a significant effect on recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma patients.

As a summary; the expected improvement could not be achieved in head and neck squamous cell carcinoma during past decades. Some molecules also intend to increase sensitivity of other drugs and radiotherapy to have a better disease control Targeted therapies aim to demonstrate good results with fewer side effects. But off-target severe side effects can cause treatment failure.

REFERENCES

- Li Q, Tie Y, Alu A, Ma X, Shi H. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):31. Published 2023 Jan 16. doi:10.1038/s41392-022-01297-0
- Kono, S. A., Haigentz, M. Jr., Yom, S. S. & Saba, N. EGFR monoclonal antibodies in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: a view beyond cetuximab. *Chemother. Res. Pr.* 2012; 2012, 901320.
- Sano, D. et al. [Corrigendum] Antitumor effects of ZD6474 on head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 2016; 35, 2495.
- Choi, S. et al. Vandetanib inhibits growth of adenoid cystic carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14, 5081–5089.
- Bruzzese, F. et al. Synergistic antitumor activity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib and IFN-alpha in head and neck cancer cells in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12, 617–625.
- Bozec, A. et al. Combined effects of bevacizumab with erlotinib and irradiation: a preclinical study on a head and neck cancer orthotopic model. *Br. J. Cancer* 2008; 99, 93–99.
- Lin, C. et al. Nerve growth factor (NGF)-TrkA axis in head and neck squamous cell carcinoma triggers EMT and confers resistance to the EGFR inhibitor erlotinib. *Cancer Lett.* 2020; 472, 81–96.
- Maddalo, M. et al. Cetuximab and radiation therapy versus cisplatin and radiation therapy for locally advanced head and neck cancer: long-term survival and toxicity outcomes of a randomized phase 2 trial. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020; 107, 469–477.
- Menon, N. et al. Quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation with cisplatin and nimotuzumab versus cisplatin alone—additional data from a phase 3 trial. *Oral. Oncol.* 2021; 122, 105517.
- Machiels, J. P. et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12, 333–343.
- Cohen, E. E. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib added to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28, 3336–3343.
- Del Campo, J. M. et al. Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br. J. Cancer* 2011; 105, 618–627.

- Soulieres, D. et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22, 77–85.
- Markman B, Dienstmann R, Taberero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway—beyond rapalogs. *Oncotarget* 2010;1:530- 43.
- Bruce, J. P. et al. Nasopharyngeal cancer: molecular landscape. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33, 3346–3355.
- Kim, H. R. et al. Mouse-human co-clinical trials demonstrate superior anti-tumour effects of buparlisib (BKM120) and cetuximab combination in squamous cell carcinoma of head and neck. *Br. J. Cancer* 2020; 123, 1720–1729.
- Erlich, R. B. et al. Preclinical evaluation of dual PI3K-mTOR inhibitors and histone deacetylase inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2012; 106, 107–115.
- Ramanathan, R. K. et al. Phase 2 study of MK-2206, an allosteric inhibitor of AKT, as second-line therapy for advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a SWOG cooperative group trial (S1005). *Cancer* 2015; 121, 2193–2197.
- Xue, C. et al. Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* ; 24, 1055–1061.
- Vassilakopoulou, M., Psyrris, A. & Argiris, A. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral. Oncol.* 2015; 51, 409–415.
- Vigoda, M. et al. Functional proteomics of patient derived head and neck squamous cell carcinoma cells reveal novel applications of trametinib. *Cancer Biol. Ther.* 2022; 23, 310–318.
- Jiang, C. et al. Radiosensitizing effect of c-Met kinase inhibitor BPI-9016M in esophageal squamous cell carcinoma cells in vitro and in vivo. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9, 1799.
- Degirmenci, U., Wang, M. & Hu, J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy. *Cells* 2020; 9, 198.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517, 576–582.
- Adkins, D. et al. Palbociclib and cetuximab in platinum-resistant and in cetuximab-resistant human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicentre, multigroup, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20, 1295–1305.

Kolorektal Kansere Moleküler Yaklaşım

Serap Arslan¹

Özet

Kolorektal kanser(KRK) yüksek morbidite ve mortalite oranları ile en sık gözlenen kanserlerden biridir. Teknolojik gelişmeler ve yapılan çalışmalar sonrasında hastalığın erken tanı alma oranları oldukça artmıştır. Bununla birlikte olguların önemli bir kısmı halen ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle çalışmalar özellikle hastalığın moleküler patogenezi üzerine yoğunlaşmıştır. Kolorektal kanserler heterojen ve multifaktöriyel bir hastalık grubudur. KRK'ler familyal ve sporadik olmak üzere farklı formlarda ortaya çıkabilir. KRK gelişiminde rol oynayan; Kromozomal Kararsızlık (CIN) yolu, Mikrosatellit Kararsızlık (MSI) yolu ve CpG Adası Metilatör Fenotipi (CIMP) yolu olmak üzere üç farklı moleküler yolak tanımlanmıştır. Hastalık etiopatogenezinde çok sayıda genin etkili olduğu bir mekanizma söz konusudur. Hastalık ile ilişkili genler arasında özellikle *APC*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *TP53* ve *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* gibi DNA yanlış eşleşme onarım genleri bu moleküler yollarda yer almaktadır. Kolorektal karsinogenezin moleküler temelini anlaşılmaması, hastalığın tanı, prognoz ve tedavisi açısından önemlidir. Dolayısıyla günümüzde klinikte kullanılan hastalık kılavuzlarında da bu genler yerini almıştır. Kılavuzlarda bu genlerdeki genetik değişikliklerin tespit edilebileceği moleküler yöntemler ve sonuca göre izlenecek algoritmalar ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Bununla birlikte kolorektal kanserlerin moleküler mekanizmalarını aydınlatmaya ve kişiye özel hedefli tedavi yöntemleri üzerinde umut vaat eden çalışmalar devam etmektedir.

Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK) en yaygın görülen kanser tiplerindedir. Kanser nedeni ölümlerin başında yer almaktadır (Aykan vd., 2015; J. Shi vd., 2015). Global Kanser (GLOBOCAN) veri tabanına göre; dünya çapında tüm kanserli yeni olgularda %10 insidans oranı ile en sık görülen 3. kanser

1 Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd, Karabük/Türkiye. ORCID: 0000-0002-7112-5658, serkus76@gmail.com

tipidir. Tüm kanserden ölümlerde ise %9,4 ölüm oranı ile 2. sıradadır (Globocan, 2020).

Gastrointestinal sistem içinde görülen en yaygın malign kanser türüdür (Granados-Romero vd., 2017). Erkeklerde görülme oranı kadınlardan daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre 3-4 kat daha yüksek insidans oranı göstermektedir (Abedini vd., 2019).

Hastaların yaklaşık %40'ı erken evrede, %60'ı ileri evrede tanı almaktadır (Bakanlığı S, 2014; Granados-Romero vd., 2017). İleri evrelerde tespit edilen hastaların %25'i tam sırasında, %50'si ise takip sırasında gelişen metastazlar nedeniyle kaybedilmektedir (AYDIN vd., 2015; Kemeny vd., 1989). Kolon kanseri 5 yıllık sağ kalım oranı %90, rektal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı ise %89 olarak belirtilmiştir. Yakın bölge metastazlarında sağ kalım oranı %71, uzak bölge metastazlarında ise %14-15 olarak bildirilmektedir.

Etiyoloji

KRK, gelişimine çevresel ve genetik faktörlerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir hastalıktır. Vakaların %60-65'i sporadik, %25'inde aile öyküsü, %5'inde ise genetik yatkınlık söz konusudur (Kuipers vd., 2015).

Etiyolojik faktörler arasında, yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken, polip öyküsü, yaşam tarzı ve kalıtsal faktörler yer alır. Sporadik KRK'de yaş önemli bir risk faktörüdür ve tanı alma yaşı 50 yaş ve üzeridir. Yaşla birlikte insidanda artış söz konusudur. İnsidans ve mortalite oranı ırk ve etnik kökene bağlı farklılık gösterir. Bu oranların Hispanik olmayan siyahlarda ve Kızılderililer/Alaska Yerlilerinde en yüksek, Asyalı Amerikalılar/Pasifik Adalılarda ise en düşük olduğu bildirilmektedir (Siegel, Jakobowski, Fedewa, Davis, & Azad, 2020). Yine tümör ve polip öyküsü KRK riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Poliplerin çoğunluğu sağ kolon yerleşimlidir. Villöz veya tubülovillöz histolojiye sahip, yüksek dereceli displazi ve birden fazla büyük adenomatöz polip (>1-2 cm) bulduran bireylerde KRK riski artma eğilimindedir (Butterworth, Higgins, & Pharoah, 2006).

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCK) gibi kalıtsal polipozis sendromu taşıyan bireylerde KRK riski çok yüksektir. Bu kalıtsal hastalıklar erken yaşta ve daha şiddetli ortaya çıkmalarıyla karakterizedirler.

Histopatoloji

Histopatolojik olarak KRK olgularının %90'ı adenokarsinomlar, %10'u müsinöz karsinom ve %1,1'i taşlı yüzük hücreli karsinomlardır.

Adenokarsinomlar kolorektal mukozanın epitel hücrelerinden köken alır. Dünya sağlık örgütünün güncel sınıflandırmasında KRK'ların histolojik varyantları, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, medüller, mikropapiller, tırtıklı kriproform komedo tip, adenoskuamöz, içsi hücreli ve farklılaşmamış olarak alt gruplara ayrılır. Bu tipler arasında müsinöz karsinom en yaygın görülen tipidir. Müsinöz karsinom genellikle sağ kolon yerleşimli ve Mikrosatellit instabilite (MSI) ve *BRAF*, *KRAS* ve *PIK3CA* genlerindeki varyantlar yüksek oranda gözlenir. Taşlı yüzük hücreli karsinom nadir bir histolojik alt tiptir, genellikle daha genç hastalarda ve sağ kolonda sık gözlenir. Kolorektal adenokarsinomların histopatolojik değerlendirilmesinde, %70'i orta diferansiye (Grade II), %10'u iyi diferansiye (Grade I) ve %20'si de kötü diferansiye (Grade III) olarak tanı alır (Fleming vd., 2012).

Tümör Lokalizasyonu

KRK'lerde tümör, yaklaşık %45-60'ı rektosigmoidal kolonda, %15-30'u çıkan kolon ve çekumda, %5-10'u transvers kolonda ve %10-15'i inen kolonda lokalizedir. Tüm kolon karsinomlarının %33-64'ünü sağ kolon tümörleri oluşturur. Sağ kolon tümörleri (proksimal) çoğunlukla ileri evre ve yüksek histopatolojik dereceli bir fenotipe sahiptir. Tümör metastazı sağ ve sol kolonda farklılık gösterebilir. Sağ kolon tümörleri peritona, sol kolon(distal) tümörleri ise karaciğer ve akciğere metastaz yapmaktadır. Olguların %3-6'sında birden fazla odaklı karsinomlar görülebilir (Stintzing, Tejpar, Gibbs, Thiebach ve Lenz, 2017).

KRK Tanı ve Evreleme

KRK klinik belirtileri lezyonun konumuna bağlıdır. Hastaların yaklaşık %30'u tıkanma veya perforasyon semptomları ile akut aşamada tanı alır. Kolon kanserli hastaların %25'i ve rektal kanserli hastaların %18'i ilk tanı anında metastatiktir. Kolorektal teşhisi konan hastaların yaklaşık %50-60'ında metastaz gelişir. Karaciğer, KRK hastalarında en yaygın metastaz lokalizasyonudur. Akciğer metastazı ise sıklıkla rektal kanserli hastalarda ortaya çıkar.

Kolorektal kanserlerin tanı ve evreleme değerlendirmesinde TNM ve Dukes evreleme sistemi kullanılır. Ayrıca Uluslararası Kolorektal Kanser Alt Tip Belirleme Konsorsiyumu (CRCSC), gen ekspresyon temelinde KRK moleküler alt tiplerini dört gruba ayırmaktadır. Kolorektal kanser moleküler alt tipleri (CMS); CMS1, CMS2, CMS3 ve CMS4 olarak sınıflandırılır. Olguların %14'ü CMS1, %37'si CMS2, %13'ü CMS3, %23'ü CMS4 ve %13'ü Miks evresinde tanı alır. CMS1 evresindeki KRK'ler proksimal yerleşimli, sıklıkla *BRAF* varyantları görülen, MSI-yüksek fenotipi ve iyi

prognostiktir. CMS2 evresindeki KRK'ler sol kolon yerleşimli, *APC*, *TP53*, *RAS* ve *EGFR* varyantları, *WNT* ve *MYC* sinyal aktivasyonu, mikrosatellit stabil fenotipli tümör ve iyi prognozludur. CMS3 evresinde metabolik düzensizlik ve *KRAS* varyantları yaygın gözlenir. CMS4 evresinde TGF- β sinyal yolağı aktivasyonu, invazyon, anjiyogenez ve kemoterapiye direnç söz konusudur ve kötü prognozludur (Guinney vd., 2015).

Kolorektal Kanserlerde Moleküler Patogenez

Kolorektal kanser, farklı moleküler mekanizmalara sahip heterojen bir hastalıktır. Kolorektal karsinomalarındaki genetik ve epigenetik değişiklikler, hücrel metabolizma, proliferasyon, farklılaşma, sağ kalım ve apoptozla ilgili hücrel sinyal yollarına etki eder. Kolorektal karsinogenezin moleküler temelini anlaşılmaması, KRK'nin hem prognozu hem de tedavisi açısından önemlidir.

Kolorektal kanser, normal mukozanın adenoma ve ardından karsinomaya dönüşmesine yol açan "Adenom-Karsinom Sekansı" olarak tanımlanan aşamalı bir dizi olayla gelişir. Bu dönüşüm süreci sonucu genomik kararsızlık ortaya çıkmaktadır. Bu aşamalı süreç, normal epitel dokudan displastik epitel dokuya sonrasında da çoklu klonal adenomatöz poliplerin karsinomaya dönüşümünü ifade eder. Bu süreçte bazı genlerdeki belirli genetik değişikliklerin sırasıyla birikimi söz konusudur.

Kolorektal kanserleri familial ve sporadik olmak üzere iki gruba ayırabiliriz. Familial kökenli olgular KRK'lerin %5'ini oluşturur (Burt R, Neklason D W., 2005). Kalıtsal polipozis sendromu taşıyan bireylerde KRK riski çok yüksektir. 40 yaş altındaki olguların tanısında ailesel kanser sendromları göz önünde bulundurulmalı ve familial köken açısından değerlendirilmeye alınmalıdır.

Familial Kolorektal Kanser Moleküler Patogenez

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

FAP, tipik olarak yüzlerce kolorektal polip gelişimi ile ilişkili, nadir görülen, otozomal dominant bir hastalıktır. Görülme sıklığı 1/12,000 ve tüm KRK'lerin yaklaşık %0.5-1'ini oluşturur. Hastalık iki farklı formda gözlenir; klasik ve attenüe (AFAP). Klasik form, daha erken yaşlarda ortaya çıkması, yüzün üzerinde polip görünümü, KRK gelişme riski %100 olması ve genellikle sol kolon yerleşimli olmasıyla karakterizedir. Attenüe formda ise polip sayısı yüzden azdır, yaşam boyu kanser riski daha düşüktür. 40 yaştan itibaren risk artar ve 80 yaş için risk %70 olarak bildirilmiştir. Olguların %25'inde *de novo* germline mutasyonlar gözlenir. Bu da bazı

olguların karakteristik otozomal dominant kalıtım modeli sergilemediğini göstermektedir.

FAP ve FAP varyantlarında, 5q21-q222de lokalize adenomatöz polipozis koli (APC) tümör baskılayıcı genindeki germline mutasyonlar hastalık patogenezinin temelini oluşturur. APC'nin 169 ve 1600. kodonlarındaki mutasyonlar klasik FAP fenotipine yol açar. Mutasyonlar erken stop kodonu oluşturarak işlevsiz bir protein ürünü oluşumuna neden olur. FAP vakalarının yaklaşık %80'inde ailede hastalık öyküsü vardır. Klasik ve attenüe form FAP olgularında genetik test seçimi ailede bilinen bir mutasyon olup olmadığına göre farklılık gösterir. Bilinen bir mutasyon varsa olgu ve risk altındaki tüm aile bireyleri bu mutasyon testine tabi tutulur. Eğer bilinen bir mutasyon yoksa APC geni için tüm gen analizi önerilir.

Kalıtısal Polipsiz Kolorektal Kanser (HNPCK)

Familiyal KRK'lerin diğer önemli bir grubunu Hereditör nonpolipozis kolorektal kanserler oluşturur. Bütün KRK'lerin yaklaşık %4-6'sını oluşturan HNPCK, Lynch sendromu olarak da bilinir ve hastalık daha erken yaşta ortaya çıkar, özellikle sağ kolon yerleşimli (%60-70) ve müsinöz ve kötü differansiye kanser ile karakterizedir (Hampel H, vd, 2005). HNPCK'nın en belirgin özelliği yüzden fazla polip varlığı ve bu poliplerin genellikle proksimal kolonda yerleşik olmasıdır (Kuipers vd., 2015). Bu olgularda yaşam boyu KRK gelişme riski %70-80'dir ve bu risk 20 yaşından itibaren artar. HNPCK'li bir hastanın yaşam boyu endometriyal ve ovaryum kanseri geliştirme riski sırasıyla %54 ve %13,5 (Dunlop M G, vd, 1997). HNPCK tümörleri moleküler fenotip olarak genellikle yüksek derecede mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) sergiler. Bu moleküler fenotip oluşumunda *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* gibi DNA yanlış eşleşme onarımında görevli genlerin germline mutasyonları rol oynar. Özellikle *MLH1* ve *MSH2* genlerindeki mutasyonlar daha sık gözlenir (Burt R, Neklason D W, 2005; de la Chapelle A, 2004). DNA yanlış eşleşme onarımında görevli olan genlerdeki genetik değişiklikler araştırılırken belli bir algoritmanın izlenmesi hem zaman hem de maliyet açısından daha efektif olacaktır. Bu nedenle önce *MLH1* ve *MSH2* taranmalı eğer bunlarda mutasyon bulunmazsa *MSH6* araştırılmalı, sonrasında da *PMS2* testi yapılmalıdır.

Sporadik KRK'lerin %10-15'i de MSI-H fenotipi sergiler. Sporadik MSI-H kolorektal kanserlerin çoğunda, *MLH1* geni promotör bölgesi hipermetilasyonu yoluyla susturulmuştur (Aaltonen L A, vd, 1993; Kinzler K W, Vogelstein B.,1996).

MYH-associated polyposis (MAP)

MYH-associated polyposis (MAP) çok sayıda adenomatöz polipin görüldüğü nadir, otozomal resesif kalıtılan ve attenüe FAP'a yol açan bir hastalıktır. Genellikle 45-59 yaş arasında tanı konulur. MAP'lı olguların yaklaşık %50'sinde KRK gelişme riski söz konusudur. MAP moleküler fenotipinden sorumlu genetik değişiklik MUTYH(MYH) geninde gözlenen mutasyonlardır (de la Chapelle A, 2004).

Hamartomatöz Poliposis Sendromları

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), juvenile poliposis sendromu (JPS) ve Cowden hastalığının dahil olduğu Hamartomatous poliposis sendromları, 1/100.000 sıklıkta ve çok nadir gözlenen kalıtsal hastalıklardır.

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), Peutz-Jeghers tipi hamartomatöz polipler ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Yaşam boyu bu hastaların %30'unda kolon kanseri ve %50'sinde de meme kanseri gelişme riski söz konusudur. PJS vakalarının yaklaşık %50'sinin, *STK11* geninin otozomal dominant germline mutasyonları nedeniyle meydana gelir (Ünlü M., 2019).

Juvenile poliposis sendromunda (JPS) yaşam boyu kolon kanseri riski %60 ve hastalar ayrıca mide, ince bağırsak ve pankreas kanseri geliştirme riski altındadır. JPS vakalarının yaklaşık %50'sinde, her ikisi de TGFβ sinyal yolağında yer alan *SMAD4* ve *BMPRIA* genlerinin otozomal dominant kalıtılan germline mutasyonları söz konusudur (Ünlü M., 2019).

Cowden hastalığı, otozomal dominant bir hastalıktır. Meme ve tiroid kanseri riski en çok Cowden hastalığında belirgindir ve hastaların %10'unda kolon kanseri gelişir. Cowden hastaların çoğunda *PTEN* geninin otozomal dominant germline mutasyonları tanımlanmıştır (Ünlü M., 2019).

Sporadik Kolorektal Kanser Moleküler Patogenezi

Kolorektal karsinogenez ile farklı gen mutasyonları ilişkilendirilmiştir. Bu genlerden özellikle *APC*, *KRAS* ve *p53*'ün, KRK'de oldukça büyük bir oranda genetik değişikliğe uğradığı bildirilmiştir (Smith vd., 2002). Fearon ve Vogelstein 1990 yılında, normal kolon dokularından KRK'nin aşamalı oluşumunu açıklamak için genetik bir model tanımlamışlardır. Bu modele göre KRK oluşumunda üç aşamalı olayın gerçekleşmesi gereklidir; 1) KRK, hücre çoğalmasını veya DNA hasarlarının onarımını düzenlemede önemli işlevlere sahip genlerdeki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar, 2) Birden fazla gende mutasyon oluşumu gerekli, 3) Tümörün biyolojik davranışının belirlenmesinden genetik değişikliklerin sırası ve birikimi