

TIBBİ ONKOLOJİ KONULARI

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

yaz

yayınları

Tıbbi Onkoloji Konuları

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

yaz
yayınları

2025

Tıbbi Onkoloji Konuları

Yazar: Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-89-7

Mart 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Kolorektal Kanserde 2. Basamak Kemoterapi Sonrası Tedaviler	1
<i>Aydın AYTEKİN</i>	
Kolorektal Kanserde Genetik Değişiklikler.....	26
<i>Aydın AYTEKİN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KOLOREKTAL KANSERDE 2. BASAMAK KEMOTERAPİ SONRASI TEDAVİLER

Aydın AYTEKİN¹

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en yaygın üçüncü (%10) ve en ölümcül ikinci (%9,4) kanser türüdür (1). Ne yazık ki, hastaların %20'si hala senkron metastazlarla başvurmakta, ayrıca lokal-bölgesel hastalık ile başvuranların %40'ı, kolorektal kanserin farklı alt tiplerinin altta yatan biyolojisindeki farklılıklara bağlı olarak metastatik hastalık geliştirmektedir.(2, 3)Metastatik KRK (mKRK) 'de sistemik tedavi, tedavinin temelini oluşturmakta olup, ileri evre hastalığı olan bazı hastalar için en uygun tedavi seçeneğidir. Etkili sitotoksik kemoterapilerin varlığına rağmen, ileri evre hastalığı olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı düşük kalmaktadır (%10–30).(3-5)

KRK için konvansiyonel tedaviler, 5-florourasil (5-FU) bazlı kemoterapi rejimlerini içermektedir. Bu rejimler arasında lökovorin, 5-FU ve oksaliptatin kombinasyonu (FOLFOX), lökovorin, 5-FU ve irinotekan kombinasyonu (FOLFIRI) ile kapesitabin ve oksaliptatin kombinasyonu (CAPOX) yer almaktadır.(6, 7) Anti-anjiyogenik ilaçlar arasında yer alan bevacizumab ve anti-EGFR rejimleri, hem birinci hem de ikinci basamak KRK tedavisi için 5-fluorourasil tedavilerle kombine olarak kullanılan tedavilerdir. (8-10)mKRK'deimmunoterapiye uygun olmayan hastalarda güncel 1. ve 2. basamak tedaviler RAS ve BRAF mutasyon durumu, Mikrosatellit instabilite

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, draydinaytekin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7001-3945.

durumu ve sağ kolon- sol kolon yerleşimine göre planlamakta olup, FOLFOX ve FOLFİRİ rejimlerinden biri 1. sıra diğeri 2. sıra olmak üzere ve yanına anti-VEGF tedavi ve/veya anti-EGFR tedavi seçeneklerinden oluşmaktadır. Sitotoksik kemoterapinin sınırlamaları göz önüne alındığında, araştırmalar moleküler alt gruplamaya dayalı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Son yirmi yılda, giderek artan sayıda hedefe yönelik tedavinin, tümör regresyonu sağlama ve sağkalımı iyileştirme konusunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kanserlerin biyolojik özelliklerini (örneğin, anjiyogenez) hedef alan tedaviler, sağlıklı hücreler üzerinde daha az etkiye sahip olabilir ve geleneksel sitotoksik kemoterapiye kıyasla daha iyi bir güvenlik profili ve daha az yan etki sunabilir.(11)

RAS ve BRAF mutasyonları, KRK hastalarının yaklaşık %50'sinde görülmekte ve bu mutasyonlar, anti-EGFR tedavilerine dirençle ilişkilendirilmektedir. Ancak, bu mutasyonlara sahip olmayan hastalarda bile tedaviye yanıt oranlarının sınırlı olması, KRK'nin moleküler biyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasını ve RAS/BRAF dışındaki hedeflerin araştırılmasını gerektirmektedir. Bu kapsamda, HER2 amplifikasyonu, mikrosatellit instabilitesi (MSI), NTRK füzyonları, PIK3CA mutasyonları ve diğer nadir moleküler değişiklikler, yeni tedavi stratejileri için umut verici hedefler olarak öne çıkmaktadır (12, 13).

EGFR Yolağı: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ERBB (erythroblastosis oncogene B)/HER (human EGFR) ailesinin bir üyesidir. EGFR'nin aşırı ekspresyonu, KRK'lerin %25-%77'sinde tespit edilmiştir.(14)

Özellikle, CRYSTAL ve PRIME çalışmalarından elde edilen alt grup analizleri, anti-EGFR tedavisinin yalnızca RAS wild tip popülasyonda fayda sağladığını ortaya

koymuştur.(8, 10) BRAF mutasyonuna sahip hastalar, anti-EGFR tedavisine yanıt vermemiştir ve BRAF mutasyonlarının RAS mutasyonlarından bağımsız olduğu belirlenmiştir. EGFR yolu, mKRK hastalarında EGFR, BRAF ve RAS dahil olmak üzere birçok terapötik hedef sunmaktadır. Cetuximab ve panitumumab, sol taraflı KRAS wild tip tümörlerde sağkalım avantajı sağlamıştır. Bu nedenle, NCCN kılavuzları bu ajanların bu durumda kullanımını önermektedir. Ayrıca, BRAF V600E mutasyonları olan hastalar için encorafenib önerilmektedir. KRAS G12C mutasyonları olan hastalar için ise kılavuzlar sotorasib veya adagrasib kullanımını tavsiye etmektedir. (11) KRAS, NRAS, BRAF ve PIK3CA mutasyonları taşımayan tümörler "dörtlü negatif" (quadruplenegative) KRK olarak adlandırılır ve bu tümörler anti-EGFR tedavisine en iyi yanıt veren grubu oluşturur.(15)

VEGF Yolağı: Anjiyogenez, tümörün başlangıcı, gelişimi ve metastazı için hayati öneme sahiptir. VEGF ligand ailesinin aşırı ekspresyonu ve bu ligandların tirozin kinaz reseptörlerine (VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3) bağlanması, endotelial hücre büyümesi ve göçü ile sonuçlanmaktadır.(16) Alternatif sinyal yollarının aktivasyonu ve anjiyogenezle ilişkili proteinlerin üretimi, anti-anjiyogenik tedaviye karşı direnç gelişimine neden olabilir. Yapılan araştırmalar, KRAS mutasyonlu tip hastalar ile KRAS wild tip hastaların her ikisinin de bevacizumabdan fayda sağlayabildiğini, bunun cetuximabdan farklı olduğunu göstermiştir.(17-19)

HER2 amplifikasyonu, KRK hastalarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, özellikle RAS/BRAF wild tip hastalarda anti-HER2 tedavilerinin etkinliği araştırılmaktadır (20). Benzer şekilde, MSI yüksekliği veya DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluklar, immünoterapilere duyarlılığı artıran önemli biyobelirteçlerdir(21). NTRK füzyonları ise oldukça nadir görülmesine rağmen, bu genetik değişikliklere sahip hastalarda

TRK inhibitörlerinin etkileyici sonuçlar verdiği bildirilmiştir (22). Ayrıca, PIK3CA mutasyonları ve diğer sinyal yollarındaki değişiklikler, hedefe yönelik tedaviler için yeni fırsatlar oluşturmaktadır.

ESMO klavuzları 3. Basamak ve sonraki tedavilerin seçiminde hastaların önceki RAS ve BRAF mutasyon durumuna göre tedavi seçimine karar verilmesini önermektedir. RAS wild tip ise HER-2 bakılması önerilmekte, HER-2 amplifikasyonu olanlarda anti-HER2 tedavi verilmesi önerilmektedir. RAS mutant olanlarda ise antiHER2 ajanlar önerilmemektedir.(23)

NCCN klavuzlarında 2. Basamak ve sonraki tedaviler biyomarker hedefli tedaviler (HER-2 amplifikasyonu, RET, NTRK, KRASG12C) ve tiofluridintipirasil +-bevacizumab, Regorafenib, Fruquintinib olarak ayrılmaktadır. (24)

Bu başlıkta RAS, BRAF, HER-2 ve İmmunoterapi dışı diğer tedavilere değinilmesi planlanmıştır.

NTRK ve diğer Gen Füzyonları:Nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) füzyonları, KRK’de nadir görülen ancak hedeflenebilir genetik mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, KRK vakalarının %1’inden daha azında tespit edilmektedir.(25) Kinaz gen füzyonları KRK’deki değişikliklerin yalnızca yaklaşık %0,9’unu oluşturmalarına rağmen, terapötik olarak hedeflenebilir bir grup olarak kabul edilmektedir. En sık tespit edilen füzyonlar NTRK füzyonları olup, diğer füzyonlar arasında BRAF, RET, FGFR (fibroblast büyüme faktörü reseptörü), ROS1 ve ALK yer almaktadır. Gen füzyonlarının daha yüksek insidansı, MSI-yüksek ve RAS/BRAF wild tip tümörlerde bulunmuştur.(26) Bu gen füzyonlarını taşıyan hastaların klinik özellikleri, BRAF mutasyonlarına sahip hastaları andırmaktadır; bu özellikler arasında ileri yaş, sağ taraflı primer tümör, daha yüksek lenfatik yayılım oranları ve daha düşük karaciğer metastazı oranları yer almaktadır.(27, 28)

Mevcut kanıtlar, gen füzyonlarının EGFR inhibitörlerine direnç gelişimini öngören negatif bir prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, gen füzyonlarını hedefleyen yeni stratejiler, bu hasta alt grubunun klinik sonuçlarını iyileştirmek için cazip bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. (27-29)

Bu hedef saptanan hastalarda başlıca tedaviler entrectinib, larotrectinib, repotrectinib, selitrectinib gibi TRK inhibitörlerinden oluşmaktadır.

1. NESİL NTRK İNHİBİTÖRLERİ

Larotrectinib:Gen füzyonlarının nadir görülmesi nedeniyle, gen füzyonlarını hedefleyen çoğu klinik çalışma, tümör agnostik basket çalışmaları olarak tasarlanmaktadır. Üç faz I çalışması (LOXO-TRK-14001, SCOUT ve NAVIGATE), NTRK inhibitörü larotrectinibin NTRK-pozitif metastatik primer solid tümörlerdeki etkinliğini değerlendirmiş ve bu çalışmalar birleştirilmiş bir analizde incelenmiştir. Solid tümörlü 153 hasta arasında yer alan sekiz kolon kanseri hastasında, objektif yanıt oranı (ORR) %50 ve medyan yanıt süresi 3,7 ay olarak bulunmuştur. Kinaz füzyon durumu gözlemlenmeden tedavi edilen 260 hastadan oluşan güvenlik popülasyonunda, hastaların %13,5'inde derece 3-4 tedaviyle ilişkili advers olaylar gelişmiştir.(30)Larotrectinib, TRK inhibitörü olarak geliştirilmiş bir ilaçtır ve TRK füzyon-pozitif solid tümörlere sahip hastalarda faz 1/2 çalışmalarda test edilmiştir. Bu çalışmalarda, larotrectinib'in hem çocuklarda hem de yetişkinlerde etkili olduğu ve genellikle iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Çalışmalarda, objektif yanıt oranı %75 olarak bildirilmiş ve yanıtların yaş, tümör histolojisi veya füzyon partnerine bağlı olmaksızın kalıcı olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, larotrectinib'in TRK füzyon-pozitif tümörler için etkili

bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır. Tümör tipleri genelinde gösterilen etkinlik temelinde, larotrectinib, NTRK füzyonlarına sahip tümörler, KRK dahil olmak üzere, için FDA onayı almıştır.(30)

Entrectinib: Entrectinib, TRK inhibitörü olarak geliştirilmiş bir ilaçtır ve faz 1 ve faz 2 klinik çalışmalarda çeşitli tümör tipleri için incelenmiştir. Bu çalışmalar, NTRK füzyon pozitif tümörlere sahip hastalarda ilacın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.(31) 12,9 aylık medyan takip süresinde, hastaların %57'sinde objektif yanıt ve %7'sinde tam yanıt gözlemlenmiştir; yanıtın medyan süresi 10 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 54 hasta arasında, dört kişi mKRK tanısına sahipti. Bu sonuçların ardından, FDA entrectinib'i NTRK füzyon pozitif tümörler için onaylamıştır.

NTRK/ALK/ROS-1 inhibitörü entrectinibin etkinliğini değerlendiren üç faz I/II çalışmanın (STARTRK-1, ALKA-372-001 ve STARTRK-2) entegre bir analizinde, solid tümörlü 54 hasta arasında yer alan dört KRK hastasından 1'i (%25) objektif yanıt elde etmiştir. Genel olarak güvenlik değerlendirmesine dahil edilen 355 hastadan oluşan popülasyonda, entrectinib toksisitesi genellikle tolere edilebilir düzeyde olup, yalnızca hastaların %4'ü tedaviyle ilişkili advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.(31)

Yerleşmiş etkinlik ve güvenlik profilleriyle, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), NTRK gen füzyonlarını taşıyan tüm solid tümörler için larotrectinib ve entrectinib'e onay vermiştir. Mevcut kılavuzlar da NTRK-pozitif mKRK için larotrectinib ve entrectinib'i sonraki tedavi seçenekleri olarak desteklemektedir.(32)

2. NESİL NTRK İNHİBİTÖRLERİ İLE DİRENCİN AŞILMASI

NTRK inhibitörlerine karşı iki farklı direnç mekanizması tanımlanmıştır: ‘on-target’ ve ‘off-target’ direnç. On-target direnç, birinci nesil NTRK inhibitörleri olan larotrectinib ve entrectinib’e karşı en yaygın görülen direnç mekanizmasıdır ve kinaz domeinine bağlanma afinitesini azaltan mutasyonlardan kaynaklanır. Özellikle, NTRK inhibitörlerine karşı on-target dirence katkıda bulunan mutasyonlar, ALK ve ROS1 inhibitörlerine dirençli akciğer kanseri hastalarında görülen mutasyonlarla paralellik göstermektedir.(33, 34) NTRK inhibitörlerine karşı gelişen on-target direnci aşmak için, ikinci nesil NTRK inhibitörleri olan selitrectinib (LOXO-195) ve repotrectinib (TPX-0005) tasarlanmış ve şu anda faz I/II çalışmalarda değerlendirilmektedir. Selitrectinib için bir faz I çalışması, daha önce larotrectinib tedavisi sırasında kazanılmış G595R direnci gelişen ileri evre NTRK-pozitif KRK hastasında doğrulanmış kısmi yanıt bildiren bir olgu sunumunun ardından başlatılmıştır.(35) NTRK/ALK/ROS1 inhibitörü repotrectinib, şu anda faz II tümör agnostik TRIDENT-1 çalışmasında değerlendirilmektedir. Bugüne kadar, daha önce NTRK inhibitörleri ile tedavi edilmiş altı NTRK-pozitif hasta arasında üçünde (%50) objektif yanıt elde etmiştir.(36)

KRAS 12C Mutasyonları:KRAS mutasyonlu mKRK’in tedavisi zorlu kabul edilmektedir, çünkü bu tümörler anti-EGFR tedavisine dirençlidir ve KRAS mutasyonlarına karşı seçici bir hedefe yönelik tedavi mKRK için henüz onaylanmamıştır. KRAS’ı hedeflemeye yönelik birçok girişim, guanozin-5'-trifosfata (GTP) olan yüksek afinitesi ve ilaçlar için uygun bağlanma ceplerinin bulunmaması nedeniyle başarısız olmuştur.(37) Bununla birlikte, KRAS(G12C) mutasyonunun, kovalent inhibitörlerin bağlanmasına uygun bir sistein kalıntısı içerdiği yakın zamanda keşfedilmiştir ve bu durum

KRAS(G12C)-selektif inhibitörlerin geliştirilmesine yol açmıştır.(38) CodeBreak100 çalışmasının faz II bölümünden (39)elde edilen umut verici sonuçların ardından, KRAS(G12C) inhibitörü sotorasib (AMG510), KRAS(G12C)-mutant küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için ilk kez FDA tarafından onaylanmıştır.(38) KRAS(G12C) mutasyonu tüm mKRK'lerin yalnızca yaklaşık %3'ünde bulunduğundan (40), mKRK'de KRAS(G12C) inhibisyonuna yönelik çalışmalar şuanda sınırlıdır.

Birçok KRAS(G12C) inhibitörü faz I/II çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yakın zamanda, CodeBreak100 çalışmasının faz II bölümüne ait önceden belirlenmiş bir analiz yayımlanmıştır.(41)Sotorasib alan 62 KRAS(G12C)-mutant hastanın %9,7'sinde kısmi yanıt ve %72,6'sında stabil hastalık elde edilmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım 4ay, medyan genel sağkalım ise 10,6 ay olarak bildirilmiş ve hastaların yalnızca %10'unda derece ≥ 3 tedaviyle ilişkili advers olaylar gözlenmiştir. Yanıtlar, objektif yanıt oranının (ORR) %37,1, medyan PFS'nin 6,8 ay ve OS'nin 12,5 ay olarak bildirildiği Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarına kıyasla nispeten mütevazıdır.(41) Bu farklılık, KRAS(G12C) blokajını aşabilecek olan EGFR dahil diğer reseptör tirozin kinazların (RTK) aktivasyonundan kaynaklanıyor olabilir.(42) BRAF mutasyonlu mKRK, BRAF ve EGFR'nin birlikte inhibisyonunun başarılı bir şekilde kullanılması göz önüne alındığında, KRAS(G12C) mutasyonlu kolorektal kanserde KRAS(G12C) ve EGFR'nin eş zamanlı blokajı, KRAS(G12C) inhibisyonuna karşı gelişen direnci aşmak için önerilmiştir.(41)

KRYSTAL-1 çok kohortlu faz I/II çalışması(43), KRAS(G12C) mutasyonlu mKRK'de adagrasib (MRTX849) monoterapisi veya cetuximab ile kombinasyonunun etkinliğini değerlendirerek bu hipotezi test etmiştir. Çalışmaya toplamda 44 hasta adagrasib monoterapi grubuna, 32 hasta ise adagrasib ve

cetuximab kombinasyon grubuna dahil edilmiştir. Her iki grupta da tolere edilebilir toksisite profilleri gözlenmiştir. Adagrasib monoterapi grubunda objektif yanıt oranı (ORR) %19, hastalık kontrol oranı (DCR) %86 ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 5,6 ay olarak bulunmuştur. Cetuximab ve adagrasib kombinasyon grubunda ise daha yüksek bir ORR (%46) ve %100 DCR gözlenmiş, medyan PFS 6,9 ay olarak rapor edilmiştir.(44)Adagrasib, cetuximab ile kombinasyon halinde, fluoropirimidin-, oksaliplatin- ve irinotekan bazlı tedavi ile tedavi edilmiş KRAS G12C-mutant lokal ileri veya mKRK'li yetişkin hastaların tedavisi için FDA'dan hızlandırılmış onay almıştır. Adagrasib ve cetuximab kombinasyonu umut verici klinik aktivite gösterdiğinden, bu kombinasyon şu anda ikinci basamak tedavi olarak faz III KRYSTAL-10 çalışmasında (NCT04793958) (45)değerlendirilmektedir. Bu umut verici sonuçlara rağmen, adagrasibe karşı kazanılmış direncin, KRAS değişiklikleri, MAPK ve PI3K yollarındaki mutasyonlar ve ALK, RET, BRAF, RAF1 ve FGFR3'ü içeren gen füzyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.(46)

Mekanizmaların çeşitliliği, KRAS(G12C) inhibitörlerinin diğer hedefe yönelik tedavilerle birlikte kullanılmasını destekleyen güçlü bir gerekçe sunmaktadır. Özellikle, fosfataz Src homoloji bölgesi 2 içeren tirozin fosfataz 2 (SHP2), birçok reseptör tirozin kinazdan (RTK) RAS'a sinyal iletimini düzenleyen ortak bir düğüm olarak tanımlanmıştır. KRAS(G12C) ve SHP2'nin eş zamanlı inhibisyonu, RAS sinyalini baskılayarak hem in vitro hem de in vivo tümör yanıtı oluşturabilmektedir.(47)

KRAS G12C mutasyonu oldukça kötü prognoza sahip olmakla birlikte, bu moleküler belirteç üzerinde geliştirilen yeni inhibitörler, anti-EGFR monoklonal antikorları ile kombinasyon halinde yüksek etkinlik göstermektedir.Divarasib, sotorasib ve adagrasib, KRAS G12C'yi hedefleyen geri dönüşümsüz

inhibitörlerdir. KRAS G12C mutant mKRK'li hastalarda, bu ilaçlar, EGFR inhibitörleri ile kombinasyon halinde ve monoterapi olarak değerlendirilmiştir. **Sotorasib artı panitumumab**; Erken faz klinik çalışmalarda, sotorasib başlangıçta tek ajan olarak (CodeBreak100) ve panitumumab ile kombinasyon halinde (CodeBreak 101)(48) değerlendirilmiştir. Buradaki olumlu veriler, sotorasib artı panitumumab'ın açık etiketli bir faz III çalışmada (CodeBreak 300) değerlendirilmesine yol açmıştır. Tedaviye dirençli KRAS G12C mutant mKRK'li hastalarda, sotorasib artı panitumumab kombinasyonu, randomize bir faz III çalışmada (**CodeBreak 300**)(49)PFS'yi iyileştirmiş ve iyi tolere edilmiştir. Ortalama 8 aylık takipte, sotorasib artı panitumumab, her iki sotorasib dozu için de trifluridin-tipirasil veya regorafenib'e göre PFS'yi iyileştirmiştir (Sotorasib 960 mg artı panitumumab için medyan PFS 5.6'ya karşı 2.2 ay, HR 0.49. Sotorasib 240 mg artı panitumumab için; medyan PFS 3.9'a karşı 2.2 ay, HR 0.58).

MET Amplifikasyon/aktivasyon ve MET İnhibitörleri: MET'in fosforilasyonu, tümör hücre büyümesini artırmak için PI3K/AKT ve RAS/RAF/MAPK yolaklarının aktivasyonu ile sonuçlanır.(50) MET ve EGFR'nin çift blokajı, anti-EGFR tedavisine bağlı MET kaynaklı direnç geliştiren KRK hastaları için yeni bir tedavi stratejisi sunabilir. Faz II bir klinik çalışma, anti-EGFR tedavisine sekonder direnç ve MET aşırı ekspresyonu olan 41 hastada tivantinib ve setuksimab kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmanın birinci aşamasında, %52.4'lük bir hastalık kontrol oranı (DCR) ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, ikinci aşamada çalışma birincil sonlanım noktasına ulaşamamış ve beklenen beş hasta yerine yalnızca dört hasta objektif yanıt elde etmiştir. Bununla birlikte, sağkalım sonuçları yine de cesaret verici bulunmuş; medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) 2.6 ay, medyan genel sağkalım (mOS) ise 9.2 ay olarak rapor

edilmiştir.(51)Krizotinib, setuksimaba dirençli KRAS mutasyonlumuKRRK hastalarında radyoterapiye duyarlılığı artırdığı kanıtlanmış bir diğer c-MET inhibitörüdür.(52)

ALK:Anaplastik lenfoma kinazı (ALK), proto-onkogen 1 ve reseptör tirozin kinaz (ROS), küçük hücreli dışı akciğerde (NSCLC) yaygın sürücü genlerdir, ancak mKRRK son derece nadir görülür ve insidansı $\leq$ %1'dir (31, 53). Preklinik çalışmalarda, krizotinib ve mitomisin C kombinasyonunun KRRK'de sinerjik etkiler gösterdiği bulunmuştur (54) ve krizotinib üzerine bir dizi klinik çalışma halen devam etmektedir.

RET Füzyonları:RET hedefli inhibitör selpercatinib, aktivasyon RET füzyonları taşıyan solid tümörlü hastalar için FDA onayına sahiptir.RET füzyonlarının varlığı, IHC, FISH, PCR ve DNA veya RNA tabanlı yeni nesil dizileme (NGS) testleri dahil olmak üzere çeşitli tekniklerle araştırılabilir. RET füzyon-pozitif tümörlerde Selpercatinib : RET füzyon geni içeren çeşitli solid tümörleri olan 45 hastada etkinlik, **Libretto-001** çalışmasında(55) ele alınmıştır.Tüm kohortta, objektif yanıt oranı %44 ve yanıt süresi ortalama 24.5 aydı; ileri evre kolon kanseri olan on hastanın ikisinde kısmi yanıt vardı (%20) ve yanıt süresinin ortalaması 9.4 aydı. En yaygın grade $\geq$ 3 tedaviye bağlı yan etkiler hipertansiyon ve transaminaz yükselmesiydi. İleri evre KRRK'lerin yalnızca %0.2 ila %1.2'sinde RET füzyonu bulunur.

DİĞER TEDAVİLER

Trifluridin-tipirasil ± bevacizumab: Daha önce fluoropirimidin, oksaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapi, bir anti-VEGF ajanı ve (RAS wild tip ise) bir EGFR inhibitörü ile tedavi edilmiş mKRRK'li hastalar için bir seçenektir. Trifluridin-

tipirasil monoterapisi, bevacizumaba tolerans gösteremeyen veya kontrendikasyonları olan hastalara sunulabilir.

Trifluridin-tipirasil artı bevacizumab : Bir faz II çalışmadan elde edilen başlangıç verilerine dayanarak, sistemik tedavinin bir ile iki hattında ilerleyen 492 mKRK'li hastada trifluridin-tipirasilebevacizumab eklenmesini değerlendirmek için açık etiketli bir faz III çalışma (**SUNLIGHT**)(56) yürütülmüştür. Hastalar rastgele olarak trifluridin-tipirasil artı bevacizumab veya yalnızca trifluridin-tipirasile atanmıştır. Medyan 14 aylık takipte, trifluridin-tipirasilebevacizumab eklenmesi, genel sağkalımı (11'e karşı 8 ay, bir yıllık OS %43'e karşı %30, HR 0.61) ve progresyonsuz sağkalımı (6'ya karşı 2 ay, HR 0.54) iyileştirmiştir.OS ve PFS faydası, daha önce bevacizumab ile tedavi edilen hastalar dahil olmak üzere tüm önceden belirlenmiş alt gruplarda görülmüştür. Grade ≥ 3 toksisite oranları tedavi kolları arasında benzerdir (%72'ye karşı %70).

Regorafenib: Regorafenib, tümör anjiyogenezinin düzenlenmesinde rol oynayan VEGFR ve FGFR gibi çok sayıda hücre içi ve membrana bağlı reseptör tirozin kinazını inhibe eden bir multikinaz inhibitörüdür. Regorafenib, daha önce fluoropirimidin, oksaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapi, bir anti-VEGF ajanı, anti-EGFR inhibitörü (RAS wild tip ise) ve uygun olduğunda moleküler hedefli tedavi ile tedavi edilmiş mKRK'li hastalar için bir seçenektir.

Daha önce tedavi görmüş mKRK hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.(57) Klinik faz III çalışması olan CORRECT çalışmasında(58), Grothey ve arkadaşları, regorafenibin plasebo ile karşılaştırıldığında tedaviye dirençli mKRK hastalarında genel sağkalımı (OS) anlamlı şekilde iyileştirdiğini (505 hastada 6,4 ay vs. 255 hastada 5,0 ay) ve

progresyonsuz sağkalımı (PFS) artırdığını (1,9 ay vs. 1,7 ay) göstermiştir.(58)

Bu bulgu, regorafenib ve en iyi destekleyici bakım (BSC) ile plasebo ve BSC'nin karşılaştırıldığı randomize bir faz III çalışması (CONCUR çalışması(59)) ile de doğrulanmıştır. Çalışmada, genel sağkalım (OS) regorafenib grubunda 8,8 ay (138 hasta) ve plasebo grubunda 6,3 ay (68 hasta) olarak, progresyonsuz sağkalım (PFS) ise sırasıyla 3,2 ay ve 1,7 ay olarak bildirilmiştir.Regorafenib, trifluridin-tipirasil ± bevacizumab sonrası ilerleyenlere de sunulabilir.

Faz II ReDOS çalışmasında(60), haftalık doz artırma stratejisi (günde 80 mg ile başlayarak, tedaviyle ilişkili toksisite yokluğunda haftalık olarak günde 160 mg hedefe kadar artırarak), günde 160 mg ile başlamaya kıyasla daha fazla hastanın tedavi döngüsüne girmesine izin vermiştir (%43'e karşı %26). Medyan OS, doz artırma kohortunda da daha iyi eğilim göstermiştir (9.8'e karşı 6 ay) ve toksisitenin daha az olduğu gösterilmiştir.

Fruquintinib:Fruquintinib, VEGFR 1, 2 ve 3'ün güçlü ve seçici bir küçük molekül tirozin kinaz inhibitörüdür.(61)Fruquintinib,Çin'demKRK tedavisi için onaylanmıştır.

FDA, daha önce floropirimidin, oksaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapi; EGFR hedefli tedavi ve VEGF hedefli tedavi almış mKRK hastalarının tedavisi için fruquintinibin geliştirilmesine hızlı onay (fasttrack) statüsü vermiştir.

Fruquintinib, mKRK'de VEGF yollarını hedef alan en yeni FDA onaylı tedavidir. Fruquintinib, VEGF reseptörlerini hedefleyen bir kinaz inhibitörüdür ve FRESCO çalışmasında(62) değerlendirilmiştir. Çin'de gerçekleştirilen bu çok merkezli, randomize çalışmada, en az iki basamak tedavi almış ancak VEGF inhibitörü almamış hastalarda fruquintinib ile

plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışma, fruquitinib ile plasebo karşılaştırıldığında medyan genel sağkalımın iyileştiğini göstermiştir (sırasıyla 9,3 ay ve 6,6 ay). Ayrıca, medyan progresyonsuz sağkalım da fruquitinib lehine iyileşmiştir (sırasıyla 3,7 ay ve 1,8 ay). FRESCO-2 çalışması(63) ise tedaviye dirençli metastatik kolorektal kanser hastalarında fruquitinib ile plaseboyu karşılaştıran çok uluslu,çokmerkezli, randomize bir çalışmadır.Çin'de gerçekleştirilen, randomize, çok merkezli faz III FRESCO çalışmasında(62), standart ikinci basamak tedavi sonrası hastalığı ilerleyen mKRK hastalarında fruquitinib tedavisi, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımda (OS) anlamlı iyileşme göstermiştir.(64) Ayrıca, randomize faz III FRESCO-2 çalışmasında(63), üçüncü basamak tedavi sonrası dirençli mKRK tanılı toplam 687 hastada fruquitinib tedavisi, PFS ve OS'de anlamlı iyileşme göstermiştir (63). Bu sonuçlar, fruquitinibin üçüncü basamak tedavi sonrası mKRK hastaları için klinik fayda sağladığını göstermektedir. Sonuç olarak Fruquitinib, daha önce fluoropirimidin, oksaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapi; bevacizumab gibi bir VEGF inhibitörü; ve (RAS wild tip tümörler için) bir EGFR inhibitörü ile tedavi edilmiş mKRK'li hastalar için bir seçenektir. Fruquitinib, trifluridin-tipirasil ± bevacizumab kombinasyonu kullanımı sonrası progrese hastalara da kullanılabilir.Fruquitinib için yaygın grade ≥ 3 toksisiteler arasında hipertansiyon (%14), asteni (%8) ve el-ayak sendromu (%6) yer aldı.

mKRK hastalarında yeni hedefe yönelik tedavilerin keşfedilmesi ve değerlendirilmesiyle birlikte, önümüzdeki on yılda araştırma öncelikleri şunları içermelidir: (1) ikincil ilaç direncini aşmaya yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi; (2) tedavi sırasında ortaya çıkan ilaç direncini izlemek ve sonraki tedavileri yönlendirmek için dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) tespit sınırını, doğruluğunu ve optimal zamanlamasını

iyileştirmek; (3) hedefe yönelik tedavilerin lokal ileri rektal kanser gibi diğer klinik durumlarda ve mKRK'de oligometastazların rezeksiyonunu takiben postoperatif adjuvan tedavide değerlendirilmesi; (4) hedefe yönelik tedavilerin immünoterapi ve radyoterapi gibi diğer tedavi modaliteleriyle güvenli ve etkili kombinasyonunun optimize edilmesi ve (5) mKRK'in CMS (konsensüs moleküler alt tip) sınıflandırmasının belirli hedefe yönelik tedavilere yanıt üzerindeki öneminin değerlendirilmesi.(13)

REFERANSLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(3):758-68. e11.
3. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama*. 2021;325(7):669-85.
4. Zhou H, Liu Z, Wang Y, Wen X, Amador EH, Yuan L, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):70.
5. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:2860-8.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25:iii1-iii9.
7. Vera R, Alonso V, Gállego J, González E, Guillén-Ponce C, Pericay C, et al. Current controversies in the management of metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76:659-77.
8. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and

- chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.
9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
 10. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1346-55.
 11. Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on targeted therapy and immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cells*. 2024;13(3):245.
 12. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*. 2015;21(11):1350-6.
 13. Wong AH, Ma B, Lui RN. New developments in targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15:17588359221148540.
 14. Roskoski Jr R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacological research*. 2014;79:34-74.
 15. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(7):1254-61.

16. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
17. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017;317(23):2392-401.
18. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(21):2240-7.
19. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(10):1065-75.
20. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):738-46.
21. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with

- mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2509-20.
22. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(8):731-9.
 23. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):10-32.
 24. NCCN Guidelines version 5.2024/ Colon Cancers.
 25. Wang H, Li ZW, Ou Q, Wu X, Nagasaka M, Shao Y, et al. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability. *Cancer Medicine*. 2022;11(13):2541-9.
 26. Cocco E, Benhamida J, Middha S, Zehir A, Mullaney K, Shia J, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated MLH1 promoter and wild-type BRAF/KRAS are enriched for targetable kinase fusions. *Cancer research*. 2019;79(6):1047-53.
 27. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(12):dix089.
 28. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock A, Lee J, Morano F, Fucà G, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Annals of Oncology*. 2018;29(6):1394-401.

29. Cremolini C, Morano F, Moretto R, Berenato R, Tamborini E, Perrone F, et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclonal antibodies: the PRESSING case-control study. *Annals of Oncology*. 2017;28(12):3009-14.
30. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):531-40.
31. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):271-82.
32. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(3):329-59.
33. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(12):731-47.
34. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Annals of Oncology*. 2019;30:viii23-viii30.
35. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer discovery*. 2017;7(9):963-72.

36. Cho BC, Doebele RC, Lin J, Nagasaka M, Baik C, Van Der Wekken A, et al. MA11. 07 phase 1/2 TRIDENT-1 study of repotrectinib in patients with ROS1+ or NTRK+ advanced solid tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S174-S5.
37. McCormick F. KRAS as a therapeutic target. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(8):1797-801.
38. Janes MR, Zhang J, Li L-S, Hansen R, Peters U, Guo X, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell*. 2018;172(3):578-89. e17.
39. Skoulidis F, Li BT, Govindan R, Dy GK, Shapiro G, Bauml J, et al. Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p. G12C mutated non-small cell lung cancer. *Wolters Kluwer Health*; 2021.
40. Consortium APG, Consortium APG, André F, Arnedos M, Baras AS, Baselga J, et al. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. *Cancer discovery*. 2017;7(8):818-31.
41. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):115-24.
42. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, Cancelliere C, Lamba S, Lorenzato A, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRASG12C inhibition in colorectal cancer. *Cancer discovery*. 2020;10(8):1129-39.
43. Weiss J, Yaeger R, Johnson M, Spira A, Klempner S, Barve M, et al. LBA6 KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as

monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Annals of Oncology*. 2021;32:S1294.

44. Klempner S, Weiss J, Pelster M, Spira A, Barve M, Ou SI, et al. LBA24 KRYSTAL-1: Updated efficacy and safety of adagrasib (MRTX849) with or without cetuximab in patients with advanced colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1391.
45. Tabernero J, Bendell J, Corcoran R, Kopetz S, Lee J, Davis M, et al. P-71 KRYSTAL-10: A randomized phase 3 study of adagrasib (MRTX849) in combination with cetuximab vs chemotherapy in patients with previously treated advanced colorectal cancer with KRASG12C mutation. *Annals of Oncology*. 2021;32:S121.
46. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2382-93.
47. Ryan MB, Fecce de la Cruz F, Phat S, Myers DT, Wong E, Shahzade HA, et al. Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRASG12C inhibition. *Clinical cancer research*. 2020;26(7):1633-43.
48. Masuishi T, Kuboki Y, Fakih M, Strickler J, Furqan M, Kim E, et al. 444TiP Trial in progress: A phase Ib study of sotorasib, a selective KRAS G12C inhibitor, in combination with panitumumab and FOLFIRI in treatment naïve and previously treated metastatic colorectal cancer (CodeBreak 101). *Annals of Oncology*. 2022;33:S737-S8.

49. Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, Modest D, Paez D, Taieb J, et al. LBA10 Sotorasib plus panitumumab versus standard-of-care for chemorefractory KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 300 phase III study. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1266.
50. Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Annals of Oncology*. 2020;31(1):30-40.
51. Eng C, Bessudo A, Hart LL, Severtsev A, Gladkov O, Müller L, et al. A randomized, placebo-controlled, phase 1/2 study of tivantinib (ARQ 197) in combination with irinotecan and cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS who have received first-line systemic therapy. *International journal of cancer*. 2016;139(1):177-86.
52. Cuneo KC, Mehta RK, Kurapati H, Thomas DG, Lawrence TS, Nyati MK. Enhancing the radiation response in KRAS mutant colorectal cancers using the c-Met inhibitor crizotinib. *Translational Oncology*. 2019;12(2):209-16.
53. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M, et al. Focus on ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): crizotinib, resistance mechanisms and the newer generation of targeted therapies. *Cancers*. 2020;12(11):3293.
54. Lev A, Deihimi S, Shagisultanova E, Xiu J, Lulla AR, Dicker DT, et al. Preclinical rationale for combination of crizotinib with mitomycin C for the treatment of

- advanced colorectal cancer. *Cancer biology & therapy*. 2017;18(9):694-704.
55. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1261-73.
56. Tabernero J, Prager GW, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. *American Society of Clinical Oncology*; 2023.
57. Carter NJ. Regorafenib: a review of its use in previously treated patients with progressive metastatic colorectal cancer. *Drugs & aging*. 2014;31(1):67-78.
58. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
59. Li J, Qin S, Yau T, Ma B, Pan H, Xu J, et al. CONCUR: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology*. 2014;25:ii114.
60. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer

(ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *The lancet oncology*. 2019;20(8):1070-82.

61. Sun Q, Zhou J, Zhang Z, Guo M, Liang J, Zhou F, et al. Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy. *Cancer Biology & Therapy*. 2014;15(12):1635-45.
62. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
63. Dasari A, Sobrero A, Yao J, Yoshino T, Schelman W, Yang Z, et al. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncology*. 2021;17(24):3151-62.
64. Song Y, Qu T, Zhang H, Sun Y, Cui C, Chi Y, et al. The real-world practice of fruquintinib for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Management and Research*. 2021:6199-205.

KOLOREKTAL KANSERDE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Aydın AYTEKİN¹

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en yaygın üçüncü (%10) kanser türüdür (1).Metastatik KRK (mKRK) ‘de sistemik tedavi, tedavinin temelini oluşturmakta olup, ileri evre hastalığı olan bazı hastalar için en uygun tedavi seçeneğidir. Etkili sitotoksik kemoterapilerin varlığına rağmen, ileri evre hastalığı olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı düşük kalmaktadır (%10–30).(2-4)Giderek artan bir şekilde, biyobelirteç ekspresyonu, kanser tedavilerinde terapötik karar vermeyi yönlendirmektedir. Günümüzde KRK ve birçok kanserde beklenen yaşam süresinin artışıında biyobelirteçler ve bunlara yönelik hedefli tedavilerin bulunmasının önemli katkıları olmuştur. mKRK tanısından sonra tümör dokusunun gen profillemesi ve genomik testler mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır, çünkü bu, hem başlangıç sistemik tedavi hem de sonraki tedaviler için önemli bilgiler sağlayacaktır.

KRK'in moleküler patogenezi oldukça karmaşıktır ve bu durum, hastalığın tedaviye yanıtını ve prognozunu belirleyen çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerle ilişkilidir.KRK tedavisinde moleküler hedeflere yönelik yaklaşımlarda özellikle RAS ve BRAF mutasyonları gibi yaygın hedefler üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak, bu mutasyonlara sahip olmayan hastalar için alternatif hedeflerin belirlenmesi ve bu hedeflere

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, draydinaytekin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7001-3945.

yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır (5).

KRK, ölçülen tüm kanser türleri arasında en yüksek mutasyon yüklerinden birine sahiptir. Ayrıca, bu kanserler, altta yatan loss-of-function (LOF) somatik mutasyonlarla ilişkili olan baskın bir DNA uyumsuzluk onarımı (MMR) imzası sergilemiştir. Dikkate değer bir şekilde, APC, TP53, KRAS ve PIK3CA, mKRK'de en sık mutasyona uğrayan dört gen olarak tanımlanmıştır. (6)

mKRK'in genetik değişikliklerinin sekanslama ile ortaya konması, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerde klinik ilerlemelere yol açmıştır. Örneğin, mutasyona uğramış RAS ve BRAF genlerinin tespiti, EGFR inhibitörlerine yanıt eksikliğini öngörürken, RAS wild-tip tümörler, özellikle p53 mutasyonları taşıdıklarında, EGFR inhibitörleri ile terapötik bir potansiyel gösterebilir. (7) İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) amplifikasyonuna yol açan mutasyonlar, HER2-hedefli tedavilere olumlu yanıtı öngörmektedir. (8) Ayrıca, sekanslama, immünoterapinin (örneğin, immün kontrol noktası inhibitörleri) tercih edilen tedavi yöntemi olduğu mikrosatellit instabilitesinin (MSI) tespitine de olanak tanımaktadır.

RAS ve BRAF mutasyonları, KRK hastalarının yaklaşık %50'sinde görülmekte ve bu mutasyonlar, anti-EGFR tedavilerine dirençle ilişkilendirilmektedir. Ancak, bu mutasyonlara sahip olmayan hastalarda bile tedaviye yanıt oranlarının sınırlı olması, KRK'in moleküler biyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasını ve RAS/BRAF dışındaki hedeflerin araştırılmasını gerektirmektedir. Bu kapsamda, HER2 amplifikasyonu, mikrosatellit instabilitesi (MSI), NTRK füzyonları, PIK3CA mutasyonları ve diğer nadir moleküler değişiklikler, yeni tedavi stratejileri için umut verici hedefler olarak öne çıkmaktadır (5, 9).

Mutasyon yükü kolon yerleşimine göre de farklılık gösterebilir. Sağ ve sol kolonun embriyolojik kökenleri farklıdır. Sağ kolon, kan akımını superior mezenterik arterden alır ve orta bağırsak (midgut) ile gelişirken, sol kolon kan akımını inferior mezenterik arterden alır ve arka bağırsak (hindgut) ile gelişir. Bu durum, sağ ve sol kolon kanserlerinin biyolojik olarak farklı olup olmadığını ve sağkalım ile tedaviye yanıt açısından farklılık gösterip göstermediğini sorgulayan bilimsel araştırmalara yol açmıştır. Sağ taraflı tümörler genellikle DNA uyumsuzluk tamir (mismatchrepair) eksiklikleri sergilerken, sol taraflı tümörlerde sıklıkla KRAS, APC, PIK3CA ve p53 mutasyonları görülmektedir.(10)

GENETİK ANORMALLİKLER/FAKTÖRLER:

Tümör proteini p53 (TP53): TP53 tümör baskılayıcı genindeki somatik mutasyonlar, insan kanserlerinde en sık görülen değişikliklerdir. TP53 mutasyonları, mKRR hastalarının %60'ında tespit edilmekte olup, daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmektedir.(11) İlginç bir şekilde, yakın zamanda yapılan çalışmalar, farklı TP53 missense mutasyonlarının KRR progresyonuna farklı şekillerde katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, mutasyon tipinin hastalığın fenotipi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.(12) Örneğin, TP53 R273H loss-of-function (LOF) mutasyonu, hücre göçü, invazyon ve metastaz yoluyla karsinogenezi teşvik etmektedir. Bu durum, p53'ün tümör baskılayıcı olarak rolüyle tutarlıdır.(12) Buna karşılık, gain-of-function (GOF) mutasyonlarına sahip p53 proteinleri, CD44, lösin açısından zengin tekrar içeren GPCR5 (LGR5) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) gibi bilinen veya potansiyel KRR kök hücre belirteçlerinin promotör dizilerine doğrudan bağlanarak bu genlerin ekspresyonunu artırmakta ve tümör progresyonunu kolaylaştırmaktadır. (13) Bununla birlikte,

hem LOF hem de GOF p53 mutasyonları, hastaların prognozunu etkilemekte ve KRK klinik tedavisi üzerinde önemli sonuçlar doğurmaktadır. p53 mutasyonları, 5-fluorourasil (5-FU), oksaliptatin ve irinotekan gibi klasik kemoterapi ajanlarına direnç kazandırmaktadır.(14) Hedefe yönelik tedaviler açısından, yayımlanmış klinik veriler, p53'ün anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ilaçlarına olan tedavi yanıtını öngörmede belirleyici olmadığını göstermektedir.(14) Bununla birlikte, p53'ün epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inaktivasyonundaki potansiyel rolü nedeniyle, cetuximab ve panitumumab gibi EGFR-hedefli tedaviler, FIRE-3 çalışması ve prelinik çalışmaların da gösterdiği gibi, p53 mutasyonlu, RAS wild-tip KRK'lerde umut vaat etmektedir.(14) p53 mutasyonunun immünoterapi üzerindeki etkisi kesin olmamakla birlikte, mevcut kanıtlar, mutant p53'ün antijen sunumunun bozulması ve azalmış immün hücre infiltrasyonu ile ilişkilendirilmesi nedeniyle tedavi yanıtı için negatif bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. (14) Bununla birlikte, p53 gen tedavisini kullanan standart tedavi rejimlerinin, klinik pratikte ileri düzeyde kullanım için yeterli kanıt oluşturulması gerekmektedir. Bu, tedavinin güvenliği, etkinliği ve uygulanabilirliği konusunda daha fazla araştırma ve klinik çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

EGFR Yolağı: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ERBB (erythroblastosis oncogene B)/HER (human EGFR) ailesinin bir üyesidir. EGFR'nin aşırı ekspresyonu, KRK'lerin %25-%77'sinde tespit edilmiştir.(15) Özellikle, CRYSTAL ve PRIME çalışmalarından elde edilen alt grup analizleri, anti-EGFR tedavisinin yalnızca wild RAS özelliğine sahip popülasyonda fayda sağladığını ortaya koymuştur.(16, 17) BRAF mutasyonuna sahip hastalar, anti-EGFR tedavisine yanıt vermemiştir ve BRAF mutasyonlarının RAS mutasyonlarından bağımsız olduğu belirlenmiştir. İlginç bir şekilde, sol taraflı

KRK'lerin sağ taraflı KRK'lere kıyasla daha fazla EGFR ekspresyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Birçok klavuz,wild tip tümörlerde sol taraflı tümörlere sahip popölasyonların sağ taraflı tümörlere sahip olanlara kıyasla anti-EGFR tedavisinden daha fazla fayda görmesi nedeniyle anti-EGFR içeren tedavi kombinasyonlarını önermektedir.(18)Tüm hastalar anti-EGFR tedavisine uygun değildir ve hastalar bu tedaviye yanıt verse bile, 3-12 ay içinde direnç gelişmektedir.(19) EGFR sinyal yolaklarının aşağı akışında (downstream) yer alan gen mutasyonları, anti-EGFR tedavisine karşı direncin başlıca nedenleridir ve bunlar arasında RAS/RAF/MEK ve PI3K/AKT/mTOR yolakları bulunmaktadır.(20-22) Buna ek olarak, EGFR'nin ERBB2 ve MET gibi kompensatuvar yolaklarının aktivasyonu da anti-EGFR tedavisine karşı ilaç direncinin nedenleri arasında yer almaktadır.(23, 24)

EGFR yolu, mKRK hastalarında EGFR, BRAF ve RAS dahil olmak üzere birçok terapötik hedef sunmaktadır. Cetuximab ve panitumumab, sol taraflı KRAS wild tip tümörlerde sağkalım avantajı sağlamıştır. Bu nedenle, NCCN kılavuzları bu ajanların bu durumda kullanımını önermektedir. Ayrıca, BRAF V600E mutasyonları olan hastalar için encorafenib önerilmektedir. KRAS G12C mutasyonları olan hastalar için ise kılavuzlar sotorasib veya adagrasib kullanımını tavsiye etmektedir. (25)

VEGF Yolağı: Anjiyogenez, tümörün başlangıcı, gelişimi ve metastazı için hayati öneme sahiptir. VEGF ligand ailesinin aşırı ekspresyonu ve bu ligandların tirozin kinaz reseptörlerine (VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3) bağlanması, endotelyal hücre büyümesi ve göçü ile sonuçlanmaktadır.(26) Alternatif sinyal yolaklarının aktivasyonu ve anjiyogenezle ilişkili proteinlerin üretimi, anti-anjiyogenik tedaviye karşı direnç gelişimine neden olabilir. VEGF, yeni kan damarlarının büyümesini teşvik eden bir sinyal proteindir. Bevacizumab,

VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş rekombinant bir insan monoklonal antikorudur; bu nedenle, tümör kaynaklı anjiyogenezi engeller ve tümörün kanlanması bozarak etkili olur. Yapılan araştırmalar, KRAS mutasyonlu hastalar ile KRAS wild hastaların her ikisinin de bevacizumab'dan fayda sağlayabildiğini, bunun cetuximabdan farklı olduğunu göstermiştir.(27-29)Plasental büyüme faktörü, anti-VEGF direncinin önemli bir göstergesidir ve bu durum, afliberceptinksenograft modellerinde bevacizumaba göre daha etkili olmasının nedenlerinden biridir.(30) Buna ek olarak, KRK dahil birçok tümör tipinde anjiyopoietin-2'nin anormal artışları gözlemlenmiş ve bu artışların bevacizumab direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(31, 32) Fibroblast büyüme faktörü-1 (FGF)/FGFR yolaklarının aktivasyonu, hem normal hem de malign dokularda hücre hayatta kalmasını ve göçünü teşvik etme yeteneğine sahiptir ve bu durum, anti-VEGF direnci gelişen popülasyonda da gözlemlenmektedir.(33, 34) Anti-VEGF etkinliğinin kaybıyla en yakından ilişkili mekanizma, c-MET yolunun kompensatuvar olarak uyarılmasıdır. Bu durumda, tek ajan olarak c-MET baskılanması faydalı olabilir.(35)

PI3K/AKT aktivasyonu ve PI3K/AKT inhibitörleri:

PIK3CA, fosfatidilinozitol 3-kinazın (PI3K) p110 α katalitik alt birimini kodlar ve bu mutasyon, KRK hastalarının %10- %20'sinde görülmektedir.(20) PIK3CA mutasyonu ve anormal AKT/mTOR aktivasyonu, KRK'de EGFR blokajının etkilerinin tersine dönmesine yol açmaktadır. PIK3CA mutasyonları genellikle 9. ve 20. ekzonlarda meydana gelir ve 20. ekzon mutasyonları, cetuximab ile tedavi edilen KRAS wildmKRK hastalarında daha kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, 9. ekzon mutasyonlarının sağkalım üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.(20, 36) Deneysel veriler, aspirinin prostaglandin-endoperoksitsentaz 2'yi baskıladığını ve PI3K

sinyal aktivitesini down regüle ettiğini göstermektedir.(37) Düşük doz aspirinin, PIK3CA mutasyonlu KKK hastalarında sağkalım üzerinde anlamlı bir etkileşim etkisi gösterdiği, ancak PIK3CA wild tip hastalarında böyle bir etki göstermediği belirlenmiştir.(38) Bu gözlem, prospektif bir değerlendirme gerektirmektedir. PTEN (fosfataz ve tensin homolog), PI3K/AKT yolunun negatif bir düzenleyicisidir ve mKKK vakalarının %20-%40'ında tespit edilmektedir. PTEN kaybı, PI3K/AKT yolunu aktive ederek tümör büyümesine yol açmaktadır.(39) KRAS, NRAS, BRAF ve PIK3CA mutasyonları taşımayan tümörler "dörtlü negatif" (quadruplenegative) KKK olarak adlandırılır ve bu tümörler anti-EGFR tedavisine en iyi yanıt veren grubu oluşturur.(40)

PI3K/AKT yolak aktivasyonunun, prelinik çalışmalarda BRAF inhibitörlerine karşı kazanılmış direnç mekanizması olarak tanımlanmış olması nedeniyle, faz II bir klinik çalışma, kemoterapiye dirençli BRAF mutasyonlu KKK hastalarında üçlü tedavi (encorafenib–cetuximab–alpelisib) ile ikili tedaviyi (encorafenib–cetuximab) karşılaştırmıştır. PI3K inhibitörü alpelisibin eklenmesi, medyan progresyonsuz sağkalımda 4,2 aydan 5,4 aya doğru anlamlı olmayan bir artış eğilimi göstermiştir ($p = 0,064$) ve bu bulguların doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.(41)

dMMR ve pMMR:KKK tümörlerinin yaklaşık %5'i mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile karakterizedir (42). Bu tümörlerde DNA uyumsuzluk tamir mekanizması bozulmuş olup, bu durum onkogenezele sonuçlanmaktadır. MSI pozitif tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte, standart kemoterapi rejimlerine farklı yanıt vermektedir.(42) MSI yüksek tümörlere sahip hastalarda, immün kontrol noktası inhibitörleri, tümörlere karşı bağışıklık yanıtını ve hasta sonuçlarını iyileştirmiştir.

Mikrosatellit stabil (MSS) veya DNA tamir mekanizması yeterli (pMMR), mKRR, aynı zamanda “soğuk” tümör olarak da adlandırılır. Bu tümör tipinde, immün kontrol noktası inhibitörlerinden (ICI) tatmin edici sonuçlar elde edilememektedir; ancak bu alt grup, KRR’lerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. MSS,mKRR’de immün kontrol noktası blokajına karşı direnç mekanizmaları arasında neoantijen kaybı, anormal hücrel sinyal yolları ve immünoşüpresyon yer almaktadır (43). Günümüzde, pMMR ve MSS KRR hastalarında, ICI yanıtlarını iyileştirmek için kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve diğer immün kontrol noktası modölatörleri gibi yaklaşımlarla kombinasyon stratejileri araştırılmaktadır.(44-46)

POL-E ve POL-D1 Mutasyonları: Polimeraz genleri POLE ve POLD1, DNA replikasyonu sırasında yanlış eşleşmiş bazları tanıyarak düzelden proofreading (düzeltme okuma) işlevinden sorumlu proteinleri kodlar.Somatik POLE Patojenik Varyantları (PV), çoğunlukla MSS veya pMMR, KRR hastalarının yaklaşık %2–8’inde görülürken, somatik POLD1 PV’leri son derece nadirdir. POLE ve POLD1 mutasyonları, DNA polimerazın "proofreading" (düzeltme) mekanizmasındaki bozukluklarla ilişkilidir ve bu mutasyonlar yüksek tümör mutasyon yüküne (TMB) yol açar. POLE/POLD1 PV’leri, tek gen analizleri (ör. PCR veya Sanger dizileme) ile tespit edilebilir.POLE/POLD1 PV’lerini taşıyan KRR hastaları, muhtemelen hatalı düzeltme okuma işlevi sonucunda üretilen çok sayıda neoantijenin tetiklediği bağışıklık yanıtları nedeniyle daha iyi bir prognoza sahiptir. Benzer şekilde, bu hastalar immün kontrol noktası inhibitör tedavisine de iyi yanıt verir.TMB >> 10 ve POLE mutasyonu olan hastalar immünkontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilebilir.

MSI-H (Mikrosatellit İnstabilitesi-Yüksek) tümörlerde en yaygın görülen mutasyon, çerçeve kayması (frameshift)

sonucu oluşan delesyon mutasyonlarıdır. Buna karşın, POLE-mutant tümörlerde en sık rastlanan mutasyon tipi, anlamlı değişikliklere yol açan (missense) mutasyonlardır. dMMR/MSI-H veya POLE mutasyonları bulunan tümörler genellikle yüksek TMB sergiler. (47)MSI-H, genellikle 10–100 mutasyon/Mb aralığında sınırlı kalırken, POLE/POLD1 mutasyonları ile ilişkili TMB, 100 mutasyon/Mb'yi aşabilir. Bu durum, ultra-yüksek mutasyon yükü olarak adlandırılır ve MSS ile ilişkilidir.Hata onarım yeteneğinin kaybı ile replikasyon polimeraz düzeltme yeteneğinin kaybının bir araya gelmesi, tam replikasyon onarımında kusurlara yol açabilir ve bu durum, MSS ile ilişkili ultra-yüksek mutasyon yüküne neden olabilir.(48) Bununla birlikte, tüm POLE/POLD1 mutasyonları MSS ile ilişkili değildir. TheCancerGenome Atlas (TCGA), POLE mutasyonu ve MSI'yi moleküler sınıflandırmada iki önemli gösterge olarak kabul etmektedir ve birçok çalışma bu görüşleri doğrulamıştır. Endometriyal kanser üzerine yapılan bir çalışmada, POLE mutasyonu ve MSI, iki bağımsız gösterge olarak değerlendirilmiş ve sırasıyla ultra-yüksek mutasyon fenotipi ve güçlü mutasyon fenotipi olarak sınıflandırılmıştır(49). KRK ise, POLE-mutant tümörleri ve MSI tümörlerini güçlü mutasyon fenotipleri olarak sınıflandırmıştır.(49)

HER-2 Amplifikasyonu:HER2 veya ErBB2 amplifikasyonu, solid tümörlerde tanımlanan en erken terapötik belirteçlerden biridir. Özellikle KRAS/BRAF wildtip hastalarda olmak üzere, mKRK hastalarının yaklaşık %1,1–5,8'inde görülmektedir.(50-52). ErBB2 amplifikasyonu, HER2 reseptör tirozin kinazının aşırı ekspresyonuna yol açar. Bu reseptör, ErbB ailesine ait başka bir reseptörle dimerleşerek aktive olur ve sitoplazmik domain içerisindeki tirozin kalıntılarının transfosforilasyonuna neden olur. Bu durum, MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT yolları boyunca sinyal iletiminin

aşağı akışta devam etmesine yol açar.(53)mKRK'de, HER2 aşırı ekspresyonu sol taraflı primer tümör, daha sık görülen akciğer metastazları ve daha yüksek sayıda metastaz ile ilişkilidir.(50, 51) Bununla birlikte, genomik profillemeye çalışmaları, HER2 mutasyonlarının yüksek TMB'ne sahip veya daha sık MSI-H olma eğiliminde olduğunu bildirmiştir.(54, 55)Çeşitli klinik çalışmalar, ErBB2 amplifikasyonu veya HER2 aşırı ekspresyonunun, anti-HER2 tedavisi için prediktif bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur.(8, 56, 57)

NTRK ve diğer Gen Füzyonları:Nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) füzyonları, KRK'de nadir görülen ancak hedeflenebilir genetik mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, KRK vakalarının %1'inden daha azında tespit edilmektedir.(58)Kinaz gen füzyonları KRK'in yalnızca %0,9'unu oluşturmalarına rağmen, terapötik olarak hedeflenebilir bir grup olarak kabul edilmektedir. En sık tespit edilen füzyonlar NTRK füzyonları olup, diğer füzyonlar arasında BRAF, RET, FGFR (fibroblast büyüme faktörü reseptörü), ROS1 ve ALK yer almaktadır. Gen füzyonlarının daha yüksek insidansı, MSI-yüksek ve RAS/BRAF wild tip tümörlerde bulunmuştur.(59) Bu gen füzyonlarını taşıyan hastaların klinik özellikleri, BRAF mutasyonlarına sahip hastaları andırmaktadır; bu özellikler arasında ileri yaş, sağ taraflı primer tümör, daha yüksek lenfatik yayılım oranları ve daha düşük karaciğer metastazı oranları yer almaktadır.(60, 61)Mevcut kanıtlar, gen füzyonlarınınEGFR inhibitörlerine direnç gelişimini öngören negatif bir prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, gen füzyonlarını hedefleyen yeni stratejiler, bu hasta alt grubunun klinik sonuçlarını iyileştirmek için cazip bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. (60-62).Larotrectinib ve entrectinib, Faz I/II çalışmalarda, NTRK-füzyon pozitif mKRK'li hastalar arasında, önceki tedaviden bağımsız olarak yüksek ORR ve yanıt süresi göstermiştir. Repotrectinib, önceki TRK inhibitör

tedavisi olan hastalarda, TRK direnç mutasyonları dahil, etkili bir seçenektir, ancak bu yaklaşım için veriler sınırlıdır.(63)

KRAS G12C Mutasyonları:KRAS mutasyonlu mKRK'in tedavisi zorlu kabul edilmektedir, çünkü bu tümörler anti-EGFR tedavisine dirençlidir ve KRAS mutasyonlarına karşı seçici bir hedefe yönelik tedavi mKRK için henüz onaylanmamıştır. KRAS'ı hedeflemeye yönelik birçok girişim, guanozin-5'-trifosfata (GTP) olan yüksek afinitesi ve ilaçlar için uygun bağlanma ceplerinin bulunmaması nedeniyle başarısız olmuştur.(64) Bununla birlikte, KRAS(G12C) mutasyonunun, kovalent inhibitörlerin bağlanmasına uygun bir sistein kalıntısı içerdiği yakın zamanda keşfedilmiştir ve bu durum KRAS(G12C)-selektif inhibitörlerin geliştirilmesine yol açmıştır.(65) KRAS(G12C) mutasyonu tüm mKRK'lerinyalnızca yaklaşık %3'ünde bulunduğundan (66), mKRK'de KRAS(G12C) inhibisyonuna yönelik çalışmalar şuanda sınırlıdır.Mekanizmaların çeşitliliği, KRAS(G12C) inhibitörlerinin diğer hedefe yönelik tedavilerle birlikte kullanılmasını destekleyen güçlü bir gerekçe sunmaktadır. Özellikle, fosfataz Src homoloji bölgesi 2 içeren protein tirozin fosfataz 2 (SHP2), birçok reseptör tirozin kinazdan (RTK) RAS'a sinyal iletimini düzenleyen ortak bir düğüm olarak tanımlanmıştır. KRAS(G12C) ve SHP2'nin eş zamanlı inhibisyonu, RAS sinyalini baskılayarak hem in vitro hem de in vivo tümör yanıtı oluşturabilmektedir.(67)KRAS G12C mutasyonu oldukça kötü prognoza sahip olmakla birlikte, bu moleküler belirteç üzerinde geliştirilen yeni inhibitörler, anti-EGFR monoklonal antikoları ile kombinasyon halinde yüksek etkinlik göstermektedir.(68)

MET Amplifikasyon/aktivasyon ve MET İnhibitörleri: MET'in fosforilasyonu, tümör hücre büyümesini artırmak için PI3K/AKT ve RAS/RAF/MAPK yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır.(69) MET ve EGFR'nin çift blokajı,

anti-EGFR tedavisine bağlı MET kaynaklı direnç geliştiren KRK hastaları için yeni bir tedavi stratejisi sunabilir. Faz II bir klinik çalışma, anti-EGFR tedavisine sekonder direnç ve MET aşırı ekspresyonu olan 41 hastada tivantinib ve setuksimab kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmanın birinci aşamasında, %52.4'lük bir hastalık kontrol oranı ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, ikinci aşamada çalışma birincil sonlanım noktasına ulaşamamış ve beklenen beş hasta yerine yalnızca dört hasta objektif yanıt elde etmiştir. Bununla birlikte, sağkalım sonuçları yine de cesaret verici bulunmuş; medyan progresyonsuz sağkalım 2.6 ay, medyan genel sağkalım ise 9.2 ay olarak rapor edilmiştir.(70)Krizotinib, setuksimaba dirençli KRAS mutasyonlu mKRK hastalarında radyoterapiye duyarlılığı artırdığı kanıtlanmış bir diğer c-MET inhibitörüdür.(71)

ALK:Anaplastik lenfoma kinazı (ALK), proto-onkogen 1 ve reseptör tirozin kinaz (ROS), küçük hücreli dışı akciğerde yaygın sürücü genlerdir, ancak mKRK'de son derece nadir görülür ve insidansı $\leq$ %1'dir (72, 73). Preklinik çalışmalarda, krizotinib ve mitomisin C kombinasyonunun KRK'de sinerjik etkiler gösterdiği bulunmuştur (74) ve krizotinib üzerine bir dizi klinik çalışma halen devam etmektedir.

RET Füzyonları:RET hedefli inhibitör selpercatinib, aktivasyon RET füzyonları taşıyan solid tümörlü hastalar için FDA onayına sahiptir.RET füzyonlarının varlığı, IHC, FISH, PCR ve DNA veya RNA tabanlı yeni nesil dizileme (NGS) testleri dahil olmak üzere çeşitli tekniklerle araştırılabilir. Selpercatinibin etkinliği, RET füzyon geni içeren çeşitli solid tümörleri olan 45 hastayı içeren Libretto-001 çalışmasında(75)ele alınmıştır. Tüm kohortta, objektif yanıt oranı %44 ve yanıt süresi ortalama 24.5 aydı; ileri evre kolon kanseri olan on hastanın ikisinde kısmi yanıt vardı (%20) ve yanıt süresi ortalaması 9.4 ay olarak tespit edilmiştir.İleri evre

KRK'lerin yalnızca %0.2 ila %1.2'sinde RET füzyonu bulunmaktadır.

REFERANSLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama*. 2021;325(7):669-85.
3. Zhou H, Liu Z, Wang Y, Wen X, Amador EH, Yuan L, et al. Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):70.
4. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:2860-8.
5. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*. 2015;21(11):1350-6.
6. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature medicine*. 2017;23(6):703-13.
7. Zhang W-W, Li L, Li D, Liu J, Li X, Li W, et al. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *Human gene therapy*. 2018;29(2):160-79.
8. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal

- cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(4):518-30.
9. Wong AH, Ma B, Lui RN. New developments in targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15:17588359221148540.
 10. Baran B, Ozupek NM, Tetik NY, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterology research*. 2018;11(4):264.
 11. Nagao K, Koshino A, Sugimura-Nagata A, Nagano A, Komura M, Ueki A, et al. The complete loss of p53 expression uniquely predicts worse prognosis in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3252.
 12. Hassin O, Nataraj NB, Shreberk-Shaked M, Aylon Y, Yaeger R, Fontemaggi G, et al. Different hotspot p53 mutants exert distinct phenotypes and predict outcome of colorectal cancer patients. *Nature communications*. 2022;13(1):2800.
 13. Solomon H, Dinowitz N, Pateras IS, Cooks T, Shetzer Y, Molchadsky A, et al. Mutant p53 gain of function underlies high expression levels of colorectal cancer stem cells markers. *Oncogene*. 2018;37(12):1669-84.
 14. Michel M, Kaps L, Maderer A, Galle PR, Moehler M. The role of p53 dysfunction in colorectal cancer and its implication for therapy. *Cancers*. 2021;13(10):2296.
 15. Roskoski Jr R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacological research*. 2014;79:34-74.

16. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.
17. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1346-55.
18. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2018;25:431-8.
19. Dzunic M, Petkovic I, Cvetanovic A, Vrbic S, Pejicic I. Current and future targets and therapies in metastatic colorectal cancer. *J BUON*. 2019;24(5):1785-92.
20. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The lancet oncology*. 2010;11(8):753-62.
21. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-65.
22. Bertotti A, Papp E, Jones S, Adleff V, Anagnostou V, Lupo B, et al. The genomic landscape of response to EGFR

- blockade in colorectal cancer. *Nature*. 2015;526(7572):263-7.
23. Bardelli A, Corso S, Bertotti A, Hobor S, Valtorta E, Siravegna G, et al. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer. *Cancer discovery*. 2013;3(6):658-73.
 24. Huang F, Xu L-a, Khambata-Ford S. Correlation between gene expression of IGF-1R pathway markers and cetuximab benefit in metastatic colorectal cancer. *Clinical cancer research*. 2012;18(4):1156-66.
 25. Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on targeted therapy and immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cells*. 2024;13(3):245.
 26. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
 27. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017;317(23):2392-401.
 28. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(21):2240-7.
 29. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus

- cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(10):1065-75.
30. Chiron M, Bagley RG, Pollard J, Mankoo PK, Henry C, Vincent L, et al. Differential antitumor activity of aflibercept and bevacizumab in patient-derived xenograft models of colorectal cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2014;13(6):1636-44.
 31. Goede V, Coutelle O, Neuneier J, Reinacher-Schick A, Schnell R, Koslowsky T, et al. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy. *British journal of cancer*. 2010;103(9):1407-14.
 32. Rigamonti N, Kadioglu E, Keklikoglou I, Rmili CW, Leow CC, De Palma M. Role of angiopoietin-2 in adaptive tumor resistance to VEGF signaling blockade. *Cell reports*. 2014;8(3):696-706.
 33. Mitsuhashi A, Goto H, Saijo A, Trung VT, Aono Y, Ogino H, et al. Fibrocyte-like cells mediate acquired resistance to anti-angiogenic therapy with bevacizumab. *Nature communications*. 2015;6(1):8792.
 34. Goto H, Nishioka Y. Fibrocytes: a novel stromal cells to regulate resistance to anti-angiogenic therapy and cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):98.
 35. Jahangiri A, De Lay M, Miller LM, Carbonell WS, Hu Y-L, Lu K, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic

- therapy resistance. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(7):1773-83.
36. Mao C, Yang Z, Hu X, Chen Q, Tang J. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology*. 2012;23(6):1518-25.
 37. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *Jama*. 2009;302(6):649-58.
 38. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(17):1596-606.
 39. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(19):1308-24.
 40. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(7):1254-61.
 41. Tabernero J, Geel RV, Guren TK, Yaeger RD, Spreafico A, Faris JE, et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
 42. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010;7(3):153-62.

43. Yuan J, Li J, Gao C, Jiang C, Xiang Z, Wu J. Immunotherapies catering to the unmet medical need of cold colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1022190.
44. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(6):361-75.
45. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. *Computational and structural biotechnology journal*. 2019;17:661-74.
46. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. *Bulletin du cancer*. 2017;104(1):42-51.
47. Hwang HS, Kim D, Choi J. Distinct mutational profile and immune microenvironment in microsatellite-unstable and POLE-mutated tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(10):e002797.
48. Chung J, Maruvka YE, Sudhaman S, Kelly J, Haradhvala NJ, Bianchi V, et al. DNA polymerase and mismatch repair exert distinct microsatellite instability signatures in normal and malignant human cells. *Cancer discovery*. 2021;11(5):1176-91.
49. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022;41(1).
50. Seo AN, Kwak Y, Kim D-W, Kang S-B, Choe G, Kim WH, et al. HER2 status in colorectal cancer: its clinical

significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. PloS one. 2014;9(5):e98528.

51. Nam SK, Yun S, Koh J, Kwak Y, Seo AN, Park KU, et al. BRAF, PIK3CA, and HER2 oncogenic alterations according to KRAS mutation status in advanced colorectal cancers with distant metastasis. PloS one. 2016;11(3):e0151865.
52. Ross JS, Fakih M, Ali SM, Elvin JA, Schrock AB, Suh J, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. Cancer. 2018;124(7):1358-73.
53. Guarini C, Grassi T, Pezzicoli G, Porta C. Beyond RAS and BRAF: HER2, a new actionable oncotarget in advanced colorectal cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(13):6813.
54. Loree JM, Bailey AM, Johnson AM, Yu Y, Wu W, Bristow CA, et al. Molecular landscape of ERBB2/ERBB3 mutated colorectal cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(12):1409-17.
55. Kloth M, Ruessler V, Engel C, Koenig K, Peifer M, Mariotti E, et al. Activating ERBB2/HER2 mutations indicate susceptibility to pan-HER inhibitors in Lynch and Lynch-like colorectal cancer. Gut. 2016;65(8):1296-305.
56. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept,

- multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):738-46.
57. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, Masuishi T, Kawakami H, Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from a phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-CRC01). *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
58. Wang H, Li ZW, Ou Q, Wu X, Nagasaka M, Shao Y, et al. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability. *Cancer Medicine*. 2022;11(13):2541-9.
59. Cocco E, Benhamida J, Middha S, Zehir A, Mullaney K, Shia J, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated MLH1 promoter and wild-type BRAF/KRAS are enriched for targetable kinase fusions. *Cancer research*. 2019;79(6):1047-53.
60. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(12):dix089.
61. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock A, Lee J, Morano F, Fucà G, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Annals of Oncology*. 2018;29(6):1394-401.
62. Cremolini C, Morano F, Moretto R, Berenato R, Tamborini E, Perrone F, et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR

- monoclonal antibodies: the PRESSING case-control study. *Annals of Oncology*. 2017;28(12):3009-14.
63. Ratti M, Grizzi G, Passalacqua R, Lampis A, Cereatti F, Grassia R, et al. NTRK fusions in colorectal cancer: Clinical meaning and future perspective. Expert opinion on therapeutic targets. 2021;25(8):677-83.
64. McCormick F. KRAS as a therapeutic target. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(8):1797-801.
65. Janes MR, Zhang J, Li L-S, Hansen R, Peters U, Guo X, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell*. 2018;172(3):578-89. e17.
66. Consortium APG, Consortium APG, André F, Arnedos M, Baras AS, Baselga J, et al. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. *Cancer discovery*. 2017;7(8):818-31.
67. Ryan MB, Fece de la Cruz F, Phat S, Myers DT, Wong E, Shahzade HA, et al. Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRASG12C inhibition. *Clinical cancer research*. 2020;26(7):1633-43.
68. Ros J, Vaghi C, Baraibar I, Saoudi González N, Rodríguez-Castells M, García A, et al. Targeting KRAS G12C Mutation in Colorectal Cancer, a review: new arrows in the Quiver. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3304.
69. Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Annals of Oncology*. 2020;31(1):30-40.
70. Eng C, Bessudo A, Hart LL, Severtsev A, Gladkov O, Müller L, et al. A randomized, placebo-controlled, phase

- 1/2 study of tivantinib (ARQ 197) in combination with irinotecan and cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS who have received first-line systemic therapy. *International journal of cancer*. 2016;139(1):177-86.
71. Cuneo KC, Mehta RK, Kurapati H, Thomas DG, Lawrence TS, Nyati MK. Enhancing the radiation response in KRAS mutant colorectal cancers using the c-Met inhibitor crizotinib. *Translational Oncology*. 2019;12(2):209-16.
72. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M, et al. Focus on ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): crizotinib, resistance mechanisms and the newer generation of targeted therapies. *Cancers*. 2020;12(11):3293.
73. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):271-82.
74. Lev A, Deihimi S, Shagisultanova E, Xiu J, Lulla AR, Dicker DT, et al. Preclinical rationale for combination of crizotinib with mitomycin C for the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer biology & therapy*. 2017;18(9):694-704.
75. Raez L, Kang H, Ohe Y, Khanal M, Han Y, Szymczak S, et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment in patients with RET-driven cancers in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *ESMO open*. 2024;9(5):103444.

TIBBİ ONKOLOJİ KONULARI

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com