T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Şeniz TUTUM

Ankara

2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Şeniz TUTUM

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

Ankara

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Osman Ersoy'a, Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez danışmanım ve sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER, Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a ve Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan arkadaşım Dr. M. Nezir RAMAZANOĞLU'na,

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım şu an uzman olmuş ve halen çalışmakta olan asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer klinik çalışanlarına,

Her konuda bana yol gösteren, her zaman ve her koşulda desteklerini hissettiğim, beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan canım annem, babam ve kardeşime,

Her zaman yanımda olan, bir an dahi olsun desteğini esirgemeyen eşime ve canım kızıma,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şeniz TUTUM

Ankara, 2019

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser sık görülen ve mortalitesi yüksek olan bir kanser çeşididir. Son zamanlarda kanser tedavilerindeki gelişmelerle beraber hedefe yönelik tedavilerin kullanımı birçok kanserde olduğu gibi metastatik kolorektal kanser tedavisi içinde yeni bir umut olmuştur. Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasıyla, hastalığın seyri, mortalitesi ve morbiditesi üzerine etkilerini izleme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavilerin genel sağkalıma, progresyonsuz sağkalıma etkileri ve hasta tümör özelliklerine göre etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2010 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve kolorektal kanser tanısı almış, 18 yaşından büyük, metastatik hastalık olarak değerlendirilen, en az bir kür hedefe yönelik tedavi almış ve hastanemizde takipleri olan hastalar dahil edildi. Hastaların Medikal Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik ve klinik ve patolojik bilgileri ile beraber hedefe yönelik tedavileri SPSS veritabanına yüklenerek analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 110 hasta dahil edildi. Hastaların 67'si (%60,9) erkek, 43'ü (%39,1) kadındı. Tümör lokalizasyonu 30 hastada (%27,3) sağ kolonda, 47 hastada (%42,7) sol kolonda, 30 hastada (%27,3) rektumda iken 3 (%2,7) hastanın primer tümör lokalizasyonu belirtilmemişti. Tanı anında metastatik hastalık (evre 4) olarak değerlendirilen 63 hasta vardı. Çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım süresi 40 ay olarak bulundu. Hedefe yönelik tedaviler arasında Anti-EGFR alan hastaların GS'ına ulaşılamamış, Anti-VEGF alan hastaların genel sağkalımı ise 28 ay idi (p=0,131).

Metastatik hastalık 1. Basamakta hedefe yönelik tedavi alan 78 hasta sadece kemoterapi alan 32 hasta vardı. Bu hastaların PFS'leri sırasıyla 12 ve 9 aydı. Hedefe yönelik tedavi alan hastaların ortanca PFS'si istatistiksel anlamlılığa yakın şekilde daha yüksek idi (p=0,079). Birinci basamak hedefe yönelik tedavide anti-EGFR alan 24 hasta ile anti-VEGF alan 48 hastanın ortanca PFS'leri sırası ile 13 ay ve 9 ay olarak bulundu (p=0,068). İkinci basamak tedavide anti-VEGF alan 30 hastanın PFS'si 7 ay, anti-EGFR alan 26 hastanın PFS'si de 7 ay olarak saptandı (p=0,283).

Sonuç: Bu çalışmamızda genel sağkalım 40 ay bulunmuştur. Hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle ortanca genel sağkalımların arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada hedefe yönelik tedavi ile başlanan hastaların ortanca PFS değeri 3 ay daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolon Kanseri, Rektum Kanseri, Kemoterapi, İmmünoterapi, Metastaz, Hedefe yönelik tedavi

ABSTRACT

Aim: Colorectal cancer is one of the most frequent cancer type which has high mortality rate. Recently, with the improvement of cancer treatment, using targeted therapy give hope to metastatic colorectal cancer like as many other cancer types. With the use of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer, the need to observe the effects of the disease on prognosis, mortality and morbidity has emerged. In this study, the aim is investigating effectiveness of targeted therapy to patients with metastatic colorectal cancer in cases of survival effect, progression free survival and caracteristics of tumors.

Materials and Methods: In this study, patients which applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology and gave colorectal cancer diagnosis between January 2010 and December 2018, older than eighteen years, evaluated as metastatic disease and took targeted therapy cure at least once. Patients files at Department of Medical Oncology archieve were uploaded to SPSS database retrospectively with information of demographical, clinical and patological with targeted therapy.

Results: One hundred ten patients were included into the study. 67 (60.9%) of the patients were male and 43 (39.1%) were female. Tumor was located at right colon for 30 patient (27.3%), at left colon for 47 patient (42.7%), at rectum for 30 patient (27.3%) while for 3 patient (2.7%) tumor location was not specified. There were 63 patients diagnosed as metastatic disease (stage 4) at the time of diagnosis. Overall survival duration was measured as 40 months for patients who joined the study. Among targeted therapies, overall survival duration was measured as 28 month for patients who gave anti-VEGF while there is no survival time data for patients who gave anti-EGFR. There were 78 patients treated by targeted therapy at metastatic disease first step and there were 32 patients treated only by chemotheraphy. These patients has been progression free survival 12 and 9 months, respectively. Higher median value of PFS is more logical in terms of statistics for

patients who took anti-EGFR at targeted therapy (p= 0.079). At first step targeted therapy, ortanca PFS values for 24 patients who receiving anti- EGFR was found 13 months while 48 patients who receiving anti-VEGF was found 9 months (p=0,068). At second step treatment, PFS estimated 7 months for 30 patients who receiving anti-VEGF and PFS estimated as 7 months for 26 patients who receiving anti-EGFR (p=0,283).

Conclusion: In this study, overall survival time has been found as 40 months. With using targeted therapy, it has been investigated that average overall survival time was increased. In this study, patients who were treated by targeted therapies of median value of PFS was found 3 months higher than others.

Key Words: Colon Cancer, Rectal Cancer, Chemotherapy, Immunotherapy, Metastasis, Targeted therapy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……..... i

ÖZET …….....
ii

ABSTRACT ……...……...
iv

İÇİNDEKİLER ……...
vi

KISALTMALAR …… viii

TABLOLAR DİZİNİ ……...
x

ŞEKİLLER DİZİNİ …….....
xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……
1

2. GENEL BİLGİLER …….....
3

2.1. Kolon Anatomisi ……
3

2.2. Kolon Histolojisi ……
5

2.3. Kolon Fizyolojisi
……...5

2.4. Kolorektal Kanser ……. 6

2.4.1. Epidemiyoloji …….. 6

2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri ……...
7

2.4.3. Patogenez .....
10

2.4.4. Klinik .....
12

2.4.5. Tanı .....
12

2.4.6. Evreleme .....
13

2.4.7. Tedavi .....
15

2.4.7.1. Evre 1 kolon kanseri tedavisi .....
17

2.4.7.2. Evre 2 kolon kanseri tedavisi .....
17

2.4.7.3. Evre 3 kolon kanseri tedavisi .....
18

2.4.7.4. Metastatik kolon kanseri tedavisi .....
19

2.4.8. Prognostik faktörler ……..
20

2.5. Monoklonal antikorlar ve etki mekanizmaları …… 21

2.5.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ……...
21

2.5.1.1.Bevacizumab …… 22

2.5.1.2. Ziv-Aflibercept ……... 24

2.5.1.3. Ramucirumab …….. 24

2.5.2. Epidermal büyüme faktörü reseptörü …….
24

2.5.2.1. Setuximab ……
25

2.5.2.2. Panitumumab ……...
27
2.5.3. Regorafenib ……... 27
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....
28
3.1. Hastalar ve Yöntem .....
28
3.2. Çalışma Tasarımı ……
29
3.3. İstatiksel Analiz ……..
29
4. BULGULAR …… 31
5. TARTIŞMA ……...
56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ……...
62 7. KAYNAKLAR
…….. 63
8. EKLER …..……... 77
9.ÖZGEÇMİŞ ……....
78

KISALTMALAR

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CEA : Karsinoembriyojenik antijen

DM : Diabetes Mellitus

ECOG : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

EGFR : Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

ESMO : European Society for Medical Oncology

FAP : Familial Adenomatous Polyposis

FDA : Food and Drug Administration

FLOX : Oksaliplatin, fluorourasil ve lökovorin

FOLFIRI : İrinotekan, fluorourasil ve lökovorin

FOLFOX4 : Oksaliplatin, fluorourasil ve lökovorin

FOLFOXIRI : 5-FU / oksaliplatin / irinotekan

FU/LV : Fluorourasil/lökovorin

GS : Genel sağkalım

IFL : İrinotekan, fluorourasil ve lökovorin

HNPCC : Herediter polipozis olmayan Kolorektal Kanser

IV : İntravenöz

IDEA : International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy

KRAS : Kirsten rat sarcoma

KRK : Kolorektal Kanser

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSI : Mikrosatellit instabilite

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PCCE : PİLLCAM Kolon Kapsül Endoskopi

PFS : Progresyonsuz sağkalım

RT : Radyoterapi

TNM : Tümör, Nod, Metastaz

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

5-FU : 5-Fluorourasil

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ailevi Kolorektal Kanser Sınıflaması …… 7

Tablo 2.2. Kolitli hastalarda kolorektal kanser riskini arttıran risk faktörleri 9

Tablo 2.3. Kolorektal kanser evrelemesi (American Joint Committee on Cancer 8) ..15

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri …...……... 32

Tablo 4.2. RAS wild tipine göre, tümör lokalizasyonu ve anti-EGFR/anti-VEGF almasına göre genel sağkalım karşılaştırılması ……. 38

Tablo 4.3. Birinci basamak tedavide cinsiyete göre anti-EGFR ve anti VEGF

ajanlarının progresyonsuz sağkalım süresine göre karşılaştırılması ……... 50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Karsinogenezis aşamaları 11

Şekil 4.1. Cinsiyete göre K-RAS mutasyon sayıları …….. 32

Şekil 4.2. Metastaz lokalizasyonları …….. 33

Şekil 4.3. Metastatik hastalık 1. Basamak hedefe yönelik tedavi protokolleri …….. 34

Şekil 4.4. Metastatik hastalık 2. Basamak hedefe yönelik tedavi protokolleri …….. 35

Şekil 4.5. Genel sağkalım grafiği …….. 36

Şekil 4.6. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği ……..... 36

Şekil 4.7. Mutasyon durumuna göre genel sağkalım grafiği ……. 37

Şekil 4.8. Mutasyon durumuna ve tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği……. 38

Şekil 4.9. Metastatik hastalık 1. Basamak kemoterapi progresyonsuz sağ kalım grafiği……. 39

Şekil 4.10. Hedefe yönelik tedavi alan ve sadece kemoterapi alan hastaların genel sağkalım grafisi …….. 40

Şekil 4.11. Hedefe yönelik tedavi alan ve sadece kemoterapi alan hastaların

progresyonsuz sağkalım grafiği ..…….. 41

Şekil 4.12. Birinci basamak tedavide anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 42

Şekil 4.13. Sağ kolon anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 43

Şekil 4.14. Sol kolon anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 43

Şekil 4.15. Sağ-sol kolon anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 44

Şekil 4.16. Hedefe yönelik tedavi alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ... 45

Şekil 4.17. Wild tip hastaların anti-EGFR ve anti-VEGF tedavileri almasına göre genel sağkalım grafiği…… 46

Şekil 4.18. Wild tip hastaların anti-EGFR ve anti-VEGF tedavileri almasına göre progresyonsuz sağkalım grafiği……. 46

Şekil 4.19. Mutasyon durumu tümör lokalizasyonu ve anti-EGFR anti-VEGF almasına göre hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği …….. 47

Şekil 4.20. Tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği …… 48

Şekil 4.21. Mutasyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 48

Şekil 4.22. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım grafiği ……... 49

Şekil 4.23. Cinsiyete ve anti-EGFR/anti-VEGF ajanlarını almasına göre hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 50

Şekil 4.24. İkinci basamak progresyonsuz sağ kalım grafiği ……. 51

Şekil 4.25. Hedefe yönelik tedavi alan ve sadece kemoterapi alan hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği …… 52

Şekil 4.26. İkinci basamak tedavide anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 53

Şekil 4.27. İkinci basamak hedefe yönelik farklı ajan alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……..... 54

Şekil 4.28. Tümör lokalizasyonuna göre anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği ……. 55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünyada üçüncü sıklıkta görülen malignitedir ve kanserle ilişkili mortalitenin ikinci en sık nedenidir (1). 2018'de 1.800.000 dan fazla yeni kolorektal kanser vakası ve 881.000 kolorektal kansere bağlı ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir (2).

Kolon kanserinin üçte biri sağ kolonda üçte ikisi sol kolonda görülür (3). Sağ kolon kanseri kadınlarda, sol kolon kanseri erkeklerde daha sıktır. Sağ kolon kanseri özellikle demir eksikliği anemisi, metastatik evre ve ileri yaş ile ilişkilidir (4). Sağ kolon kanserinin ilerlemiş tümör evresi, artan tümör boyutu, kötü diferansiye tümör ve farklı moleküler biyolojik tümör paterni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-7).

Kolorektal kanserde risk faktörleri genel olarak değiştirilemeyen ve çevresel faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Yaş, adenomatöz poliplere sahip olmak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, aile hikâyesi ve MLH1, MSH2 gibi kolorektal kanserle ilişkili olduğu bilinen gen taşıyıcılığı değiştirilemeyen risk faktörleridir. Çevresel risk faktörleri beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivite, obezite, sigara içiciliği ve alkol tüketimidir (5).

Kolorektal kanserlerin %90'ından fazlasını kolorektal mukozanın epitelyal hücrelerinden köken alan adenokanserler oluşturmaktadır. Diğer nadir tipler arasında nöroendokrin, skuamöz hücreli, adenoskuamöz ve andiferansiye karsinomlar bulunmaktadır (6).

Klinik olarak hastalar tanı anından itibaren TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evrelemesine göre sınıflandırılmaktadır. TNM evrelendirmesinde hastalar; tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumuna göre evrelendirilmektedir. Kolorektal kanserde sağkalım büyük oranda tanı anındaki hastalığın evresine bağlıdır. Beş yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %90 civarında iken uzak metastaza sahip hastalarda %10 civarına düşmektedir (7). Kolorektal kanser; şüpheli belirtiler ve semptomlar sonucu yapılan kolonoskopide

%80 oranında, asemptomatik olup rutin taramada %11 oranında, acile akut karın kliniği ile gelip insidental olarak %7 oranında saptanmaktadır (8).

Kolorektal kanserde tedavi hastalığın evresine göre cerrahi, radyoterapi, sistemik kemoterapi ve girişimsel radyolojik tedavi modalitelerinden oluşmaktadır. Son 10 yılda, diagnostik tekniklerin gelişiminin artması, uygun cerrahi, adjuvan ve palyatif tedaviler kolorektal kanser mortalite oranını %20'den fazla azaltmıştır (9).

Kanser hücrelerinde yüksek miktarda ve doku spesifik olarak üretilen reseptörler ile büyüme faktörlerini hedef alan monoklonal antikorlar klinik uygulamalara en fazla aktarılan ve onaylanan tedavilerdir. Metastatik kolorektal kanser hastalarında hedefe yönelik tedavilerin kullanımıyla beraber hastaların genel sağkalım 30 ayların üzerine çıkmıştır (10).

Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavilerin genel sağkalıma, progresyonsuz sağkalıma etkileri ve hasta tümör özelliklerine göre etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonuçları ile metastatik kolorektal kanser hastalarında klinik ve tedavi yöntemlerinin sonuçlarının karşılaştırılmasıyla hedefe yönelik tedavilerin biribirine üstünlüklerinin gösterilmesi ve hastalara uygulanan tedavi protokollerinin seçiminde katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kolon Anatomisi

İleum'un distalinden başlayıp rektuma kadar devam eden yaklaşık 1.5-2 metre boyutundaki sindirim kanalıdır. Kolon; ince barsağı çevreler. Temel görevi su, mineral ve bazı vitaminlerin absorbsiyonudur. Kolonun retroperitoneal kısımları: çıkan kolon, inen kolon, hepatik ve splenik flexura arka yüzleridir; intraperitoneal kısımları ise transvers kolon çekum ve sigmoid kolondur. Kolonun longitudinal kasları belirli yerlerde yoğunlaşarak taenia coli'yi oluştururlar. Taenia coli, haustra coli denilen keseleri oluşturur. Kolonun bölümleri:

Çekum: Kolonun en geniş ve ilk bölümüdür. Sağ fossa iliaka'da bulunur. Yaklaşık 6 cm uzunluğunda ve 7.5 cm genişliğindedir. Genellikle çekumun tamamı peritonla örtülüdür. Kör bir kese şeklindedir. Kolon ascendens ile devam eder. İleumun çekumla birleştiği yerin yaklaşık 2 cm aşağısında, çekum medial duvarından appendix vermiformis çıkar. Tenia coliler appendix vermiformis'in tabanından başlar. Çekum arteria ileocolica'dan beslenir. Appendix vermiformis arteria appendicularis ve arteria ileocolica'dan beslenir. Venleri ise vena ileocolica vena mesenterica superior'a boşalır. Lenf drenajı nodi lymphatici appendiculares sonrasında nodi lymphatici ileocolici buradan da nodi lympahatici mesenteric superior'a açılır. Sinirleri ise ganglion coeliacum ve ganglion mesenterica superior'dan gelir.

Kolon ascendens: Yaklaşık 15 cm uzunluğunda çekumdan daha dar kolonun bölümüdür. Yukarıya doğru karaciğerin sağ lobunun altından sola ve öne doğru kıvrılarak (flexura coli dextra) kolon transversum olarak devam eder. Arka yüzü hariç her tarafı peritonla kaplıdır (sekonder retroperitoneal). Arteria ileocolica ve arteria colica dextradan beslenir. Vena ileocolica ve vena colica dextra oradan da vena mesenterica superiora dökülürler. Lenfatikleri ise nodi lymphatici colici dextri buradan da nodi lymphatici mesenterici superiordur. Sinirleri ganglion coeliacum ve ganglion mesentericum superior tarafından innerve edilir.

Kolon transversum: Yaklaşık 50 cm olup kolonun en uzun bölümüdür. Flexura coli dexra'dan başlar ve dalağın ön-alt ucu altından arkaya ve aşağı dönerek flexura coli sinistra'yı yapar. İntraperitonealdir. Kolonun en hareketli bölümüdür. Başlıca arteria mesenterica superiorun arteria colica media'dan beslenir. Ayrıca arteria colica dextra ve arteria colica sinistradan da beslenir. Venleri ise vena colica dextra, sinistra ve media'dır. Lenf drenajı nodi lymphatici colici medii'dir. Sinirleri plexus mesentericus superior ve inferior'dur.

Kolon descendens: Yaklaşık 25 cm boyutunda olup flexura coli sinistra'dan başlar. Sekonder retroperitonealdir. Arteria colica sinistra ve arteria sigmoidea'dan beslenir. Venöz dolaşımı vena colica sinistra ve vena sigmoidea'ya buradan da vena mesenterica inferior'a dökülür. Lenf drenajı nodi lymphatici colici sinistri'dir. Plexus mesentericus inferior'dan innerve olur.

Kolon sigmoideum: Pelvik kolon olarak da adlandırılan yaklaşık 40 cm uzunluğundaki kolon bölümüdür. Pelvise yerleşmiştir. İntraperitonealdir. Erkeklerde mesane ile rektum arasında kadınlarda uterus ve mesanenin üzerindedir. Taenia coli'ler rektosigmoid bileşkeye yakın sigmoid kolonda sonlanır. Arteria mesenterica inferior'un dalı arteria sigmoidea'dan beslenir. Veni Vena sigmoidea'dır. Lenfatiği nodi lymphatici sigmoidei buradan da nodi lymphatici mesenterici inferior'a dökülür. Plexus mesenterica inferior'dan innerve olur.

Rektum: 3. Sakral vertebradan başlayıp koksiks'in 3-4 cm aşağısında sonlanıp 12 cm uzunluğundadır. Rektumun sadece 2/3'ü peritonla kaplıdır. Haustra coli, appendices omentalis ve mezenter rektumda yoktur. Ön yüzündeki komşulukları; erkeklerde mesane, glandula vesiculosa, excavatio rectovesicalis, duktus deferens, üreterlerin son kısmı ve prostat, kadınlarda ise uterus, vagina, excavatio rectouterina ile komşudur. Arterleri arteria rectalis superior ve medialis'dir. Venleri vena rectais superior ve inferior'dur. Lenfatik drenajı nodi lymphatici rectais superior, nodi lymphatici sigmoidei, nodi lymphatici mesenterici inferior, nodi iliaci interni ve nodi lymphatici preaortici'dir. Sinirleri plexsus rectalis superior, media ve inferior'dur.

Canalis analis: Ampulla recti'den sonra anüse kadar uzanan yaklaşık 4 cm uzunluğundaki sindirim kanalıdır. Canalis analis 'in tümünü musculus sphincter ani externus ve internus sarar. Bu kaslar canalis analis'i sürekli kapalı tutar. Besleyen arteri arteria rectalis inferior'un dallarıdır. Vena rectais superior ve inferior'a drene

olur. Lenfatikleri nodi lymphatici iliaci interni ve nodi lymphatici inguinalis superficialis'tir. Sinirleri plexsus rectalis superior, media ve inferior'dur (11).

2.2.Kolon Histolojisi

Kolon 4 tabakadan oluşur: Tunica mukoza, tunica submukoza, tunica muscularis ve tunica serosa.

Tunica mukoza: Mukoza yüzey epiteli, kripta, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. Çok sayıda goblet ve absorbtif hücre, az sayıda enteroendokrin hücre bulunmaktadır. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur. Lamina propria; fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuar hücreleri içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümünde bulunur ve çoğunlukla submukozanın içine dek uzanır. Muskularis mukoza; longutidinal ve sirküler düz kaslardan oluşur.

Tunica submukoza: Lamina propria'ya benzeyen, gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Meissner pleksusu bu tabakadadır. İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakası bulunur. Bu kas tabakaların arasında miyenterik (Auerbach) pleksus vardır.

Tunica seroza: Tek sıralı yassılaşmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan oluşur. Kan damarları ve lenfatikleri içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tamamını örter. İnen kolon ve çıkan kolon peritonun arkasında kalır (12).

2.2.Kolon Fizyolojisi

Kolonun, kimustan su ve elektrolit absorbsiyonu ve fekal depolama görevi vardır. Kolon, ileumdan gelen 1000-1500 mL kimusu, 100-200 mL'ye düşürür. Kolon lümeninde, sindirilmemiş karbonhidratları ve kısa zincirli yağ asitlerini fermente eden yoğun bir bakteriyel kolonizasyon mevcuttur. Kolondaki geçiş çoğu kişide bir günden fazla zaman almaktadır. Proksimal kolon sıvıları karıştırma ve absorbsiyonu sağlarken, distal kolon feçesin depolanmasını sağlar (13).

2.4. Kolorektal Kanser

2.4.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK) dünyada üçüncü sıklıkta görülen malignitedir ve kanserle ilişkili mortalitenin ikinci en sık nedenidir (1). 2018'de 1.800.000'den fazla yeni kolorektal kanser vakası ve 881.000 kolorektal kansere bağlı ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir (2). Etnik köken, cinsiyet, diyet/çevre ve sosyoekonomik statü dahil olmak üzere kolorektal kanser riskini birçok faktör etkilemektedir. Kolorektal kanser insidansı yaşla birlikte artmaktadır (17,18). Sporadik kolorektal kanserli hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerinde tanı almaktadır. Rektum kanserlerinin %75'i, kolon kanserlerinin %80'i 60 yaş ve üzerinde tanı almaktadır (14). Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha fazladır (15). Erkek ve kadınlarda en yüksek kolorektal kanser insidansı Japonya'dadır. Diğer yüksek oranlar ise Avrupa, Okyanusya ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. En düşük insidans ise Afrika, bazı Asya ülkeleri, Latin Amerika ve Karayiplerde görülmektedir (16).

Kolorektal kanserli hastalarda genel sağkalımın; yaşam alışkanlıklarındaki değişiklikler, kanser tarama testlerinin kullanımının artması ve tedavideki gelişmeler nedeniyle artması beklenmektedir (17).

Kolon kanserinin üçte biri sağ kolonda üçte ikisi sol kolonda görülmektedir (3). Sağ kolon kanserleri özellikle demir eksikliği anemisi, metastatik evre ve ileri yaş ile ilişkilidir (4). Sağ kolon kanserlerinin kötü diferansiasyon ve farklı moleküler biyolojik tümör paternleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-7).

2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Genetik: Kolorektal kanser hastaların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü vardır ve bu da genetik faktörlerin kolorektal kanser etyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (23,24).

Kalıtsal kanserler kolorektal kanserlerin %5'ini oluşturur. Bu kanserler mutasyona uğramış alleldeki nokta mutasyonu tümör hücresini ve daha sonra karsinomun ortaya çıkmasını tetikler. Kalıtsal kanserleri sınıflandırması polipozis ve polipozis olmayanlar olarak ayrılmıştır. Bu kalıtsal kanserlerin sınıflandırılması Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Ailevi Kolorektal Kanser Sınıflaması

APC gen mutasyonları
FAP
Attenuated APC
Turcot sendromu
MMR gen mutasyonları
Herediter Nonpolipozis Kolorektal kanser
Muir-Torre sendromu
Turcot sendromu
Hamartamöz polip sendromu
Peutz- Jeghers sendromu
Juvenil polipozis
Cowden sendromu
Bannayan- Ruvalcaba-Riley sendromu
Mix polipozis
Diğer ailesel nedenler

Polipozis formu, kolonda çoklu malign poliplerin oluşması ile karakterize ailesel adenomatöz polipozisi içerir. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) APC (adenamatöz polipozis koli) genindeki mutasyonun yol açtığı otozomal dominant geçişli sendromdur. APC genleri 5q21 kromozom bölgesinde bulunur. Kliniğinde; mide ve ampullada polip, desmoid tümör, osteoma, anormal diş yapısı ve anormal retina pigmentasyonu ve tiroid kanserleri ve beyin tümörleri görülebilir. Mutasyona uğramış APC tümör süpresör genine sahip olanlarda kanser genç yaşlarda oluşmaya başlar ve total kolektomi yapılmazsa kolon kanseri gelişmesi kaçınılmazdır. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) Turcot Sendromu ve Gardner Sendromu ile ilişkilidir. Diğer polipozis sendromları, MUTYH ile ilişkili polipozis, Peutz-Jeghers Sendromu, Jüvenil Polipozis Sendromu'dur (18).

Polipozis olmayan kolorektal kanser DNA onarım mekanizmasındaki mutasyonlardan kaynaklanır. Herediter polipozis olmayan kolorektal kanser MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 ve PMS2 gibi DNA onarım proteinlerini kodlayan allelerden birinde kalıtsal mutasyonun neden olduğu Lynch Sendromu'dur. Lynch Sendromu kolorektal kanser vakalarının %2-3'ünü oluşturur ve polipozis olmayan kolorektal kanser grubunda en sık görülen sendromdur (26-28). Özellikleri polip sayısının 100'den az olması ve daha çok sağ veya proksimal kolonda yerleşmesidir. Lynch sendromlu hastalarda erken başlangıçlı KRK ve endometriyum kanseri riskinin yanı sıra, mide, over, üreter, renal pelvis, ince bağırsak, safra kanalı, beyin ve cilt kanseri dahil olmak üzere diğer kanserlerin riskleri de artmıştır (19). Lynch sendromunda kolorektal kanser gelişim riski %80, endometrial kanser gelişim riski %40 iken, diğer bütün tümörlerin görülme riski %10'dan azdır (20). Lynch Sendromu'nun Bethesda ve Amsterdam kriterleri gibi klinikopatolojik ölçütleri mevcuttur (21).

Diyet: Kolorektal kanserin gelişmesinde diyetin önemli rolü vardır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, çeşitli besinlerin tüketimini kolorektal kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kalsiyum, lif, meyve ve tahıl tüketiminin KRK riskini azalttığı; kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin ise KRK riskini arttırdığı saptanmıştır (22). Mekanizma tam bilinmemekle beraber kırmızı et tüketiminin barsakta hem gruplarına ayrışması sonrası hemin endojen katalitik yolla karsinojenik N-nitroso bileşikleri ve lipoperoksidasyon ile sitototoksik genotoksik aldehitlerin oluşumu ile karsinom riskini arttırdığı düşünülmektedir (23).

Obezite: Sedanter yaşam tarzı ile ilişkili obezite KRK gelişimi için önemli bir faktörüdür. Bu risk viseral adipoz dokunun artmış seviyeleriyle KRK gelişimini hızlandırabilen proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasına bağlıdır (24).

Sigara ve alkol: Sigara ve alkol tüketimi KRK olasılığını arttırmaktadır. Alkolun metabolizması ile oluşan asetaldehit karsinojenik etkisiyle KRK gelişme riskini arttırmaktadır (25). Sigara yüksek oranda nikotin içeriği nedeniyle KRK riskini %10.8'e kadar arttırabilir, nikotin metabolitleri kolayca barsağa ulaşabilir ve polip oluşturabilirler (35,36).

İnflamatuar barsak hastalığı: İnflamatuar barsak hastalığı KRK'e yol açan önemli bir risk faktörüdür. FAP ve HNPCC ardından kolorektal kanser için en yüksek üçüncü risk faktörüdür (26). Bir meta-analizde ülseratif kolitli hastalarda KRK gelişme riski; hastalık süresince ilk 10 yıl için %2, 20 yıl için %8, 30 yıl için %18 olarak bildirmiştir (27). Kolitli hastalarda KRK gelişmesinde yüksek risk faktörleri arasında; kolit başlangıç yaşı, hastalığın derecesi, hastalığın süresi, hastalığın şiddeti, inflamatuar komplikasyonlar, primer sklerozan kolanjit ve aile öyküsü yer almakta olup Tablo 2.2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir (28).

Tablo 2.2. ,Kolitli hastalarda kolorektal kanser riskini arttıran risk faktörleri

Başlangıç yaşı
Küçük yaşta İBS tanısı alanlar (≤15)
Hastalık derecesi
Crohn hastalığı: Kolonik mukozanın >%30-50'sinin dahil olması
Ülseratif kolit: Hastalık süresince pankolitte 10-15 kat risk artmış takiben evre 4 hastalığa kadar sol kolitte (splenik flexura'nın distali) 2 kat artmış risk
Hastalığın süresi ve şiddeti
Hastalığın şiddetinin artışı (endoskopik ve histolojik) ile risk artar ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak hastalığın 7-10. Yılından sonra riskte doğrusal bir artış olur.
İnflamatuar komplikasyonlar
Striktürler, inflamatuar psödopolipler, kısaltılmış kolon
Primer sklerozan kolanjit
Baskın olarak sağ taraflı lezyonlar, riskin bariz olduğu 7-10 yıllık hastalık süresindeki primer sklerozan kolanjit olmayan inflamatuar barsak hastalarına kıyasla

tanı anında artan risk. Karaciğer nakli ve proktokolektomiden sonra bile yüksek risk kalır.
Kişisel ve aile hikayesi
İnflamatuar barsak hastalarında ek risk aile hikayesi olan kolorektal kanserliler normal popülasyonla benzer risk. Kişisel displazi öyküsü

*Tablo (29) nolu referanstan uyarlanmıştır.

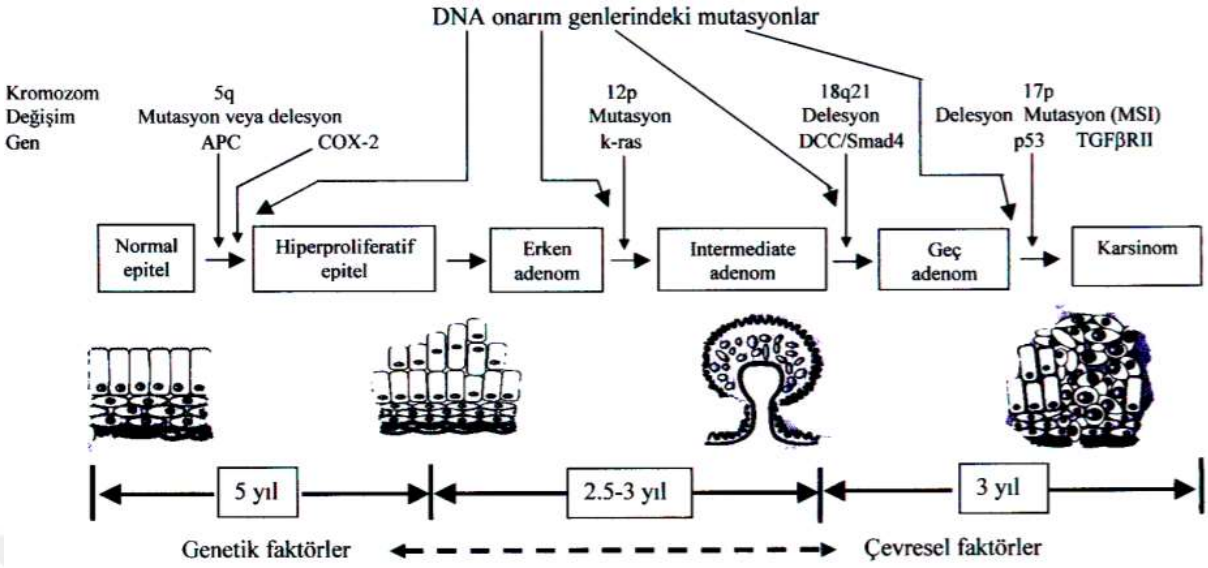
Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Akromegali: Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM'li hastalarda kolorektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir, tip 2 DM'li hastaların genel popülasyona karşı KRK için % 30'luk bir artmış risk olduğunu ve bu riskin insülin ile tedavisi alan diyabetik hastalarda ikiye katlandığını göstermiştir. Artan risk insülin tedavisinin süresi ile ilişkilidir ve artmış insülin ve serbest IGF-1 düzeylerine bağlı olabilir (30). Prospektif epidemiyolojik kanıtlar, insülin yolunun hiperaktivasyonunun mitojenik ve pro-anjiyojenik proliferasyon ile kolon kanserine neden olduğunu göstermiştir (31).

Normal popülasyona kıyasla akromegali hastalarında kolorektal kanser ve polip prevalansı daha yüksektir (32). Kolorektal polipler ve kanserler, akromegali hastalarında artmış GH ve IGF-1'in etkisiyle daha erken geliştiği için, akromegali hastalarında kolonoskopi taramasının, genel popülasyona göre daha sık ve daha erken olarak yapılması uygundur. Bu nedenle, akromegali hastalarında 40 yaş ve üzerinde her 3-5 yılda bir kolon kanseri taraması önerilmektedir(43,44).

Pelvik radyoterapi: Pelvik organ kanserleri için yapılan radyoterapide rektum genellikle ışınlama alanındadır ve ikincil rektal kanser vakaları bildirilmiştir (33).

2.4.3. Patogenez

Normal kolon epitelinin bir prekanseröz lezyona ve daha sonra invaziv karsinoma dönüşümü, somatik ve/veya kalıtsal genetik mutasyonların birikmesiyle oluşur. Tümör gelişim aşamaları Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Kolorektal kanser gelişiminde üç major yol vardır; kromozomal instabilite, DNA hipometilasyonu ve hipermetilasyon ve yanlış eşleşme onarımıdır (11).



Şekil 2.1. Karsinogenezis aşamaları
Bu şekil (47) nolu referanstan alınmıştır.

Kromozamal instabilite: K-ras protoonkogenindeki nokta mutasyonlar, gen aktivasyonuna yol açan DNA hipometilasyonu, 5. Kromozomdaki bir tümör baskılayıcı gen bölgesinde [adenomatoz polipozis coli (APC) geni] DNA kaybı (allelik kayıp) (5q21); kromozom 18q'da konumlanmış bir tümör baskılayıcı gende (kolorektal kanser (DCC) geninde silinme) allelik kayıp ve kromozom 17p'de p53 tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlarla bağlantılı allelik kayıptır. Bu genetik anormalliklerin belirli bir sırada olup olmadığ belli değildir (34).

Yanlış eşleme ve onarım: DNA mismatch repair (MMR) enzimlerinin disfonksiyonu farklı DNA MMR genlerinde (MLH-1 MSH-2) germline mutasyona yol açar. MMR genlerinin susturulmasından dolayı DNA'da hatalar birikir. Genom içinde tekrarlanan kısa nükleotit baz dizileri birikir. Bunlara mikrosatellit denir ve bu mutasyonlarla oluşan tümörler yüksek derece mikrosatellit instabillite (MSI-H) fenotipine sahip olarak tanımlanmaktadır (35). MMR genindeki mutasyonlar Lynch sendromunda ve sporodik kolon kanserlerin %15-20'sinde bulunur (36).

DNA hipometilasyonu ve hipermetilasyonu: DNA metilasyonu, CpG bakımından zengin bölgeleri (CpG adaları) etkiler, bunlar genellikle genlerin 5′ bölgesinde bulunurlar ve transkripsiyon faktörü bağlanması üzerindeki etkiler ve kromatin yapısındaki değişiklikler nedeniyle transkripsiyonel sessizliğe neden

olabilirler (37). Kanser gelişimi ile ilgili DNA metilasyonundaki modifikasyonlar iki temel değişiklik içerir: gen promotörlerinde tümör supresör genlerini susturabilen CpG adalarının hipermetilasyonu ve genomik kararsızlığa veya onkojen aktivasyonuna yol açabilen tekrarlayan genetik elementlerin hipometilasyonudur (38). Septin 9 (SEPT9) gen promotörü gibi hipermetilasyon, tarama amacıyla da kullanılır (14).

2.4.4. Klinik

Kolorektal kanser; şüpheli belirtiler ve semptomlar sonucu yapılan kolonoskopide %80 oranında, asemptomatik olup rutin taramada %11 oranında, acile akut karın kliniği ile gelip insidental olarak %7 oranında saptanmıştır (8) .

Kolorektal kanserin semptomları tümörün lümen veya bitişik yapılara doğru büyümesinden kaynaklanır ve sonuç olarak semptomatik prezentasyon genellikle nispeten ilerlemiş KRK'yı yansıtır (39). Klinik tümör yerleşimi ile ayrılır; sol kolonda barsak alışkanlıklarındaki değişiklik ve hematokezya, sağ kolonda daha çok geç evrede etki eden anemi görülür (8). İleri olgularda barsak tıkanıklığı veya perforasyon, rektal kanama, kilo kaybı, abdominal ağrı ve hepatik veya peritoneal metastazlara bağlı asit ortaya çıkabilir (40).

2.4.5. Tanı

Doğru tedaviyi sağlamak için tanı ve evreleme önemlidir. Son 10 yılda, tanısal tekniklerin gelişmesi, uygun cerrahi, adjuvan ve palyatif tedavilerdeki gelişmeler kolorektal kanser mortalite oranını % 20'den fazla azaltmıştır (9).

Çekuma kadar olan tam kolonoskopi, biyopsi ile birleştiğinde, yüksek tanısal performansı nedeniyle kolorektal lezyonları tespit etmek için altın standart kabul edilir (55,56). Kolonoskopi, tümör lokalizasyonu belirleme ve poliplerin endoskopik çıkarılmasını sağlar, böylece eş zamanlı teşhis ve tedaviye olanak sağlar. En iyi sonuçlar, > 6 mm lezyonlar için, %98 duyarlılık ve %99 özgüllük gösterir (41).

FDA, barsak obstruksiyonu olmayan ve kolonoskopisi tamamlanamayan hastalar için ve rutin tarama olarak kullanılmayan, kolon kapsül endoskopiyi onaylamıştır (11). Kolon kapsül endoskopi, kolon hastalıklarının taranması ve izlenmesi için faydalı olabilecek yeni bir teknolojidir. Sedasyon veya barsak içine hava gerektirmeden kolon lümeni ve mukozanın gösterilmesini sağlayan invaziv olmayan bir görüntülemedir. Endikasyonları; teknik zorluklar nedeniyle tamamlanamayan kolonoskopi, orta ve yüksek riskli popülasyonlarda polip tespiti, anestezi için yüksek riskli olanlar, hem ince barsak, hem de kolonu etkileyen inflamatuar barsak hastalıklarının ciddiyetini ve derecesini görüntülemedir (42). Kolon kapsül endoskopi kolon temizliği gerektirir; ancak, sedasyon, diyet veya ilaç ayarlaması gerektirmez. Test sırasında biyopsi ve polip çıkarmaya izin vermez (43).

Toraks, abdomen ve pelvisin kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi, kolorektal kanser cerrahi rezeksiyonundan önce evreleme için kullanılan görüntüleme yöntemidir. Abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi, T sınıflamasında (%50) ve N sınıflamasında (%73) orta derecede değerlendirme sağlar, ancak uzak metastaz için (%87) daha yüksek değerlendirme sağlar. Toraks Bilgisayarlı Tomogrofisi ilk değerlendirmede tartışmalı olarak kalmaktadır, çünkü %11'i metastatik lezyonları gösterirken %9'u ise belirsiz lezyonları gösterecektir (44).

Manyetik Rezonans görüntüleme rektal tümörün lokal uzanımını, mezorektal fasya tutulumunu, çevresel rezeksiyon sınırını ve tümörün sfinkterle olan ilişkisini gösterebilir (45). Ekstramural yayılımın saptanmasında ve iyi (<5 mm invazyon), kötü (> 5 mm invazyon) prognostik özelliklere sahip tümörlerin belirlenmesinde yüksek bir duyarlılığa sahiptir (46).

Çeşitli tümör markerları özellikle karsinoembriyojenik antijen (CEA) kolon kanseriyle ilişkilendirilmiştir. CEA kolorektal kanser teşhisinde %46 duyarlılığa, %89 özgüllüğe sahiptir (44). ASCO kılavuzu, cerrahi tedavi planlamasında, tedavi sonrası takipte ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı olması için KRK'li hastaların çoğunda ameliyat öncesi serum CEA seviyelerinin bakılması önermektedir (47).

2.4.6. Evreleme

Kolorektal kanser hastalarında prognoz, tümörün barsak duvarını invazyon derinliğine ve lenf nodu tutulumu ya da metastazların varlığına bağlıdır. Bu değişkenler Dukes tarafından geliştirilen bir evreleme sistemiyle düzenlenmiş ve bir TNM sınıflandırması uygulanmıştır (34). TNM evreleme sistemi Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Kolorektal kanser evrelemesi (American Joint Committee on Cancer 8)

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze

T4a: Tümör viseral periton yüzeyini invaze etmiş

T4b: Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: 1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz

N1a: Bir bölgesel lenf nodunda metastaz

N1b: 2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz

N1c: Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonsuz perikolik veya perirektal dokuda tümör depozitleri

N2: 4 ya da daha fazla lenf nodunda metastaz

N2a: 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz

N2b: 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır, periton metastazı olmaksızın

M1b: Metastaz iki veya daha fazla organ ya da bölgede, periton metastazı olmaksızın

M1c: Peritoneal yüzeyde metastaz ya da organ veya bölgede metastaz ile beraber

Tablo 2.3. Kolorektal kanser evrelemesi (American Joint Committee on Cancer 8)

Anatomik evre/ Prognostik grup			
Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T1-2-3-4	N1-2	M1a
IVB	T1-2-3-4	N1-2	M1b
IVC	T1-2-3-4	N1-2	M1c

Bu tablo (147) nolu referanstan alınmıştır.

2.4.7. Tedavi

Kolorektal kanser tedavisi; cerrahi, radyoterapi ve sistemik kemoterapi dahil olmak üzere çoklu modaliteler içermektedir. Tedavi planında hastalığın evresine göre multidisipliner yaklaşım şart olup, hastanın performansı, tümörün özellikleri, semptomlar ve hastalarla iletişim dikkate alınmalıdır**.**

Cerrahi

Kolorektal kanser hastalarında temel küratif tedavidir. Cerrahinin kalitesi preoperatif evreleme ve tedavi seçimi ile yakından ilişkilidir (48). Kolorektal kanser

cerrahisinden önce hastaların %4'ünde olan senkronize kanserleri dışlamak önemlidir (49). Ayrıca uzak metastazların Toraks ve Abdominal BT ile araştırılması da ameliyattan önce önerilmektedir (50).

Kolorektal kanser cerrahisinin temel amacı tümörün tam rezeksiyonu ve lenfovasküler yayılımı engellemektir. Bunun için cerrahi sınır tümör marjiniden proksimal ve distal minimal 5 cm, rektal kanser için proksimal minimal 5 cm, distal minimal 2 cm uzaklıkta olmalıdır. Ayrıca rezeksiyon 12 veya daha fazla lenf nodunun eksizyonunu içermelidir.

Açık kolektomi yerine laparoskopik kolektomi, daha önce abdominal geniş cerrahi operasyon geçirmemiş, perforasyon ve obstruksiyonu olmayan, lokal olarak ilerlemeyen kolon kanserli hastalar için bir seçenektir. Ayrıca perioperatif morbidite ve mortaliteye ve laparoskopik ile açık cerrahi ile karşılaştırıldığında daha hızlı iyileşmeye sahiptir ve daha erken adjuvan tedavi başlamasını sağlar (67,68).

Tek başına cerrahi evre I hastalığı olan hastalar için küratif olabilir. Evre II hastalıkta 5 yıllık sağkalım % 50 ile % 65 arasında değişmektedir. Evre III hastalık için (nod-pozitif), 5 yıllık sağkalım oranı, sadece cerrahi rezeksiyon ile % 20 ile % 50'dir, bu nedenle evre 3 hastalıkta adjuvan tedavi önerilmelidir (44).

Radyoterapi

Tamamıyla rezeke edilmiş kolon kanserinde cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmaz. Rektum kanserinde lokal anatomi, yeterli rezeksiyondaki zorluk nedeniyle lokal rekürrens sık görülür. Rektum kanserinde tedavi modalitesinde radyoterapi kullanılmaktadır.

Lokal rekürrens riski yüksek olan kolon kanserli bazı hastalarda (pozitif cerrahi sınır, perforasyon veya apse oluşumu, T4 hastalığı) RT fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, lokal ileri evre kolon kanseri olan hastalarda adjuvan RT'nin rolünü saptayan yeterli kanıt yoktur (51).

Neoadjuvan tedavi

Kolon kanseri için kabul edilmiş bir neoadjuvan tedavi yoktur. Bununla birlikte, rektal kanser için, neoadjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapi, orta ve ileri evre kanserlerde önerilmektedir (anterior yerleşimli cT2 lezyonları, çoğu T3

lezyonu, sınırlı periton tutulumu olan bazı T4a lezyonları, N + lezyonları, cT3 lokal nüks oranını azaltmak için mezorektal fasyayı invaze eden lezyonlar ve pozitif lateral nodlarla cT4a ve cT4b lezyonları). Neoadjuvan tedavi, kısa süreli radyoterapi, ardından cerrahi işlem veya 5-florourasil veya kapesitabin ile kemoradyoterapi olarak verilebilir . Preoperatif (kemo)radyoterapi lokal nüksü azaltmada postoperatif tedaviden daha etkili olmasına rağmen, genel sağkalım üzerine etkisi postoperatif tedaviden daha üstün değildir (69,70).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu; lokal rezeke edilemeyen kolon kanseri ya da inoperabl ilerlemiş hastalara kemoterapi verilebileceğini önermişlerdir. Primer kolon kanserinde preoperatif kemoterapinin faydası açık değildir (67).

Adjuvan tedavi

Kolon kanserinin küratif rezeksiyonundan sonra hastalar için, adjuvan tedavi, mikrometastazları ortadan kaldırmak, hastalığın tekrarlama olasılığını azaltmak ve genel sağkalım (GS) oranını arttırmaktır (51). Adjuvan kemoterapi, küratif cerrahi sonrası verilmektedir. Adjuvan kemoterapiyi başlatmak için en uygun zaman konusunda net bir fikir birliği yoktur. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve NCCN kılavuzları, kemoterapinin cerrahiden sonra ne zaman başlaması gerektiğini net olarak belirtmemektedir. Yapılan kolorektal kanser klinik çalışmalarında adjuvan kemoterapi cerrahiden genellikle altı ile sekiz hafta sonra başlatılmaktadır (52).

2.4.7.1. Evre 1 kolon kanseri tedavisi

Lokalize hastalık olması nedeniyle cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Adjuvan kemoterapiye gerek yoktur (44).

2.4.7.2. Evre 2 kolon kanseri tedavisi

Evre 2 kolon kanserli hastalar genel olarak iyi prognoz ve sağkalım gösterirler. Adjuvan kemoterapiyle sağkalımda net ek fayda %5'ten fazla değildir

(53). Düşük riskli evre 2 kolon kanserinde adjuvan tedavi olmaksızın izlem yapılabilir. ASCO, NCCN ve ESMO yüksek riskli, pMMR, MSI-S evre 2 kolon kanserli hastaları ve tüm evre 3 kolon kanserli hastalar için adjuvan tedavi önermektedir (44)**.** Üç bin iki yüz otuz dokuz evre 2 KRK hastanın değerlendirildiği QUASAR çalışmasında, 5-Fluorourasil(5-FU)/Lökoverin (LV) adjuvan terapisine karşı kemoterapi almayanlar karşılaştırılmış. İzlemde 5-FU bazlı tedavi alan hastalar için % 3.6 GS'da iyileşme bildirilmiştir (54). MOSAIC ve NSABP C07 Faz 3 çalışmalarında evre 2 ve evre 3 kolorektal kanserli hastalarda 5-FU'ya karşı 5-FU ve oksaliplatin kombinasyonlarının etkinliği karşılaştırılmış. MOSAIC çalışmasında evre 2 kolon kanserli hastaların her iki tedavi kolunda da 6 yıllık GS %87 olarak bulunmuş (55). Bu nedenle 5-FU'ya oksaliplatin eklenmesinde sağkalım açısından fayda bulunamamıştır. NSABP C07 çalışmasında da evre 2 kolon kanser hastalarında GS'da farklılık saptanmadı (56). Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak evre 2 kolon kanserinde yalnız gözleme göre tek ajan 5-FU ya da 5 FU/oxaliplatin terapileri büyük fayda sağlamamaktadır. Sonuç olarak klinisyen tümörün zayıf veya kötü risk özelliklerini ve hastayla beraber adjuvan tedavinin yararları ve riskleri hakkında tartışarak tedavi planına karar vermelidir (57).

2.4.7.3. Evre 3 kolon kanseri tedavisi

Evre 3 kolon kanserli hastalarda cerrahi sonrası nüks riski %50-%60 arasındadır ve adjuvan 5-FU/Oksaliplatin tedavisi %20 ölüm riskini azaltabilir (55). Evre III kolon kanseri için standart adjuvan kemoterapi, altı ay boyunca uygulanan oksaliplatin içeren rejimlerdir (FOLFOX, XELOX, FLOX). Oksaliplatin için uygun aday olarak kabul edilmeyen hastalar için kapesitabin veya 5-FU / LV monoterapisi düşünülmelidir. Faz 3 MOSAIC çalışmasında 6 yıllık GS oranı yalnız 5-FU alanlarda %69 5-FU/Oksaliplatin alanlarda %73 olarak bulunmuştur. MSI yüksek / eksik MMR tümörlü evre III kolon kanser hastalarında, adjuvan 5-FU monoterapisine karşı dirençlidir bu yüzden oksaliplatin eklenmesini gerektirir (58,74). Standart rejimler 5-fluorourasil ve folinik asit (FOLFOX) 24 hafta boyunca 12 döngü veya kapesitabin ve oksaliplatin (XELOX/CAPOX) 24 hafta boyunca 8 döngü şeklindedir (58). MOSAIC, NSABP C07 çalışmalarının birleştirilmiş analizi IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) işbirliğiyle rapor edildi. 6 aylık

tedaviye kıyasla 3 aylık tedavilerin eşdeğerlilik farkı olmadığı; ancak subgrup analiz düşük riskli evre 3 (T3N1) için 3 aylık tedavinin 6 aylık tedavi ile benzer özellikte olduğunu gösterdi. Bu klinik çalışma sonucunda evre 3 kolon kanserinde düşük riskli ise (T3N1) 3 aylık tedavi ve yüksek riskli ise (T4N2) 6 aylık adjuvan tedavi önerilmektedir (71,78).

NCCN rehberinde ise düşük riskli evre 3 (T3N1) kolon kanseri hastalarında 3 ay adjuvan CAPOX veya 3-6 ay adjuvan FOLFOX tedavisi önerilmektedir (67). Yüksek riskli evre 3 (T4N1-2 veya herhangi T4N2) kolon kanserli hastalar için 3-6 ay adjuvan CAPOX veya 6 ay adjuvan FOLFOX önerilmektedir (59).

ESMO 2017 kılavuzu ise düşük riskli hastalıkta 3 ay adjuvan CAPOX, yüksek riskli hastalıkta ise 6 ay adjuvan CAPOX veya FOLFOX önermektedir. Yüksek riskli N2 hastalarında ise 3 aylık CAPOX tedavisinin yeterli etkinliği ile ilgili fikir birliği sağlanamamış olup öneride bulunulmamıştır (59).

2.4.7.4. Metastatik kolon kanseri tedavisi

Metastatik kolorektal kanserli hastaların çoğunda kür elde edilemez, ancak karaciğer ve / veya akciğer izole edilmiş metastatik hastalığı, lokal rekürrens veya sınırlı intraabdominal hastalığı olan hastalar operasyon ile tedavi edilebilir. Cerrahi, palyasyon amacıyla da kullanılabilir. Özellikle obstruksiyon, perforasyon, kanama ve ağrı durumlarında palyasyon amacıyla cerrahi kullanılmaktadır. Metastatik kolorektal kanserli diğer hastalar için tedavide amaç; palyasyon, semptom kontrolü ve tümör büyümesinin kontrolü ve hastalıksız ve genel sağkalımı uzatmaktır.

İlerlemiş kolorektal kanserli hastalar için GS son yıllarda önemli ölçüde artmış olsa da, evre IV kolorektal kanserli hastalar için en son bildirilen 5 yıllık GS oranı %14'dür (60). Metastatik kolorektal kanserde birinci basamak tedavide 20 farklı kemoterapi protokol seçeneği, ikinci basamak tedavide 33 farklı kemoterapi protokol seçeneği ve 7 basamak tedaviye kadar 13 farklı kemoterapi protokol seçeneği vardır. Bu çoklu seçenekler nedeniyle tedaviyi seçmek için, önceki tedavinin türü ve zamanlaması, rejimlerin farklı etkinlik ve toksisiteleri, KRAS ve NRAS mutasyonel tümör durumu ve hasta komorbiditeleri ve tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır (82-86).

1990'larda, 5- FU / Lökoverin monoterapisi, yaklaşık GS 12 ay olan standart birinci basamak tedaviydi. 2000'li yılların başına kadar, 5-FU/Lökoverin'e oksaliplatin ve irinotekan ilavesi ile, ortanca sağkalımların yaklaşık 20 aya kadar arttığı görülmüştür. Vasküler endotel büyüme faktörlerini (VEGF) ve epidermal büyüme faktörleri reseptörünü (EGFR) hedefleyen biyolojik ajan olan monoklonal antikorlarının eklenmesiyle ortanca GS 30 aylar üstüne çıkmıştır (44).

Birinci ve ikinci basamak tedavide kullanılan tedavi şemaları temel olarak genellikle infüzyonel 5-FU/irinotekan veya 5-FU/oksaliplatin (FOLFOX) ile biyolojik hedef ajanın eklenmesidir. Yapılan çalışmalarda FOLFİRİ veya FOLFOX rejimleri arasında etkinlik açısından belirgin fark görülmemiştir. Hastanın durumu ikili terapiyi tolere edemezse tekli ajan 5-FU veya kapesitabin biyolojik bir ajanla birlikte verilebilir. Faz 3 CAIRO çalışmasında sıralı tedavi birinci basamak Kapesitabin ikinci basamak İrinotekan 3. Basamak Kapesitabin/Oksaliplatin'e karşı kombinasyon tedavi de birinci basamak Kapesitabin/İrinotekan ve ikinci basamak Kapesitabin/Oksaliplatin değerlendirilmiştir. Ortalama sağkalım sıralı tedavide 16.3 ay ve kombinasyon tedavide 17.4 aydır (61). Bu çalışmayla sıralı tedavi ile kombinasyon tedavisi arasında GS açısından fark görülmemiştir.

5-FU / oksaliplatin / irinotekan (FOLFOXIRI) ile üçlü kemoterapi, yüksek tümör yükü olan ve hızla ilerleyen hastalığı olan hastalarda düşünülebilir, ancak bu tedavi halsizlik, sitopeni, bulantı ve kusma gibi toksisitelere daha fazla neden olmaktadır (62). Faz 3 TRIBE çalışmasında, FOLFOXİRİ/Bevacizumab'a karşı FOLFİRİ/Bevacizumab kombinasyonunun etkinlikleri karşılaştırıldı. FOLFİRİ/Bevacizumab tedavi kolunda ortanca GS 29.8 ay FOLFOXİRİ/ Bevacizumab kolunda 25.8 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (63).

2.4.8. Prognostik faktörler

En önemli prognostik gösterge patolojik evredir. SEER verilerine göre 5 yıllık GS evre 1 kolon kanseri için %98.5, evre 2A %82.6, evre 2B %76.8, evre 3A %65.4 evre 3B %60 evre 3C %44.9 evre 4 %8.3 olarak izlenmiştir (64).

Kolorektal kanserde tümör lokalizasyonuna göre prognoz değişmektedir. Beş yıllık sağkalım oranı sol kolon tümörlerinde %69, sağ kolon tümörlerinde %65'tir (65).Yaş

prognozu etkilemektedir. Sağkalım 65 yaş altında %69, 65 yaş ve üstünde %62, rektum kanserinde ise 65 yaş altında %72 ve 65 yaş ve üstünde %60 saptanmıştır (66).

K-RAS mutasyonu olan hastalarda sağkalım kısalmış ve kötü prognozla ilişkilidir (67). BRAF genindeki mutasyonda kötü prognoz ile ilişkilidir (68). PIK3CA mutasyonuda kötü prognozla ilişkilidir. PTEN geni kaybedilirse yüksek oranda uzak metastaz saptanmıştır (69). Ayrıca ekstramural tümör depositleri, lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik farklılaşma derecesi, operasyon öncesi CEA düzeyi ve mikrosatellit instabillite diğer önemli prognostik belirteçlerdir (96,97).

2.5. Monoklonal antikorlar ve etki mekanizmaları

Tümör hücrelerinin normal konağın parçası olarak tanınması, aşı gelişimini zorlaştırır ve alternatif olarak, hastaya verilebilecek yabancı antikorların gelişimini içerir (70). Monoklonal antikorlar ilk olarak Köhler and Milstein tarafından 1975'te antijenle immünize edilmiş farelerin B hücreleri ve myelom hücrelerinin oluşturdukları hibridomalardan elde edilmiştir (71). Monoklonal antikorlar VEGF, EGFR, HER2 gibi kanseri destekleyen büyüme faktörlerini veya CD52 ve CD20 gibi kanser hücrelerinde spesifik üretilen antijenleri hedef alır. Son yıllarda hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasıyla metastatik kolorektal kanser hastaların sağkalımı yaklaşık 30 aya kadar çıkmıştır (10).

Monoklonal antikorlar kanser hücrelerine karşı temel olarak üç farklı mekanizmayla etkinlik gösterirler:

1- Kompleman aktivasyonu ile komplemana bağlı sitotoksisiteyi (CDC) tetiklemesi,

2- Antikora bağlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) tetiklemesi,

3-Kanser hücrelerinin bölünme ve anjiyogenezde kullandıkları sinyal yolaklarını harekete geçiren faktörlerin ve reseptörlerin antikor bağlanmasıyla inhibe edilmesidir (72).

2.5.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, anjiyojenezi ve kanser metastazını desteklemek için tümör hücreleri ve bitişik stromal hücreleri tarafından salgılanan bir

büyüme faktörüdür (57). Anti- anjiyojenik hedefe yönelik tedavi temeli anjiogenez inhibisyonuna ve tümör yayılımının kısıtlanmasına dayanır (73). VEGF özellikle kolorektal kanser gibi tümörlerde arttığı ve malignitenin yayılma kabiliyeti ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Anjiyogenezin inhibisyonu, malign hücrelerinin büyümesinin kısıtlaması veya malign hücrelerin azalması ile sonuçlanır (74). Altı VEGF alt tipi rapor edilmiştir; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, virüs VEGF-E ve plasental VEGF (PIGF). VEGF-A vasküler geçirgenliği arttırır, extrasellüler matrixin dejenerasyonunu ve hücre çoğalmasını arttırır. VEGF-B ve PIGF, anjiyogenez sürecinde yer alır. PIGF'deki artış, tümör ve inflamasyon gibi patolojik durumlarda anjiyogenezi sağlar. VEGF-C ve VEGF-D lenfatik anjiyojenezde rol alır; VEGF (PIGF) plasenta anjiyogenezini düzenler (74). İnsanlarda dört adet VEGF-A izomeri vardır ($VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{184}$, $VEGF_{206}$). $VEGF_{165}$ izomeri, malignitelerinin çoğunda aşırı eksprese edilir. Bu fazla ekspresyon büyüme, invazyon ve metastatik yeteneği arttırır (75). VEGFR, tirozin kinazın bir reseptörüdür ve VEGFR üç formu vardır. Bunlar damar endotel hücrelerinde ve kanser hücrelerinde (VEGFR-1 ve 2) eksprese edilir. VEGFR-1 ayrıca monositlerde ve makrofajlarda bulunur. VEGFR-3, lenfatik sistemin endotelyal hücrelerinde bulunur. VEGF-A, VEGFR-1 ve 2 reseptörleri, VEGF-B ve PIGF VEGFR-1 reseptörü ve VEGF-C ve D VEGFr-3 reseptörü ile koreledir. VEGFR-2, fizyolojik ve patolojik durumlarda anjiyogenez sürecinde önemli bir rol oynar. VEGFR-2 stimülasyonu, hücre büyümesini ve göçünü, tübüler oluşumların (endotel hücreleri) oluşumunu ve vasküler geçirgenlikteki artışı düzenler (76).

VEGF sentezini arttıran faktörler bulunmaktadır. Bunlar: hipoksi, HIF1α, Ph, EGF, bFGF, PDGF, IGF-1, IL-1a, IL-6, östrojen, tümördeki bazı genetik mutasyonlardır (p53, p73, svc, K-RAS, HRAS, rHc, bcr-abl) (77).

2.5.1.1.Bevacizumab

Rekombinan humanize bir monoklonal IgG1 antikoru olan Bevacizumab, VEGF-A'nın bütün izoformlarını hedefleyerek VEGF-A'nın VEGFR'lere bağlanmasını önleyebilir (106,107).

VEGF'nin yokluğu, neoplastik kapillerin tahrip olmasına neden olur. Malign hücreler VEGF olmamasına rağmen büyümeye devam edebilir ancak, invazyonu

sağlayan metastatik aktivite kabiliyeti azalır. Ayrıca, Bevacizumab malign hücrelerin hücre içi basınçlarını azaltmaları ile tümör kan akımını normalize eder, onları kemoterapi ve radyoterapiye karşı savunmasız hale getirir (75).

Bevacizumab'ın yarı ömrü ortalama 20 gündür (11-50 gün). İlacın küçük dozlarında bile (0.3mg/kg),VEGF'ye bağlanarak VEGF'yi reseptörleri ile birleşmesini önleyerek VEGF etkisini azaltabilir. Kabul edilen dozu 5 mg/kg her 2 haftada birdir (78). Başlangıçta 90 dakika ve kademeli olarak 60 dakika 30 dakikaya düşürülen intravenöz (IV) enjeksiyonla uygulanır; IV bolus enjeksiyonu kontrendikedir (79).

Bevacizumab'ın, metastatik kolorektal kanserli hastalarda standart kemoterapi kombinasyonuna eklenmesinin yaklaşık sağkalımı %30 artırdığı saptanmıştır (79).

Metastatik kolon kanseri için standart tedavi olan 5-FU/İrinotekan ile 5-FU/İrinotekan +Bevacizumab'ın karşılaştırıldığı faz 3 çalışmasında ortanca GS 5-FU/İrinotekan kolunda 15.6 ay iken 5- FU/İrinotekan+ Bevacizumab kolunda 20.3 aydı (80). Sağkalımda anlamlı artış göstermesi nedeniyle Bevacizumab sınıfında birinci basamak kolorektal kanser tedavisi için Şubat 2014'de ilk FDA onayı alan ilaç oldu. ECOG-3200 çalışmasında daha önce kemoterapi almış ve sonrasında progresyon göstermiş 829 metastatik kolorektal kanser hastasında yapılan çalışmada FOLFOX4+ Bevacizumab, FOLFOX4 ve diğer kolda da yalnız Bevacizumab kollarına randomize edildi. 5- FU/ İrinotekan aldıktan sonra Bevacizumab eklenen grupta sağkalımda istatiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşme vardı. Ayrıca iyi tolere edildi ve yaşam kalitesine etkisi olmadı. Haziran 2006 da FDA ikinci basamak tedavide 5-FU/Lökoverin/oxaliplatin+Bevacizumab kombinasyonunda onay aldı (81).

Farklı klinik çalışmalar Bevacizumab'ın Glioblastoma Multiforme, küçük hücre dışı akciğer kanseri, renal hücreli kanser, ovaryan ve serviks kanserlerinde etkinliği onaylanmıştır (75). Bevacizumab'ın yan etkileri; tromboz (derin damar trombozu, pulmoner emboli, geçici iskemik atak, mezenter iskemi), arteryel hipertansiyon, proteinüri, gastrointestinal perforasyon, nazal septum perforasyonu, yara iyileşmesi anormalikleri (ekimoz, kanama yara enfeksiyonu, yaranın ayrılması) irreversibl löko-ensefalopati sendromu, alerjik deri döküntüleri ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (112-114).

Komplikasyonları en aza indirmek için ilacın kesilmesinden en az 6-8 hafta sonra cerrahi yapılması önerilir; cerrahi sonrası, yeniden başlatma 28 gün sonra ve/veya tam yara iyileşmesi sonrasıdır (82).

Kontrendikasyonları: gebelik, laktasyon, gastrointestinal sistem perforasyonu, persistan arteryel hipertansiyon, proteinüri, arteryel tomboembolik olay, yara iyileşmesi komplikasyonları, kanama riski nedeniyle tedavi edilmeyen beyin metastazı, hemoraji, konjestif kalp yetmezliği ya da kardiyomiyopati ve rekombinant monoklonal antikorlara veya aktif bileşenlerine aşırı duyarlılıktır (79).

2.5.1.2. Ziv-Aflibercept

Antianjiogenik bir füzyon proteinidir ve VEGF-A, VEGF-B ve PIGF için bir tuzak olarak çalışır**.** Bir faz III çalışmasında, daha önce oksaliplatin bazlı bir rejim ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanserli hastalarda FOLFIRI ile aflibercept ve FOLFIRI plasebo kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. FOLFIRI+Aflibercept ortanca sağkalım 13.5 ay, FOLFIRI plasebo kolunda ise ortanca sağkalım 12.06 ay olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak önemli bir sağkalım yararı sağladığı bulunmuştur (83). Daha önce bevacizumab tedavisi alan aflibercept ile tedavi edilen hastalar için de yarar sağlamıştır (84). FOLFIRI ile kombinasyon halinde oksaliplatin bazlı tedaviden sonra aflibercept EMA tarafından da onaylanmıştır (85).

2.5.1.3. Ramucirumab

VEGF-2'yi inhibe eden bir rekombinant monoklonal antikordur. Faz III RAISE çalışmasında, bir FOLFOX-Bevacizumab ile tedavi almış hastalar için ikinci basamak tedavi olarak FOLFIRI+Ramucirumab FOLFIRI+plasebo ile karşılaştırıldı.

Progresyonsuz sağ kalım 5.7 ay'a 4.5 ay, ortanca sağkalım ise 13.3 ay'a 11.7 ay olarak bulundu (86).

Floropirimidin, lökoverin ve irinotekan içeren birinci basamak bir rejimden sonra ilerleyen hastalık geliştiren metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanım için Nisan 2015'de FDA tarafından onaylanmıştır (87) .

2.5.2. Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Epidermal büyüme faktörü reseptörü sinyalleri, hem normal hücresel fonksiyonda hem de yara iyileşmesi, onkogenez ve metastaz gibi patolojik süreçlerde yer alan hücre proliferasyonunu ve yaşamını düzenleyen ana yollardan biridir.
EGFR epitelyal ve mezenkimal kökenli olan birçok hücre tipi tarafından yaygın şekilde eksprese edilir (88).

EGFR, dört yakından ilişkili reseptörden oluşan ErbB ailesinin (EGFR (ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), HER3 (ErbB3) ve HER4) üyesi olan bir transmembran protein reseptörüdür (122,123). EGFR sinyal yolu, tirozin kinaz tarafından katalize edilen bir reseptör proteininin adenozin trifosfat (ATP) aracılı fosforilasyonu ile bir dizi hücre dışı peptid ligandıyla aktive edilir. Tirozin kinaz (TKI) inhibitörleri, kendilerini EGFR proteininin ATP cebine sokarak EGFR'nin fosforilasyonunu ve sinyal aktivitesini bloke eder (89). Epitelyal malignitelerde EGFR aşırı exprese edilir.

EGFR yolu kolorektal kanserde önemli bir rol oynar. EGFR eksprese edilmesi sinyal yolakların aktivasyonuna (RAS-RAF MAPK, PI3K ve fosfolipaz C yolakları) yol açarak tümör proliferasyonuna, metastaza ve tümörün yaşamına neden olur (57). EGFR'nin etkilediği sinyal yolaklarında yer alan genlerin mutasyonu anti-EGFR ajanlarına yanıt vermesini etkiler (Kod 12 veya 13'ü içeren KRAS mutasyonları, tümörlerin %12 ile %75'inde tanımlanabilir anti-EGFR tedavisine dirençlidir). BRAF; RAS-RAF-MAPK sinyal yolunun bir bileşenidir (90). BRAF V600E mutasyonları, metastatik kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %8'inde bulunur ve BRAF vahşi tip tümörlerle karşılaştırıldığında daha agresif, daha kısa sağkalım ve kemoterapiye daha düşük yanıt ile ilişkilidir (91).

Kolon kanserinin sağdan sola doğru konumlanmasının anti-EGFR ajanlarının etkinliğini etkilediğine dair bulgular vardır. Sağ ve sol taraflı kolon kanserlerin,

midgut ile hindgut arasındaki farklı embriyonik kökenlerden dolayı farklı olabilir. Kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, sağ taraf tümörlü hastalarda sol taraf tümörlere kıyasla daha kötü bir prognoz görülür (92).

Anti-EGFR ajanları, KRAS / NRAS vahşi tip ve sol taraflı tümörleri olan hastalarda en etkilidir (57).

2.5.2.1. Setuximab

EGFR'ye karşı kimerik bir immünoglobulin G1 (IgGl) monoklonal antikorudur (93). 2004'te yapılan BOND çalışmasında irinotekana dirençli hastalarda Setuximab monoterapisi İrinotekan+Setuximab kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. İrinotekan+Setuximab kolunda cevap oranı %22.9 iken, diğer kolda %10.8 ve Setuximab'ın hem tek başına hem de kombine İrinotekan direncini kısmen geri çevirebildiğini göstermiştir. Sağkalımda ise her iki tedavi kolu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (94). FIRE-3 faz çalışmasında K-RAS wild tip metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamak tedavide FOLFIRI+Setuximab ve FOLFIRI+Bevacizumab'ın etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 592 KRAS ekson 2 vahşi-tip tümörlü hasta alındı. Primer sonlanım noktası objektif cevap oranıydı. Ortanca PFS Setuximab kolunda 10 ay, Bevacizumab kolunda 10.3 ay (95% CI, 0.84–1.08; p=0.45); ortanca GS Setuximab kolunda 28.7 ay Bevacizumab kolunda ortanca GS 25.0 ay olarak saptandı. Bu çalışmada istatistiksel olarak FOLFIRI+Setuximab daha iyi idi (HR:0.77 p=0.017) (95).

CALGB / SWOG 80405 faz 3 çalışmasında ise K-RAS wild tip metastatik kolorektal kanserli hastalarda 1. Basamakta FOLFOX veya FOLFIRI kemoterapileri ile kombinasyonda Bevacizumab ile Setuximab karşılaştırıldı. Primer sonlanım noktası GS idi. Ortanca GS Setuximab kolunda 30.0 ay Bevacizumab kolunda 29.0 aydı (95%CI, 0.77-1.01; p=0.08). GS'da anlamlı bir fark yoktu. Setuximab kolunda PFS 10.5 ay Bevacizumab kolunda 10.6 aydı (95%CI, 0.84-1.08; p=0.045) (96).

1200 tedavi edilmemiş metastatik kolorektal kanserli hastada yapılan CRYSTAL çalışmasında bir kolda FOLFIRI diğer kolda FOLFIRI ve Setuximab vardı. FOLFIRI+Setuximab kolunda ortanca PFS 8.9 ay cevap oranı %47 diğer kolda medyan PFS 8 ay cevap oranı ise %39 du. Ayrıca klinik faydanın KRAS wild tip

tümörlü hastalarda sınırlı olduğu görüldü (97). OPUS randominize faz 2 çalışmasında FOLFOX4+Setuximab sadece FOLFOX4 kemoterapi kombinasyonları karşılaştırılmış. Tedavi hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiş. Yanıt oranı FOLFOX4+Setuximab kolunda yalnızca FOLFOX4'e göre daha yüksekti (%46-%36). Ancak istatiksel olarak anlamlı değildi (odds oranı =1.52; p=0.064). KRAS mutasyonu olmayan hastalarda FOLFOX4+Setuximab FOLFOX4 ile karşılaştırıldığında yanıt oranı yüksekti (%61-%37) (odds oranı = 2.54; p=0.011).

Setuxsimab yan etkileri; ishal, hipomagnezemi, hipokalsemi ve akneiform döküntüdür.

2.5.2.2. Panitumumab

EGFR'ye karşı tamamen insan IgG2 monoklonal antikordur (70). Panitumumab' ın etkinliği, PRIME çalışmasında KRAS durumuna göre hastalarda panitumumab-FOLFOX4'ün FOLFOX4 ile karşılaştırıldığında; panitumumab-FOLFOX4 kolunda ortanca PFS 9.6 ay yalnız FOLFOX4 alan kolda 8 ay olarak bulunmuştur ve anlamlı olarak progresyonsuz sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ortanca GS'da ise anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir; ancak güncel analizinde KRAS vahşi tipte GS'da da anlamlı avantaj göstermiştir (98). Kemoterapi refraktör metastatik kolorektal kanserli hastalarda panitumumab ve Setuximab'ın etkinliğini karşılaştıran bir faz 3 çalışmasında panitumumab Setuximab'a non-inferior olarak bulunmuştur. Panitumumab kolunda ortanca sağkalım 10.4 ay Setuximab kolunda ise 10 aydı (99) . Panitumumab genellikle iyi tolere edilir ve Setuksimab ile benzer bir yan etki profiline sahiptir (70).

2.5.3. Regorafenib

Regorafenib, anjiyogenik (VEGFR1, -2, -3, TIE2), stromal (PDGFR, FGFR) ve onkojenik (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) reseptör tirozin kinazlarının aktivitesini inhibe eden bir oral multikinaz inhibitörüdür (134).

Faz III CORRECT çalışmasında 760 refrakter metastatik kolorektal kanserli hastada, Regorafenib ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Regorafenib için ortanca GS 6.4 ay iken, plasebo kolunda 5 ay saptanmıştır ve istatistiksel olarak Regorafenib kolunda daha iyi bulunmuştur. Ortanca progresyonsuz sağkalım ise sırasıyla 1.9 aya karşı 1.7 ay olarak saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (135). Regorafenib'in en sık görülen yan etkileri yorgunluk, el-ayak derisi reaksiyonu (palmar-plantar eritrodisestezi), ishal, mukozit ve hastaların yakından izlenmeleri gereken kilo kaybıdır (136). Güvenilirlikle ilgili bazı endişeler, dozun 160 mg / gün 1–21 günler 4 haftada bir en uygun doz olup olmadığı konusunda bazı şüpheler doğurmuştur. Birçok onkolog daha düşük bir dozla başlar ve ardından toksisite gözlenmezse dozu onaylanan doza yükseltir. Regorafenib toksisitesi için sık ve yakın izleme önerilir (137).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki dosyalar retrospektif olarak incelendi. Metastatik KRK hastalarında kemoterapiye ek olarak anti-VEGF ve anti-EGFR ajanları verilenler çalışmaya alındı.

Dahil olma kriterleri:

18 yaş ve üzerinde olan hastalar
Metastatik kolorektal kanseri hastalar
En az bir kür tedavi almış hastalar

Hastanemizde tedavisi ve takibi yapılan hastalar

Dışlanma kriterleri:

18 yaş altındaki hastalar

Erken evre/non metastatik hastalar

Hastanemizde tanı konulmuş ancak takipleri düzenli olmayan hastalar

Hedefe yönelik tedavi başlanmayan hastalar

Hastalar belirlenen dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre analiz edildiğinde çalışmaya 110 hasta dâhil edildi. Hastaların Medikal Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki dosyaları retrospektif olarak demografik ve klinik ve patolojik bilgileri ile beraber hedefe yönelik tedavileri SPSS veritabanına yüklenerek analiz edildi.

Çalışma protokolü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 02.04.2018 Tarih ve 62 Sayılı Kurul Kararı ile araştırma onayı aldı.

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra Ocak 2010 ve Aralık 2018 tarihleri arasında metastatik kolorektal kanser tanısı almış, takip ve tedavileri hastanemizde yapılmış hastalara ait verilere Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı dosya arşivi ve HBYS'den (hasta bilgileri yönetim sistemi) ulaşıldı.

Kolorektal kanser tanısı almış hastalar çalışma tasarımında belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildi ve çalışmaya uygun 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunda yer alan hastalara ait demografik ve klinik verileri, HBYS ve hasta dosyaları kullanılarak toplandı. Hastalara ait tanı yaşı, cinsiyet, doğum tarihi, tanı/ metastatik tanı tarihleri, adjuvan kemoterapi alıp almadığı ve aldıysa hangi protokolü aldığı, radyoterapi alıp almadığı, hastanın metastatik tanı anındaki laboratuvar bulguları, (hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, trombosit, lenfosit, albümin, total protein) metastaik tanı anında ölçülen boy ve kilosu, hastalık evresi, metastaz varlığı ve yeri, mutasyon varlığı, primer tümöre cerrahi yapılıp yapılmadığı, metastazektomi yapılıp-yapılmadığı SPSS veri tabanına

kaydedildi. Kullanılan tedavi protokolleri, tedavilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, izlemde gelişen nüks veya progresyon varlığı ve tarihleri, verilen tedavilerle elde edilen yanıtlar ve son kontrol tarihleri ile ölen hastaların ölüm tarihleri kaydedildi. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri belirlendi. Progresyonsuz sağkalım süresi, tedavi başlama tarihinden itibaren progresyon gelişimine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyon bulgusu olarak RECİST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı. Genel sağkalım süresi metastatik tanı tarihinden exitus zamanına kadar geçen süre veya halen yaşamakta olan ve exitus tarihleri belirlenemeyen hastalar için son geliş tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca ve min-maks olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi; normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı. Bağımsız belirteçler için uygun kesim noktasının belirlenebilmesi ve duyarlılık ile özgüllük değerlerin hesaplanması için ROC (Receiver-Operating Characteristics) analizleri kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier kullanılmış olup gruplar arasındaki fark log-rank ile hesaplanmıştır. İstatiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tanımlayıcı İstatistikler

Bu çalışma için; Ocak 2010 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan kolorektal kanser tanısı almış hastaların dosyaları belirlendi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre hastalar değerlendirildikten sonra verilerine ulaşılabilen 67'si (%60.9) erkek, 43'ü (%39.1) kadın toplam 110 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların metastatik tanı yaşları 25 ile 84 yaş aralığında, ortanca tanı yaşı 58,8 bulundu. Tümörün lokalizasyonu her iki cinsiyette beraber değerlendirildi ve sonuç olarak; 47 hastada

(%42.7) sol kolonda, 30 hastada (%27.3) sağ kolonda, 30 hastada (%27.3) rektumda ve 3 hastada (%2.7) ise primer tümör yerleşimi belirlenemedi.

Metastatik dönem hastaların ECOG (Eastern Cooperative Onkology Group) https://www.mdcalc.com/eastern-cooperative-oncology-group-ecog-performance-statusperformans skoruna göre; 44 (%40) hasta ECOG 0, 54 (%49.1) hasta ECOG 1, 10 (%9.1) hasta ECOG 2, 2 (%1.8) hasta ECOG 3 olarak saptandı.

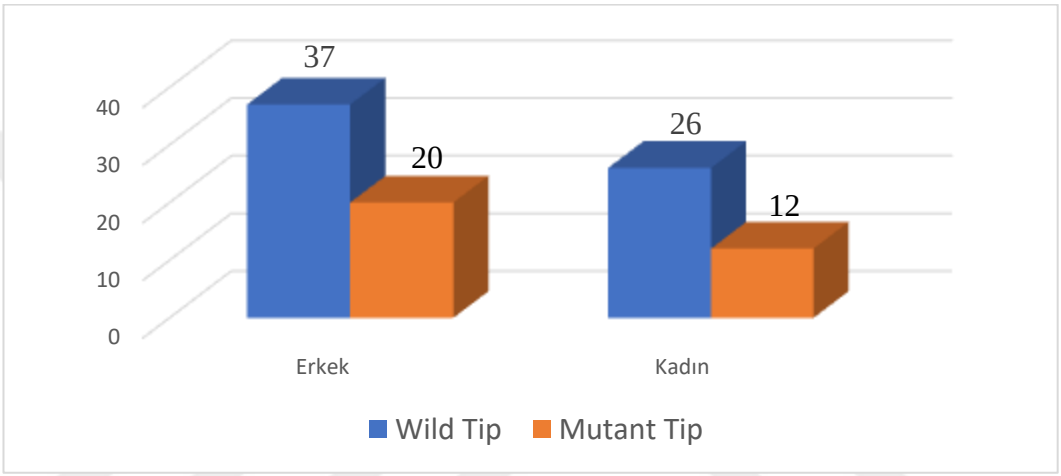
63 (%57.3) hastanın tanı anında metastatik olduğu görüldü ve bunların 37'si (%58.7) erkek, 26'sı (%41.3) kadındı. Çalışmada yer alan hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik	**Alt özellik**	**Hasta sayısı (yüzde)**
Cinsiyet	Erkek Kadın	67 (%60.9) 43(%39.1)
Primer tümör lokalizasyonu	Sağ kolon Sol kolon - Rektum	30 (%27.3) 77 (%70)
Tanı TNM evresi	Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4	2 (%1.8) 8 (%7.3) 37 (%33.6) 63 (%57.3)
Metastatik tanı anındaki ECOG	0 1 2 3	44 (%40) 54 (%49.1) 10 (%9.1) 2 (%1.8)

Tanı anında metastatik olan hastaların 33'üne cerrahi uygulanmıştır.

Erkek hastalarda K-RAS mutasyonu wild tip olanlar 37 (%55.2) hasta, mutant tip olanlar 20 (%29.9) hasta, mutasyonu bilinmeyenler 10 (%14.9) hasta idi. Kadın hastalarda K-RAS mutasyonu wild tip olanlar 26 (%60.5) hasta, mutant tip olanlar 12 (%27.9) hasta, mutasyonu bilinmeyenler 5 (%14.9) hasta idi. Her iki cinsiyette ise hastaların K-RAS mutasyonu wild tip olanlar 63 (%57.3) hasta, mutant tip olanlar 32 (%29.1) hasta, mutasyonu bilinmeyenler ise 15 (%13.6) hasta idi. Şekil 4.1'de cinsiyete göre K-RAS mutasyonu gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Cinsiyete göre K-RAS mutasyon sayıları

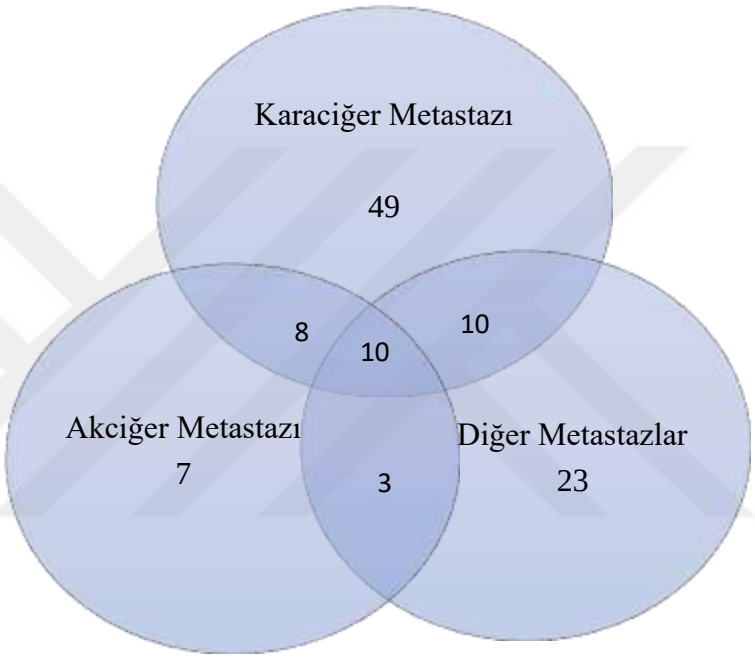
Erkek hastalarda N-RAS mutasyonu wild tip olanlar 38 (%56.7) hasta, mutant tip 2 (%3) hasta, mutasyonu bilinmeyenler 27 (%40.3) hasta idi. Kadın hastalarda N-RAS mutasyonu wild tip olanlar 24 (%55.8) hasta, mutant tip 1 (%2.3) hasta, mutasyonu bilinmeyeneler 18 (%41.9) hasta idi. Her iki cinsiyette ise hastaların N-RAS mutasyonu wild tip 62 (%56.4) hasta, mutant tip 3 (%2.7) hasta, mutasyonu bilinmeyenler 45 (%40.9) hasta olarak belirlendi.

Hastaların BRAF mutasyonu wild tip 38 (%34.5) hasta, mutasyonu bilinmeyenler 72 (%65.5) hastaydı. Mutasyonu pozitif olan hasta saptanmadı. Erkeklerin 22 (%32.8)'sinde, kadın hastaların 16 (%37.2)'sında BRAF wild tip saptandı. MSI üç hastada bakıldı. Bir hastada pozitif (MSI-H) saptandı.

Yirmisekiz (%25.5) hastaya metastazektomi yapılmıştı.

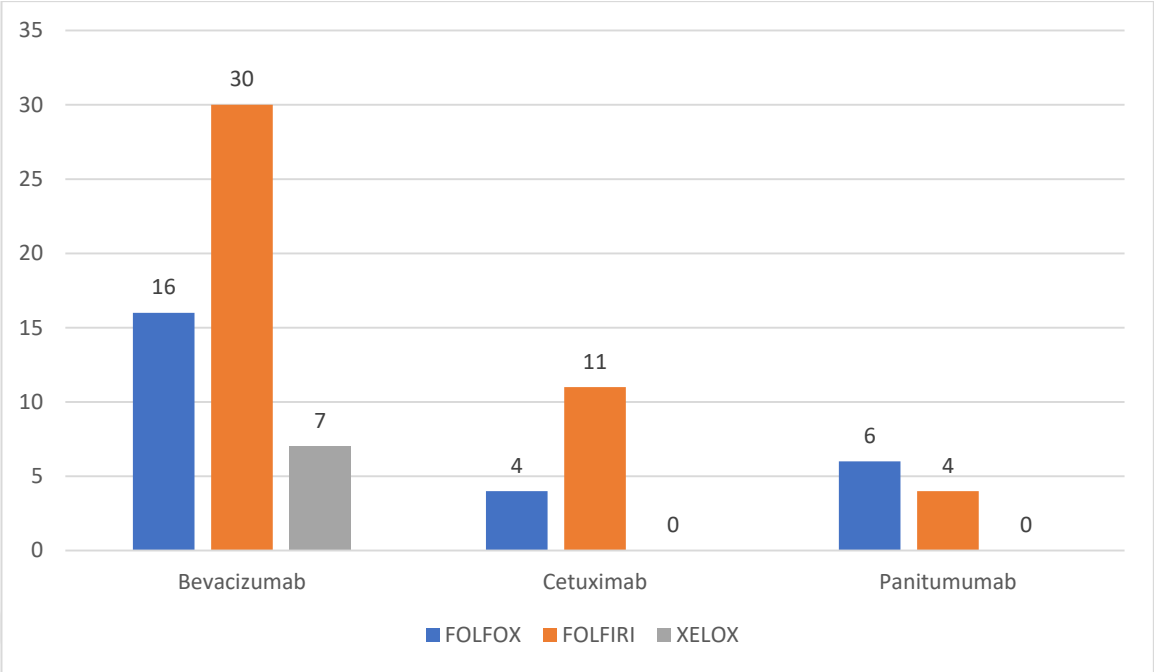
Hastaların 36 (%32.7)'sının adjuvan kemoterapi aldığı saptandı. Hastalardan 28 (%25.5)'i FOLFOX protokolü, 6 (%5.5)'sı FUFA protokolü, 2 (%1.7)'si XELOX protokolü almıştı.

Hastaların metastaz lokalizasyonları; karaciğer 78 hasta, akciğer 28 hasta, diğer organ metastazları 46 hasta olarak saptandı. Metastaz lokalizasyonları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



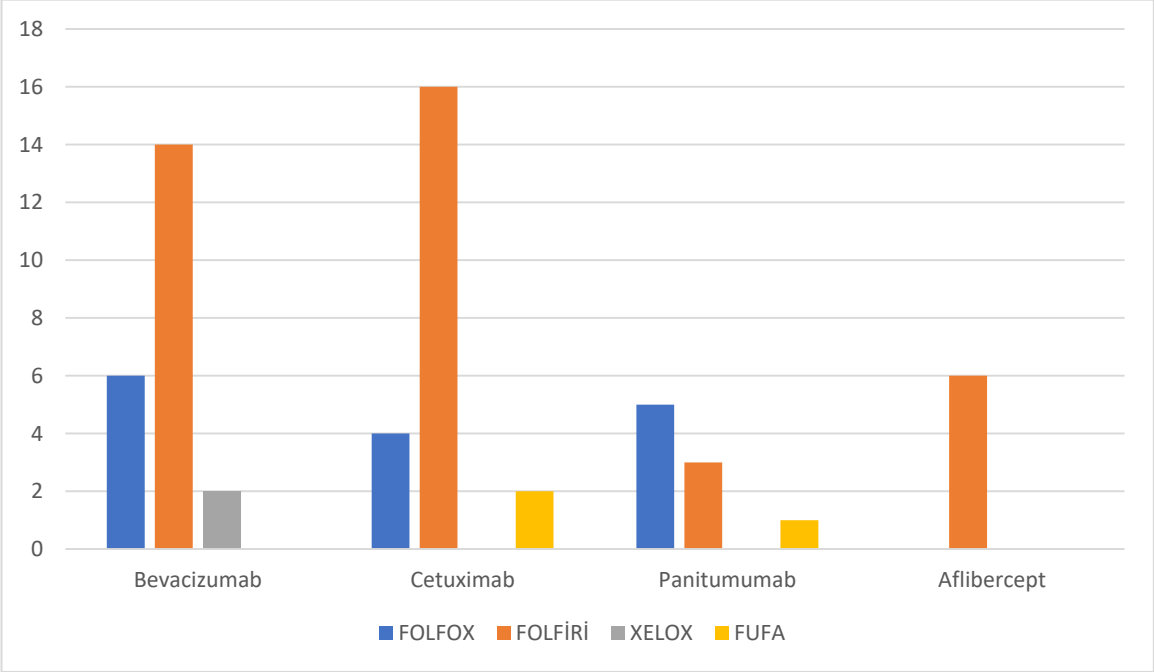
Şekil 4.2. Metastaz lokalizasyonları

Metastatik hastalık birinci basamakta hedefe yönelik tedavi alan 78 (%70,9) hastaydı. Bunlardan Bevacizumab alan 53 (%48.2), Setuksimab alan 15 (%13.6), Panitumumab alan 10 (%9) hastaydı. Metastatik hastalık 1. Basamak hedefe yönelik tedavi protokolleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Metastatik hastalık 1. Basamak hedefe yönelik tedavi protokolleri

Metastatik hastalık 2. Basamakta hedefe yönelik tedavi alan 59 (%74,7) hastaydı. Bunlardan Bevacizumab alan 22 (%26), Setuximab alan 22 (%26), panitumumab alan 9 (%11,8) aflibercept alan 6 (%7,9) hastaydı. Metastatik hastalık 2. Basamak hedefe yönelik tedavi protokolleri Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



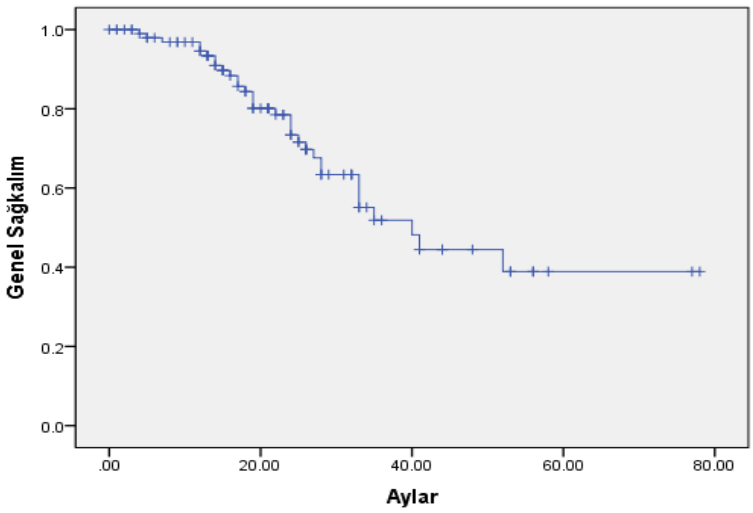
Şekil 4.4. Metastatik hastalık 2. Basamak hedefe yönelik tedavi protokolleri

Metastatik hastalık 3. Basamakta hedefe yönelik tedavi alan 26 (%60,6) hastaydı. Bunlardan Bevacizumab alan 11 (%29), Setuksimab alan 5 (%13,1), Panitumumab alan 1 (%2,6) Aflibercept alan 4 (%10,5) ve Regorafenib alan 5 (%13,1) hastaydı.

Metastatik hastalık 4. Basamakta tedavi alan 12 hastanın 6' sı hedefe yönelik tedavi almıştı. Bunlardan Bevacizumab alan 1 (%8,3), Aflibercept alan 2 (%16) ve Regorafenib alan 3 (%25) hastaydı.

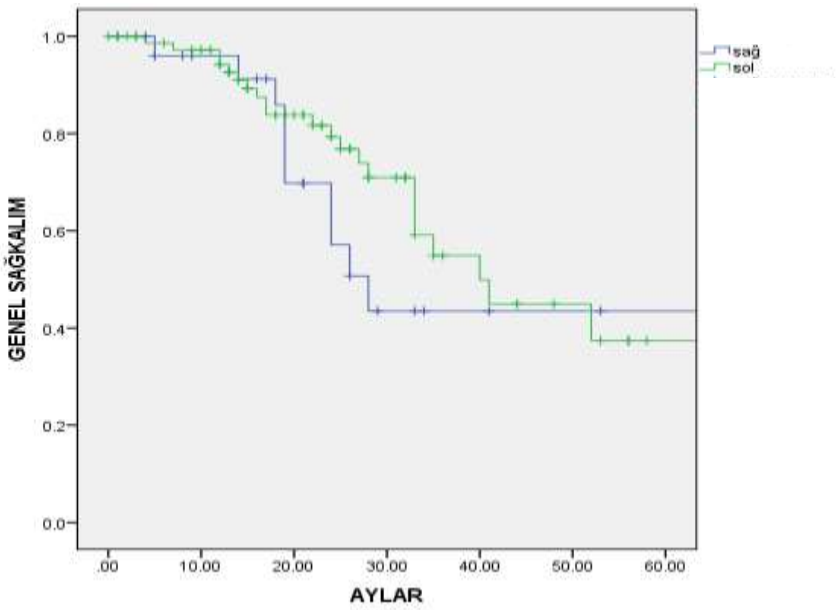
Hastaların genel sağkalım oranları

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca takip süresi 21 ay olarak tespit edildi. Bu hastaların ortanca GS süresi 40 ay olarak bulundu. Hastaların GS grafikleri Şekil 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Genel sağkalım grafiği

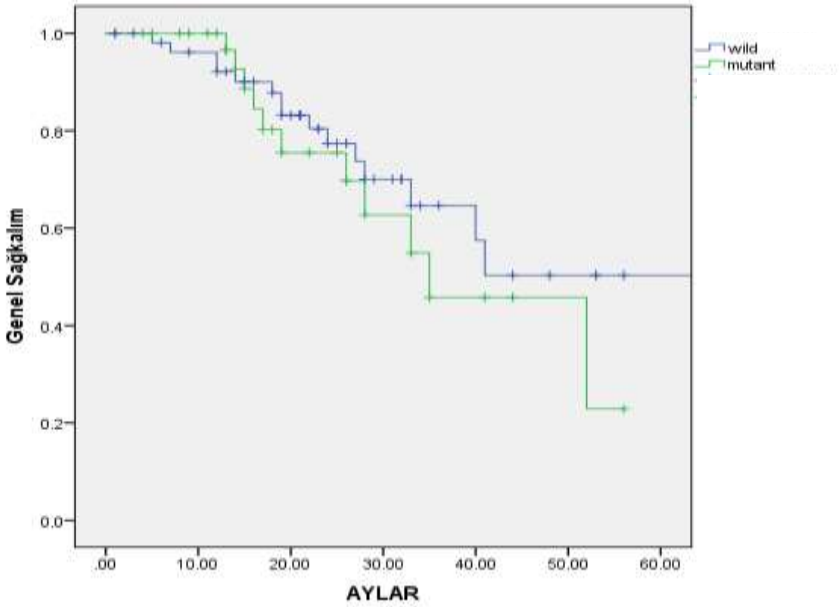
Hastaların tümör yerleşimine göre sağ kolon yerleşimli 27 hastanın GS'si 28 ay iken, sol kolon yerleşimli 76 hastanın GS'si 40 ay idi. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,346). Ancak sol kolon yerleşimli olan tümörlerde GS daha iyi idi. Bu iki grubun GS süreleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği

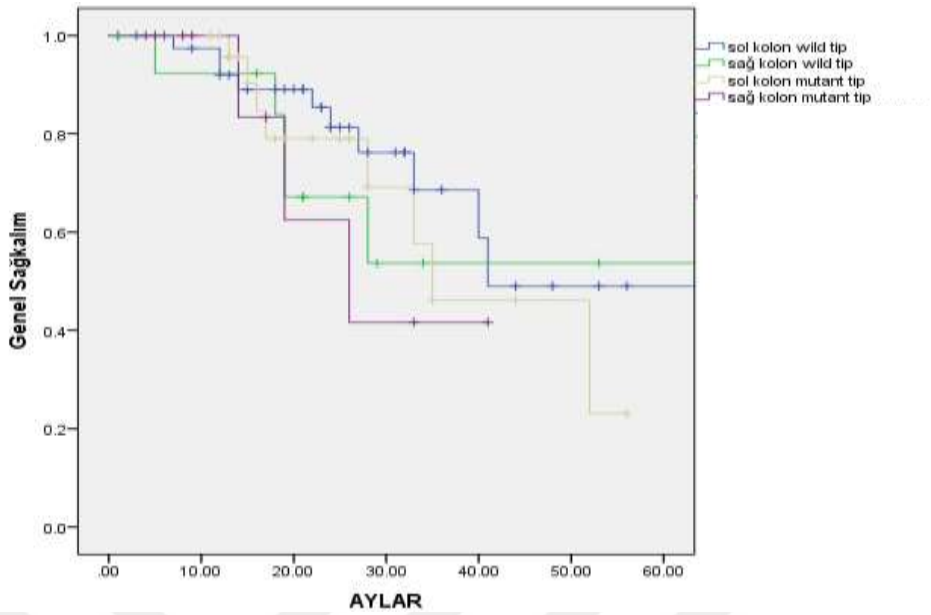
Pan Ras ve BRAF wild 56 hastanın ortanca GS ayına ulaşılamamış, mutant olan [illegible] hastanın ise GS süresi 35 ay olarak saptanmış fakat p değeri 0,412 bulun[illegible]ur. Bu grupların GS süreleri Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

Genel Sağkalım



Şekil 4.7. Mutasyon durumuna göre genel sağkalım grafiği

olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (p= 0,725). Bu grupların GS süreleri Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Mutasyon durumuna ve tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği

Tümör lokalizasyonu mutasyon durumu ve hedefe yönelik tedavi gruplarına göre hastalar gruplandırıldığında; Sol wild anti- EGFR 20, anti- VEGF 10, sağ wild anti- EGFR 3, anti-VEGF 5, sol mutant anti- EGFR 15, anti-VEGF 8 hastaların GS'leri sırasıyla; ulaşılamamış, 40 ay, ulaşılamamış, 19 ay, 33 ay ve 26 ay idi. Bu hasta gruplarının GS karşılaştırma analizleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. RAS wild tipine göre tümör lokalizasyonu ve anti-EGFR/VEGF almasına göre genel sağkalım karşılaştırılması

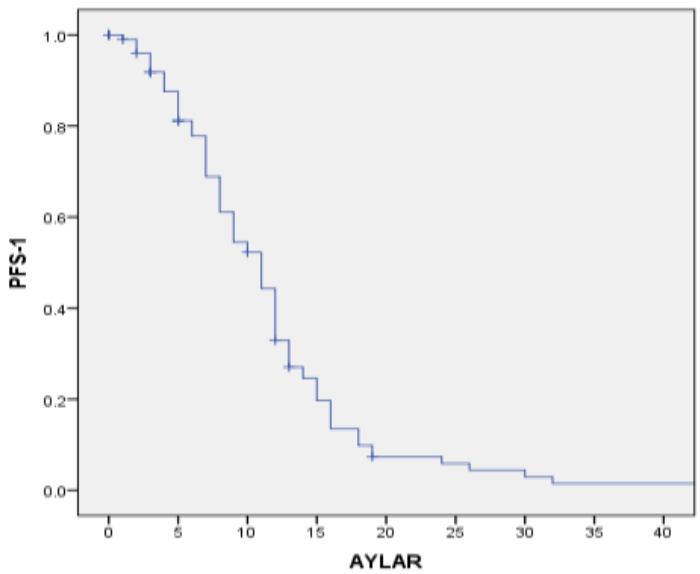
	Sol kolon RAS wild tip	Sağ kolon RAS wild tip	P değeri
Anti-EGFR	ulaşılamamış	ulaşılamamış	0,698
Anti-VEGF	40 ay	19 ay	0,075

Çalışmaya dahil edilen 64 erkek hastanın ortanca GS'sine henüz ulaşılamamış olup 29 kadın hastanın ise bu değer 33 ay idi. Fakat p değeri 0,622 olarak bulundu.

Tedaviden bağımsız akciğer metastazı olan 26 hasta, akciğer metastazı olmayan 77 hastanın ortanca GS'leri sırasıyla; 26 ay ve 40 ay idi (p=0,03). Tedaviden bağımsız karaciğer metastazının varlığı ile GS ilişkisi incelendiğinde karaciğer metastazı olmayan 29 hasta ile karaciğer metastazı olan 74 hastanın ortanca GS'leri sırasıyla; 52 ay ve 33 ay idi (p=0,265). Hedefe yönelik tedavi, karaciğer metastaz durumu ile GS ilişkisi incelendiğinde gruplar arasında karaciğer metastazı olan hastaların ortanca GS'si 19 ay düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,365).

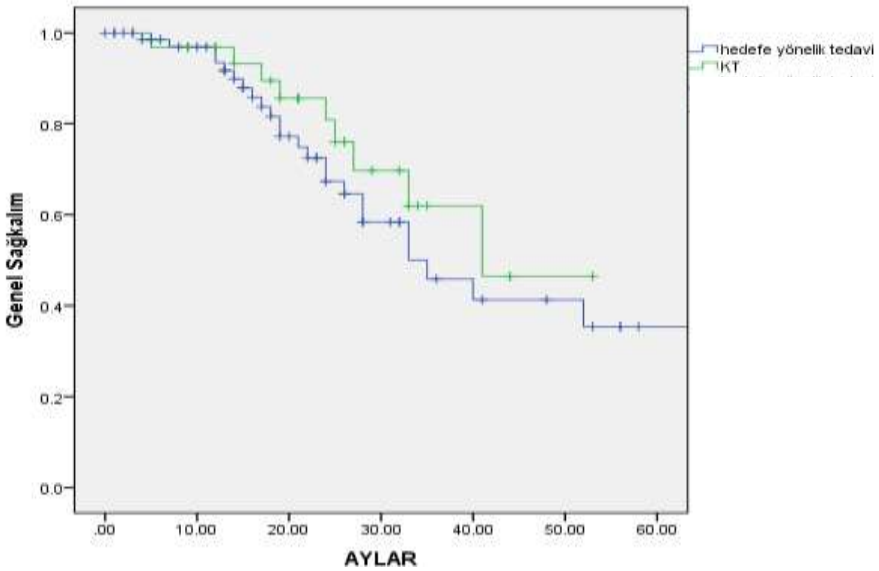
Birinci basamak tedavilerin analizleri

Metastatik hastalık Birinci Basamak tedavi alıp kontrole gelen 103 hasta vardı. Bu 103 hastanın ortanca PFS süresi 11 ay olarak tespit edildi. Birinci Basamak PFS grafiği Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

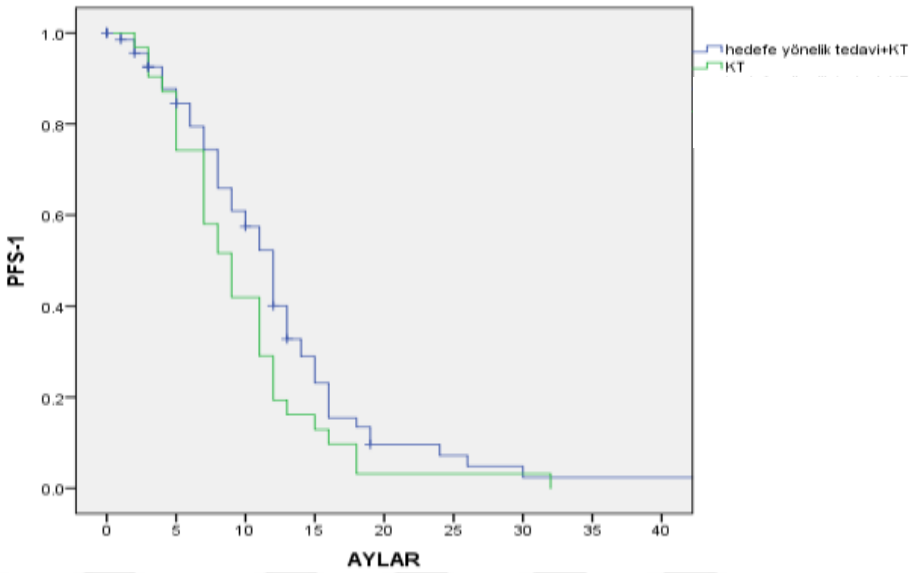


Şekil 4.9. Metastatik hastalık birinci basamak kemoterapi progresyonsuz sağ kalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların metastatik hastalık Birinci Basamak da 72'si hedefe yönelik tedavi, 31'i ise sadece kemoterapi aldı. Hedefe yönelik tedavi alanların GS'ı 35 ay iken sadece KT alan hastaların GS'ı 41 ay idi (p=0,327). Bu hastaların ortanca PFS süreleri ise sırasıyla 12 ay ve 9 aydı (p=0,079). Bu iki grup arasındaki GS ve PFS süre eğrileri Şekil 4.10 ve 4.11'de gösterilmiştir.

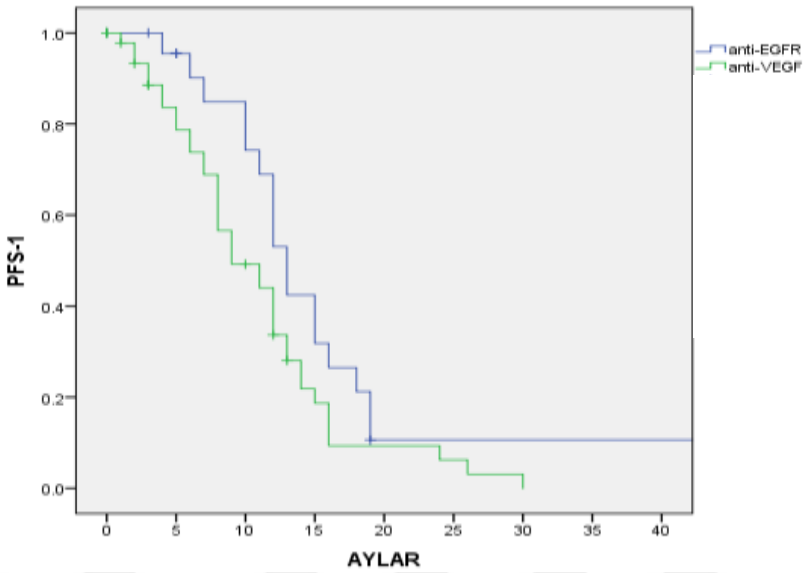


Şekil 4.10. Hedefe yönelik tedavi alan ve sadece kemoterapi alan hastaların genel sağkalım grafisi



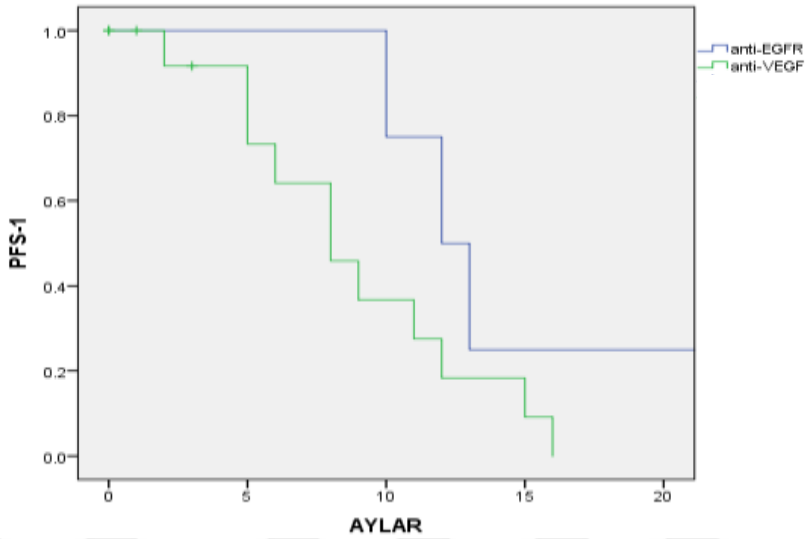
Şekil 4.11. Hedefe yönelik tedavi alan ve sadece kemoterapi alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafisi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların Birinci Basamak tedavi protokollerine bakıldığında anti-EGFR alan 24 hasta ile anti-VEGF alan 48 hastanın ortanca PFS süreleri sırasıyla 13 ay ile 9 aydı. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,068). Bu iki grup arasındaki PFS süre eğrileri Şekil 4.12'de gösterilmiştir.

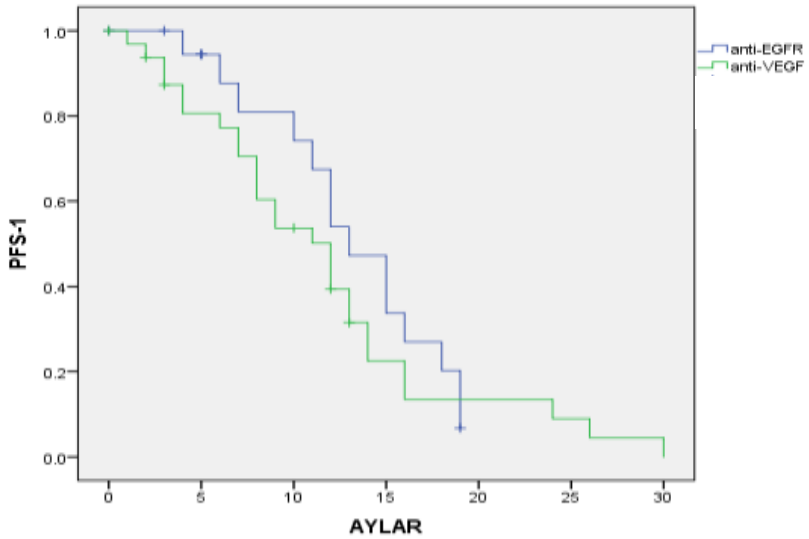


Şekil 4.12. Birinci basamak tedavide anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tedavi protokolleri ve tümör yerleşim yerleri incelendiğinde sağ kolon yerleşimli tümörü olan hastalardan 4'ü anti-EGFR, 15'i anti VEGF tedavisi almıştır. Bu hastaların ortanca PFS süreleri sırasıyla 12 ay ve 8 aydır. Ancak bu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,139). Sol kolon yerleşimli tümörü olan hastalardan 20'si anti-EGFR, 33'ü anti VEGF tedavisi almıştır. Bu hastaların ortanca PFS süreleri sırasıyla 13 ay ve 12 aydır. Ancak bu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,404). Bu hastaların PFS süre eğrileri Şekil 4.13 ve 4.14'de gösterilmiştir.



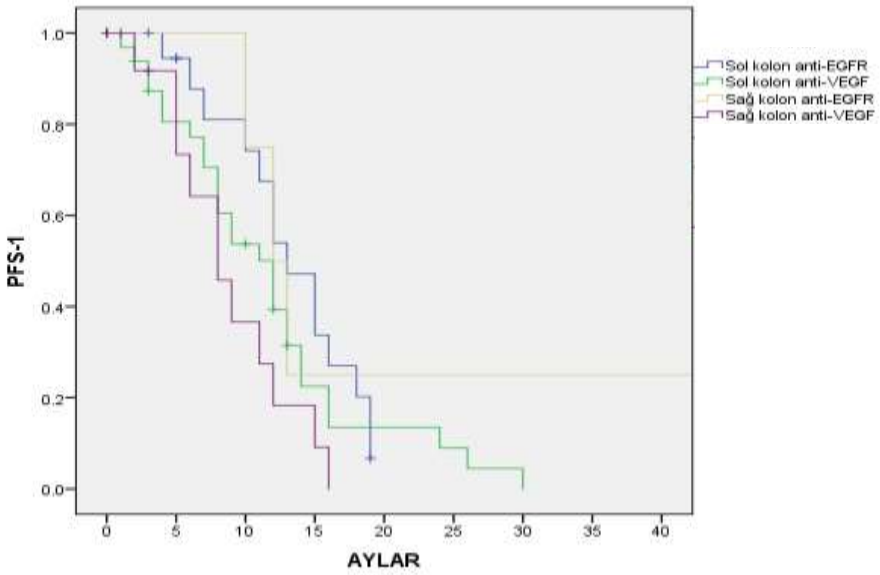
Şekil 4.13. Sağ kolon anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 4.14. Sol kolon anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör yerleşim yeri ve aldıkları hedefe yönelik tedaviler; sol yerleşimli ve anti-EGRF tedavi alan 20 hasta, sol yerleşimli anti- VEGF tedavi alan 33 hasta, sağ yerleşimli ve anti-EGRF tedavi alan 4 hasta, sağ yerleşimli anti- VEGF tedavi alan 15 hasta olarak gruplandırıldığında ortanca PFS süreleri sırasıyla 13, 12, 12 ve 8 ay olarak tespit edildi. Bu dört grubun PFS

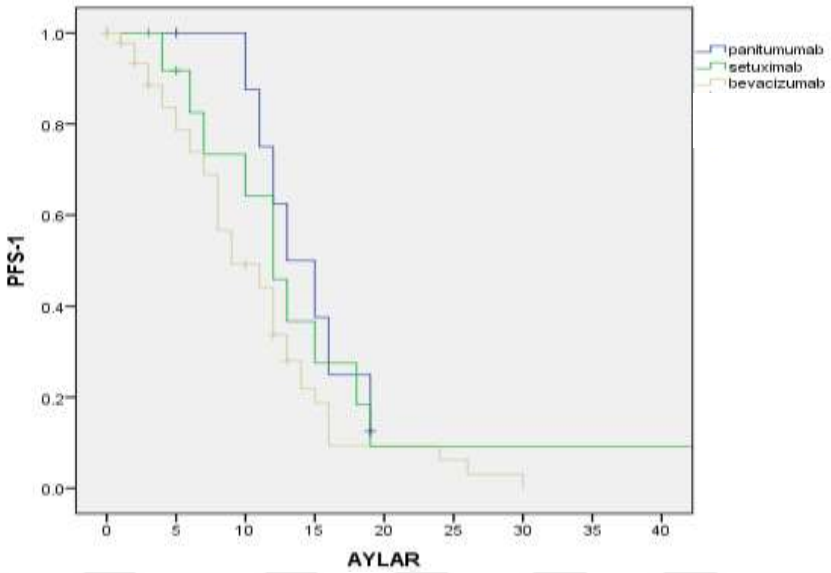
süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,115). Bu hastaların PFS süre eğrileri Şekil 4.15'de gösterilmiştir.



Şekil 4.15. Sağ-sol kolon anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

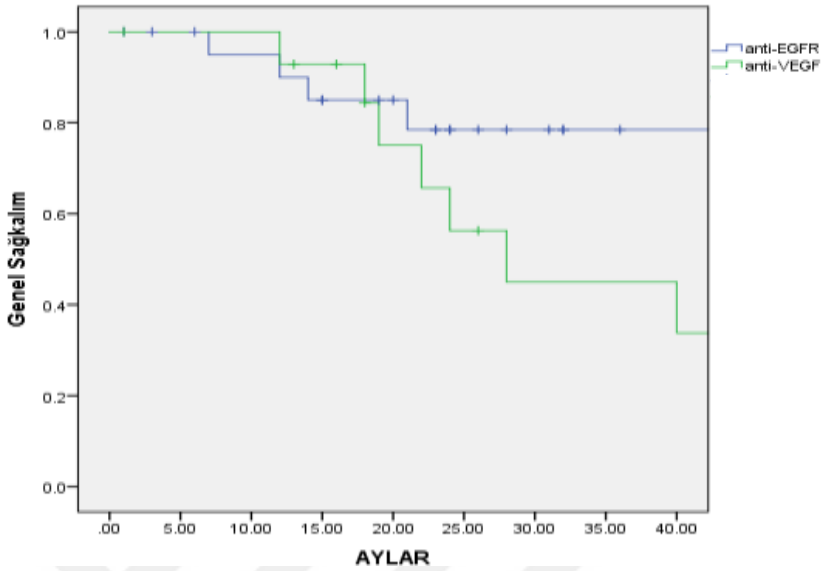
Sol kolon yerleşimli anti-EGFR tedavisi alan hastalar ile sağ kolon yerleşimli anti-EGFR tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında ortanca PFS süreleri sırasıyla 10 ve 12 ay olarak hesaplandı (p=0,721). Anti-VEGF etkinlik açısından sol kolon ve sağ kolon yerleşimli tümörlerde ortanca PFS sırasıyla 12 ve 8 ay idi (p=0,218).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların aldıkları hedefe yönelik tedavilere bakıldığında 10 hastanın panitumumab, 14 hastanın Setuximab ve 48 hastanın bevacizumab aldığı görüldü. Bu hastaların PFS süreleri sırasıyla 13, 12 ve 9 ay olarak tespit edildi ve birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak analamlı fark görülmedi (p=0,177). Bu hastaların PFS süre eğrileri Şekil 4.16'da gösterilmiştir.

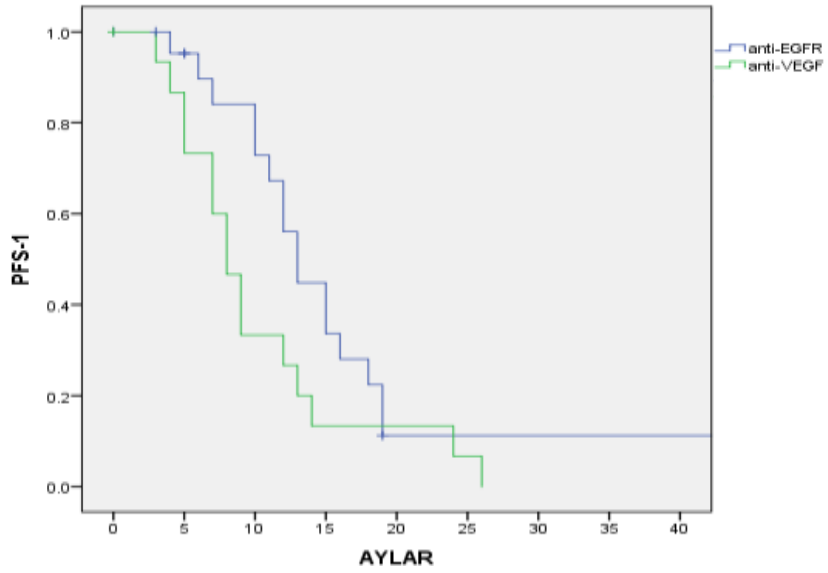


Şekil 4.16. Hedefe yönelik tedavi alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör yerleşim yerleri ve mutasyon analizlerine göre sınıflandırıldığında; sol yerleşimli tümörü ve wild-tip olan 41 hasta, sol yerleşimli tümörü ve mutant olan 24 hasta, sağ yerleşimli tümörü ve wild-tip olan 15 hasta, sağ yerleşimli tümörü ve mutant olan 10 hasta olduğu görüldü. Bu hasta gruplarının ortanca PFS süreleri sırasıyla 11, 11, 10 ve 8 ay olarak tespit edildi. Bu gruplar karşılaştırıldığında PFS süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,546). Wild tip olup anti-EGFR alan 23 hasta anti-VEGF alan 16 hasta vardı. Genal sağkalım süreleri sırasıyla ulaşılamamış ve 28 ay idi (p=0,161). Ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri ise sırasıyla 12 ay ve 8 ay idi (p=0,076). Bu hastaların GS ve PFS süreleri Şekil 4.17 ve 4.18'de gösterilmiştir.

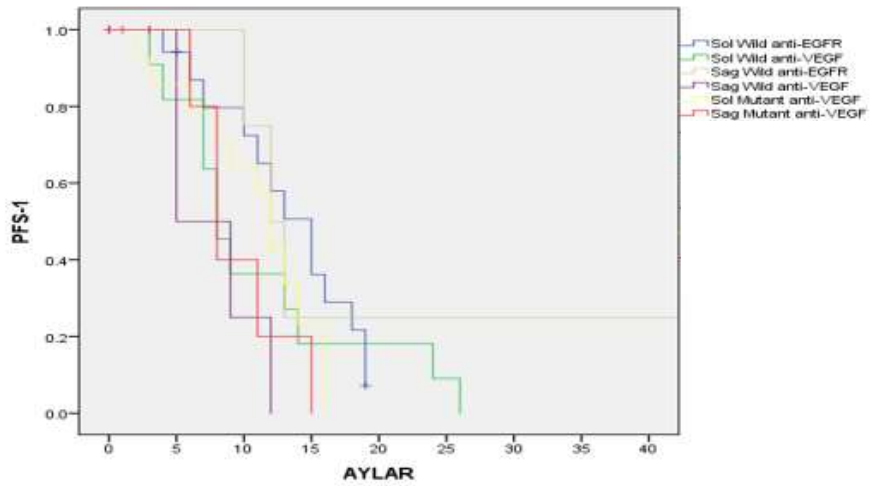


Şekil 4.17. Wild tip hastaların anti-EGFR ve anti-VEGF tedavileri almasına göre genel sağkalım grafiği



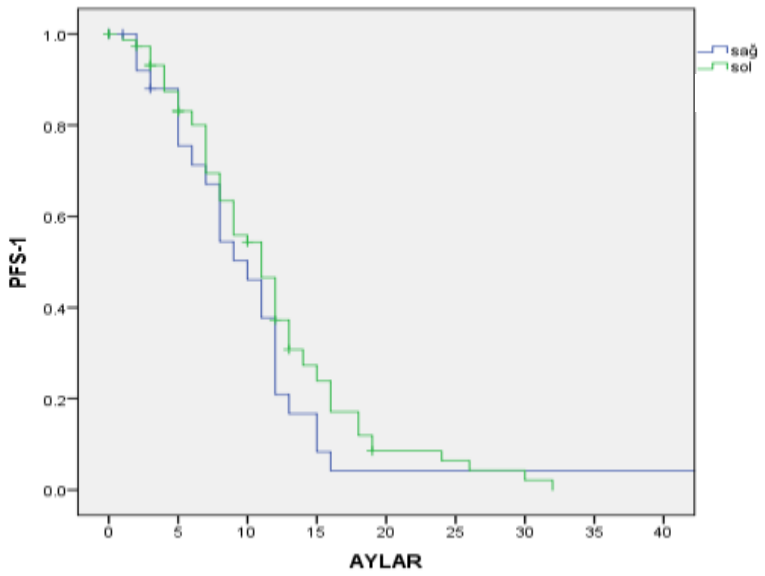
Şekil 4.18. Wild tip hastaların anti-EGFR ve anti-VEGF tedavileri almasına göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Bu hastaların tümör lokalizasyonunu ve mutasyon durumunu analizle beraber hedefe yönelik tedavi türüne göre sınıflandırdığımızda sol yerleşimli wild anti-EGFR (19 hasta) , sol yerleşimli wild anti-VEGF (11 hasta), sağ yerleşimli wild anti-EGFR (4 hasta), sağ yerleşimli wild anti-VEGF (5 hasta), sol yerleşimli mutant anti-VEGF (14 hasta), sağ yerleşimli mutant anti-VEGF (8 hasta) grupları oluşturuldu. Bu hasta gruplarının ortanca PFS süreleri sırasıyla 15, 8, 12, 5, 12 ve 8 ay idi. Bu grupların PFS süreleri Şekil 4.19'da gösterilmiştir.



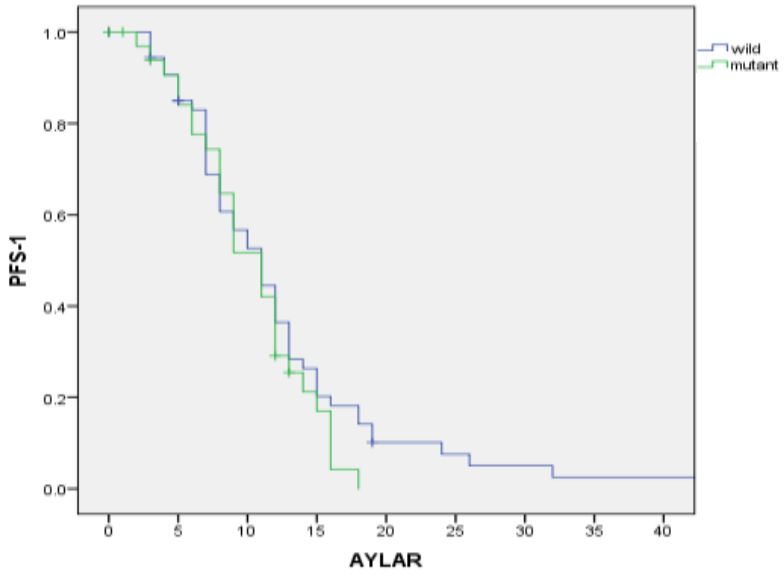
Şekil 4.19. Mutasyon durumu tümör lokalizasyonu ve anti-EGFR anti-VEGF almasına göre hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen ve değerlendirmeye alınan hastaların tedaviden bağımsız tümör lokalizasyonu ile PFS süreleri incelendiğinde sağ yerleşimli tümörü olan 28 hastanın PFS süresi 10 ay, sol yerleşimli tümörü olan 76 hastanın PFS süresi 11 ay olarak bulundu. Ancak yerleşim yerlerine göre karşılaştırıldığında PFS süreleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p=0,322). Bu hastaların PFS süre eğrileri Şekil 4.20'de gösterilmiştir.



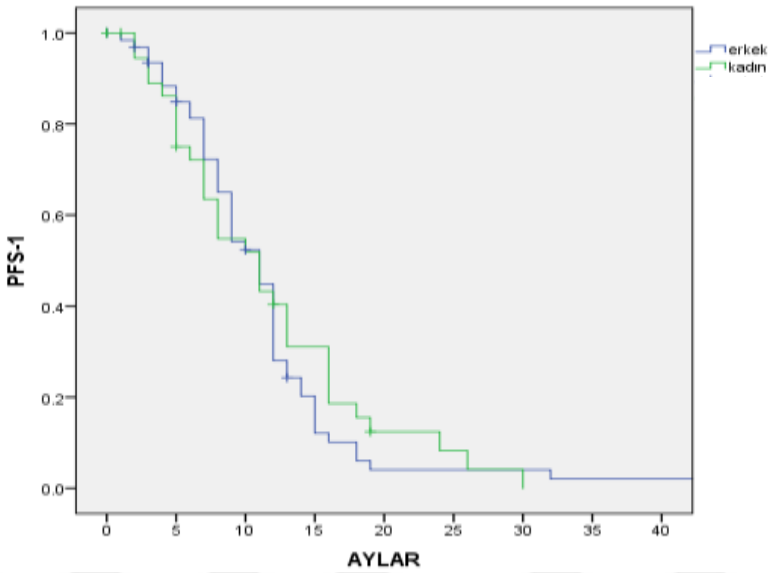
Şekil 4.20. Tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedaviden bağımsız mutasyon analizleri ile PFS süreleri incelendiğinde wild-tip olan 56 hastanın PFS süresi 11 ay, mutant olan 34 hastanın PFS süresi 11 ay olarak bulundu. Bu iki grup karşılaştırıldığında PFS süreleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p=0,308). Bu hastaların PFS süre eğrileri Şekil 4.21'de gösterilmiştir.



Şekil 4.21. Mutasyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Değerlendirmeye alınan hastaların 64'ü erkek 39'u kadındı. Hastaların tedaviden bağımsız cinsiyete göre ortanca PFS süreleri her iki cinsiyette de 11 ay olarak bulundu (p=0,597). Bu hastaların PFS süre eğrileri Şekil 4.22'de verilmiştir.



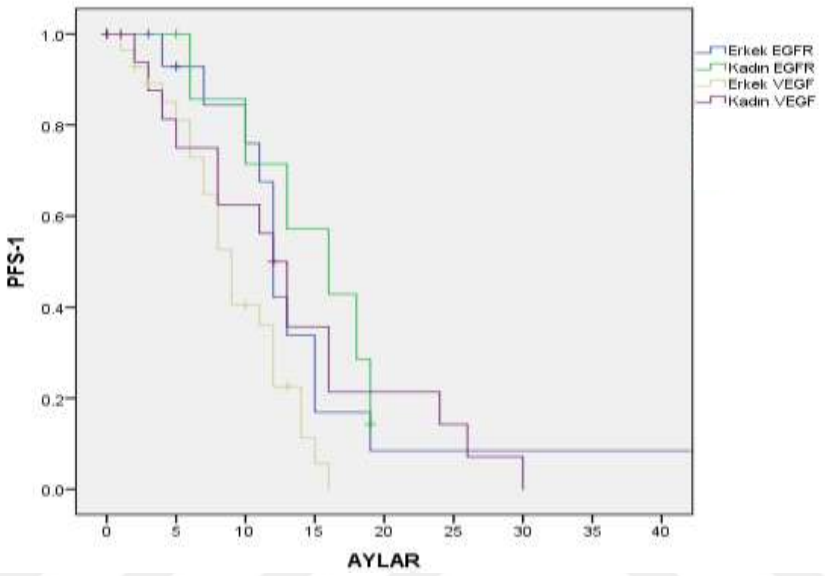
Şekil 4.22. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmaya alınan hastalar cinsiyet ve aldıkları hedefe yönelik tedavilere göre sınıflandırıldığında anti-EGFR tedavisi alan 16 erkek ve 8 kadın; anti-VEGF tedavisi alan 29 erkek ve 19 kadın olduğu görüldü. Bu hastaların ortanca PFS süreleri sırasıyla 12, 16, 9 ve 12 ay olarak saptandı. Bu hasta gruplarının birbirleriyle karşılaştırılması Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Anti-EGFR ve anti-VEGF tedavisi alan erkek hastalar karşılaştırıldığında p=0.046 anlamlı olarak saptanmıştır. Bu grupların PFS süreleri Şekil 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Birinci basamak tedavide cinsiyete göre anti-EGFR ve anti VEGF ajanlarının progresyonsuz sağkalım süresine göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Anti-VEGF	Anti-EGFR	P değeri
Erkek	9	12	0,046
Kadın	12	16	0,609



Şekil 4.23. Cinsiyete ve anti-EGFR/anti-VEGF ajanlarını almasına göre hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

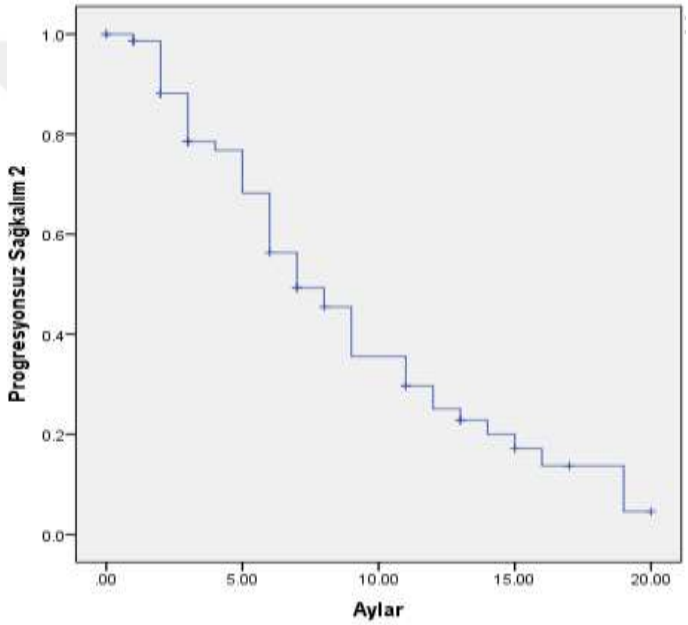
Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde akciğer metastazı olmayan ve anti-EGFR tedavisi alan 17 hasta, anti-VEGF tedavisi alan 36 hasta; akciğer metastazı olan ve anti-EGFR tedavisi alan 7, anti-VEGF tedavisi alan 12 hasta olduğu görüldü. Bu hasta gruplarının ortanca PFS süreleri sırasıyla 13, 9, 11 ve 11 ay olduğu görüldü (p=0,257). Hastalardan karaciğer metastazı olmayan ve anti-EGFR tedavisi alan 6, anti-VEGF tedavisi alan 12; karaciğer metastazı olan ve anti-EGFR tedavisi alan 18, anti-VEGF tedavisi alan 36 hasta olduğu görüldü. Bu hasta gruplarının ortanca PFS süreleri sırasıyla 10,11,13 ve 9 ay idi (p=0,293).

Çalışmaya dahil edilen hastaların metastazlarının saptandığı sırada bakılan CEA değeri normal aralıkta olan 16 kişinin ortanca PFS süresi 12 ay iken CEA değeri yüksek olan 66 kişinin PFS süresi 10 ay olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.469). CA-19.9 değeri normal aralıkta olan 43 kişinin ortanca PFS süresi 12 ay iken CA19-9 değeri yüksek olan 35 kişinin

PFS süresi 8 ay olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.117).

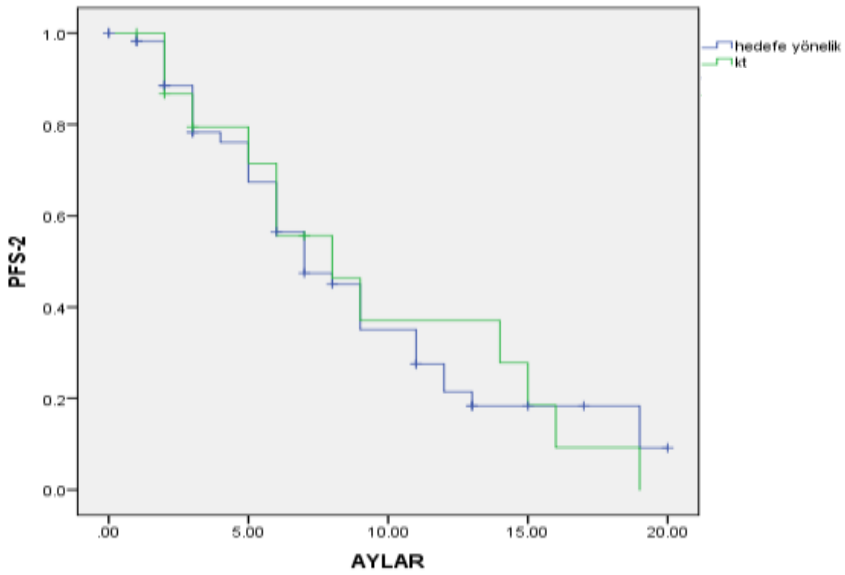
İkinci basamak tedavilerin analizleri

Metastatik hastalık ikinci basamak tedavi alıp takibi tamamlanan 72 hasta vardı. Bu 72 hastanın ortanca PFS süresi 7 ay olarak tespit edildi. 2. Basamak PFS grafiği Şekil 4.24'de gösterilmiştir.



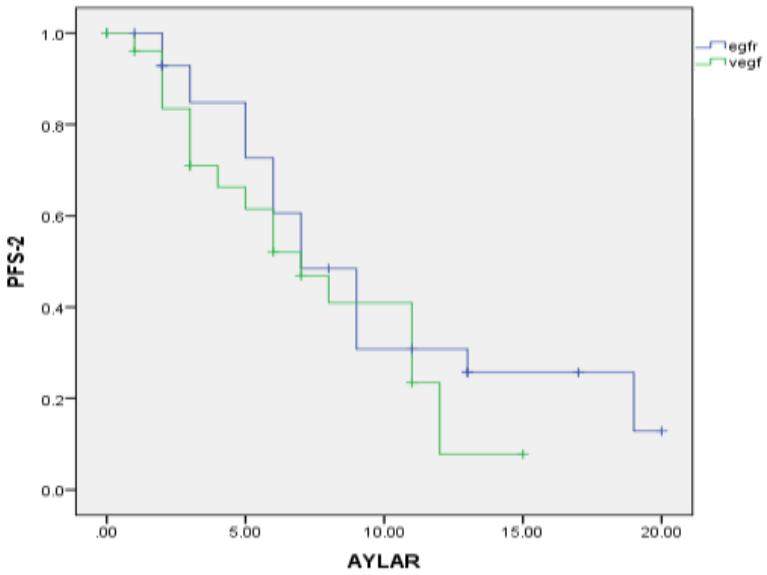
Şekil 4.24. İkinci basamak progresyonsuz sağkalım grafiği

İkinci basamak hedefe yönelik tedavi alanların ortanca PFS'si 7 ay, sadece KT alanların ortanca PFS'si 8 ay olarak saptandı (p=0,973). Bu hastaların PFS süreleri Şekil 4.25'de gösterilmiştir.



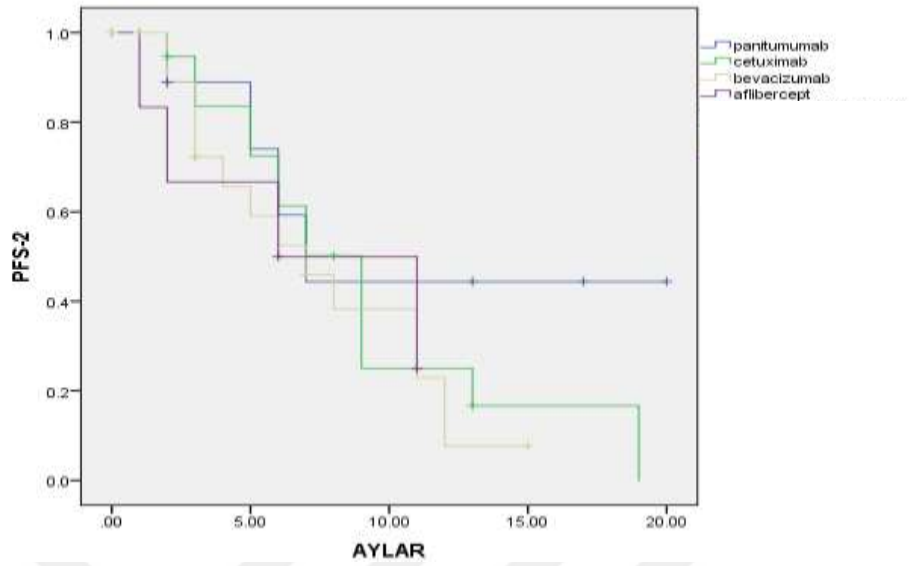
Şekil 4.25. Hedefe yönelik tedavi alan ve sadece kemoterapi alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ikinci basamak kemoterapi tedavi protokollerine bakıldığında anti-EGFR alan 30 hasta ile anti-VEGF alan 7 hastanın ortanca PFS süreleri aynı ve 7 aydı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,283). Bu iki grup arasındaki PFS süre eğrileri Şekil 4.26'da gösterilmiştir.



Şekil 4.26. İkinci basamak tedavide anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

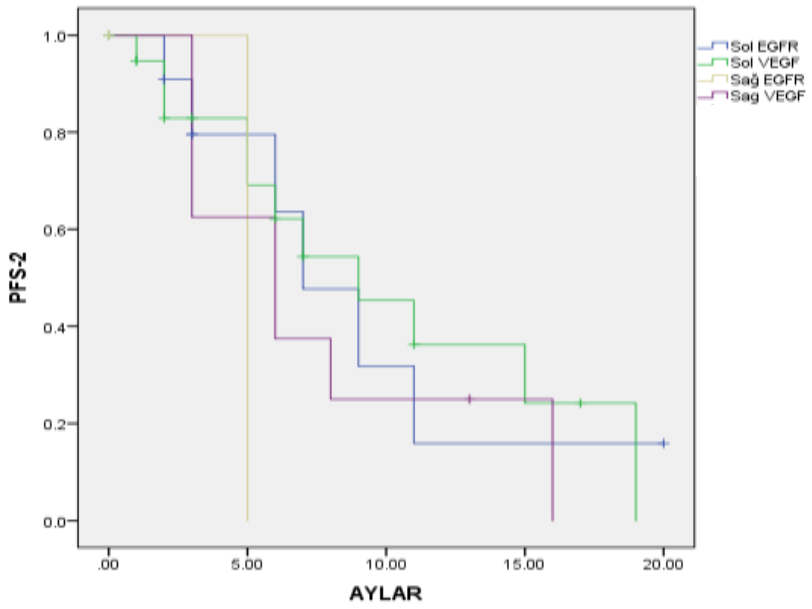
Hastaların aldıkları hedef tedaviler tek tek incelendiğinde Panitumumab alan 9, Setuximab alan 21, Bevacizumab alan 20, Aflibercept alan 6 hastanın ortanca PFS'leri sırasıyla 7, 9, 7 ve 6 ay idi (p=0,511). Bu tedavilerin PFS süre eğrileri Şekil 4.27'de gösterilmiştir.



Şekil 4.27. İkinci basamak hedefe yönelik farklı ajan alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

İkinci basamak tedavide çalışmaya dahil edilen tümör yerleşimi sol kolon olup anti- EGFR alan 11 hasta, anti -VEGF alan 20 hasta; tümör yerleşimi sağ kolon olup anti -EGFR alan 2 hasta, anti- VEGF alan 8 hasta vardı. PFS'leri sırasıyla 7, 9, 5 ve 6 ay olarak hesaplandı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,592). Bu grupların PFS süreleri Şekil 4.28'de verilmiştir.

Sol kolon yerleşimli ve anti- VEGF alan 21 hastanın ortanca PFS'si 8 ay iken sağ kolon yerleşimli 5 hastanın ise 5 ay idi (p=0,827). Sol kolon yerleşimli ve anti-EGFR alan 26 hastanın ortanca PFS'si 7 ay iken sağ kolon yerleşimli 11 hastanın ise 9 ay idi (p=0,358).



Şekil 4.28. Tümör lokalizasyonuna göre anti-EGFR ve anti-VEGF alan hastaların progresyonsuz sağkalım grafiği

İkinci basamak tedavide çalışmaya katılan hastaları hem lokalizasyon hem mutasyon hem de hedefe yönelik tedavi türüne göre gruplandırdığımızda 6 grup oluşuyordu. Sol kolon wild-tip anti-EGFR, sol kolon wild-tip anti-VEGF, sağ kolon wild-tip anti-EGFR, sağ kolon wild-tip anti-VEGF, sol kolon mutant-tip anti-VEGF, sağ kolon mutant-tip anti-VEGF sırasıyla 10, 10, 2, 4, 9 ve 4 idi. Ve bu hastaların PFS'leri sırasıyla 7, 7, 5, 3, 19 ve 6 ay saptandı. Tüm gruplar kıyaslandığında anlamlı bir fark yoktu (p=0.765).

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünyada üçüncü sıklıkta görülen malignitedir ve kanserle ilişkili mortalitenin ikinci en sık nedenidir (1). Türkiye verilerine bakıldığında ise hem kadın hem erkeklerde üçüncü sıklıkta görülen kanserdir (138). Kolorektal kanserde sağkalım büyük oranda tanı anındaki hastalığın evresine bağlıdır. 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %90 civarında iken bölgesel hastalıkta bu oran %70'e, uzak metastaza sahip hastalarda ise %10 civarına düşmektedir (7).

Son yıllarda kanser tedavisinde gerçekleşen gelişmelerle birlikte ortaya çıkan hedefe yönelik tedavilerin kullanımı birçok ileri evre kanserde yeni bir umut olmuştur. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde geleneksel kemoterapiye ek hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanımıyla sağkalımın önemli ölçüde uzadığı bulunmuştur. Büyüme faktörlerini hedef alan monoklonal antikorlar klinik uygulamalarda en fazla uygulanan ajanlardır.

Günümüzde kolorektal kanserde özellikle EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) ve VEGF-R'ye (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü) karşı oluşturulan monoklonal antikor ve/veya tirozin kinaz inhibitörleri, aynı zamanda da VEGF tuzak oluşturan monoklonal antikor yaygın olarak kullanılmaktadır. EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikorlar başlıca Setuximab ve Panitumumabtır. Aynı zamanda multitarget kinaz inhibitörü olan Regarofenib de metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. VEGFR karşı etkili antiangiogenik bir ilaç olan Bevacizumab da tedavide kullanılan bir diğer hedefe yönelik monoklonal antikordur.

VEGF tuzak oluşturan Aflibercept ise son yıllarda tedavi protokollerine giren yeni bir monoklonal antikordur. Bu tedaviler tek başlarına veya mevcut kemoterapi rejimlerine eklenerek kullanabilmektedir.

Metastatik hastalık gelişen hastalar tanı anında cerrahi yapılamadığından birinci basamak tedavi önemlidir. Bu nedenle metastatik kolorektal kanserlerin tedavisi ile ilgili pek çok çalışma ve kılavuz mevcuttur. Her geçen gün kolorektal kanserlerin prognozunu, tedavini yanıtını etkileyen yeni faktörler, yeni tedavi modaliteleri ortaya konmaktadır. Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda hedefe yönelik tedaviler olan anti-VEGF (Bevacizumab, Aflibercept) anti-

EGFR (Setuximab, Panitumumab) ve multikinaz inhibitörünün (Regorafenib) genel sağ kalıma, progresyonsuz sağ kalıma etkileri ve yan etki gelişiminin incelemesi ve hasta tümör özelliklerine göre etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Çalışmamızda elde edilen verilerin literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GLOBOCAN 2012 verilerine göre Dünya'da kolorektal kanseri insidansı erkeklerde 100.000'de 20.6, kadınlarda 100.000'de 14.3'tür (139). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 67'si erkek, 43'ü kadındı. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında GLOBOCAN verileriyle uyumlu olduğu görüldü.

Siegel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, son yıllarda 50 yaş altında kolorektal kanser görülme riski artmış olduğu gösterilse de kolorektal kanserin 50 yaş üzerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (140). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58,7 olarak literatürle uyumlu olarak bulundu.

Nawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolorektal kanserin üçte biri sağ kolonda üçte ikisi sol kolonda görülmektedir (141). Çalışmamızda sol kolon tümörleri %42.7 iken sağ kolon tümörleri %27.3 rektum tümörleri %27.3 olarak saptandı. Literatürde rektum yerleşimli tümörlerde sol kolona dahil edilmişti. Çalışmamızda da rektum tümörleri sol kolon tümörlerine dahil edildiğinde literatürle uyumlu olarak saptandı.

Hastaların başvuru sırasındaki değerlendirmesine bakıldığında 63 hastada (%57,3) tanı anında metastazın olduğu ve bu hastaların Evre IV olarak sınıflandırıldığı, geri kalan 47 hastada metastaz saptanmadığı non-metastatik olan hastaların izlem sırasında metastaz olması üzerine çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yarısından fazlasının tanı anında metastatik olduğu dikkati çekmektedir.

Rezektabl olmayan metastatik kolorektal kanser tanısı alan hastaların genel sağkalımı, floropirimidin monoterapi döneminden çoklu sitotoksik ajanların ve hedefe yönelik tedavilerin kullanımıyla yaklaşık 1 yıldan 30 aya kadar artmıştır.

Kolorektal kanserde kullanılan hedefe yönelik ajanlar çoğunlukla EGFR ve VEGF yönelik tedavilerdir. VEGF hedefli monoklonal antikor olan Bevacizumab, FDA tarafından metastatik KRK'in birinci basamak tedavisi için onaylanan ilk antianjiyogenik ajandır (142).

Yapılan çalışmalarda Bevacizumabın PFS ve GS'de mütevazi fakat istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme kaydettiği ve Bevacizumab'ın metastatik kolorektal kanserde anjiyogenez inhibisyonunu sağlamasıyla tedavide avantaj sağladığı görülmüştür (142).

Metastatik KRK'li hastalarla yapılan bir faz III çalışması olan AVF2107g çalışmasında IFL tedavisine Bevacizumab eklendiğinde GS 15.6 aydan 20.3 aya yükselmiştir (p= 0,001) (80). ECOG-3200 çalışmasında ikinci basamakta FOLFOX 4 ile FOLFOX4+Bevacizumab ve sadece Bevacizumab terapileri karşılaştırılmış. Bevacizumab eklenen grupta sağkalımda istatiksel ve klinik olarak anlamlı GS'da artış saptanmıştır (143).

Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık % 80'i EGFR'yi eksprese eder veya aşırı eksprese eder; aşırı ifade, sağkalımın azalması ve metastaz riskinin artması ile ilişkilidir. Kolorektal kanserdeki çoğu klinik veri, bir rekombinant kimerik monoklonal IgGl antikoru olan Setuximab ve insan EGFR'ye özgü bir antikor olan Panitumumab gibi reseptör bloke edici antikorların tedavi için yeni alternatif getirebileceğini göstermiştir. Bu antikorlar kemoterapi naif hastalarda ve kemoterapiye dirençli olan hastalarda tümörlerin genel yanıt oranını iyileştirerek etkinlik göstermektedir. Bu ajanlar metastatik KRK'li hastalarda GS ve PFS'yi arttırdığı izlenmiştir (14).

Faz 3 CRYSTAL çalışmasında birinci basamak KRAS wild tip metastatik KRK'de FOLFİRİ/FOLFOX rejimlerine Setuximab eklenerek karşılaştırıldı. PFS 8.7 aydan 9.9 aya (p= < 0.001) ve GS 21 aydan 24.9 aya yükseldiği bulundu (p=0,005) (97). BOND çalışmasında İrınotekan bazlı kombinasyona Setuksimab eklenmesi ile GS da ve PFS süresinde artış sağlandı (94). OPUS çalışmasında 599 hastaya FOLFIRI, 599 hastaya ise FOLFIRI+Setuximab verildi. Setuximab kolunda istatistiksel anlamlı olmayan sağkalım üstünlüğü sağlandı.

PRIME çalışmasında KRAS wild tip metastatik KRK hastalarında Panitumumab-FOLFOX4'ün FOLFOX4 ile karşılaştırıldığında; Panitumumab kolunda PFS 9.6 ay yalnız FOLFOX4 alan kolda 8 ay olarak bulunmuş ve anlamlı olarak PFS'yi iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca güncel analizinde panRAS wild tipte GS'de de anlamlı üstünlüğü göstermiştir (98).

Çalışmamızda değerlendirilen birinci basamak hedefe yönelik tedavi alan 72 hasta, sadece KT alan 32 hastanın karşılaştırılmasında GS süreleri sırasıyla 35 aya 41 ay idi (p=0,327). Birinci basamakta sadece KT alan hastaların GS süresinin yüksek çıkmasının nedeni, hastalardan 28'inin ikinci basamakta hedefe yönelik tedavi almasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Hastaların ortanca PFS'leri sırası ile 12 ay ve 9 ay olarak saptandı (p=0,079). İkinci basamak hedefe yönelik tedavi alanların ortanca PFS' si 7 ay, sadece KT alanların 8 ay olarak hesaplandı (p=0,973). Analizlerimizde istatiksel olarak hedef tedavinin sadece kemoterapi alanlardan anlamlı bir üstünlüğü olmasa da hedef tedavi alanların ortanca PFS değerinde artış olduğu görülmüştür.

RAS mutasyonu tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık yarısında mevcuttur. Mutasyonlar, RAS GTPaz'ı yapısal olarak aktif hale getirir; aktif RAS, tümörjenik hücre içi sinyal yollarını indükler. RAS mutasyon durumu moleküler hedef tedavi seçimini değiştirmekte ve sağkalımı etkilemektedir. Bu nedenle, anti-EGFR monoklonal antikor seçiminden önce tümörün RAS durumu incelenmelidir. Lievre ve ark. tarafından K-RAS mutant hastalarda Setuximab yanıtı bakılmış ve Setuksimab direnci için güçlü prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (144).

FIRE-3 faz 3 çalışmasında KRAS wild tip metastatik KRK'li hastalar rastgele FOLFIRI+Bevacizumab ve FOLFIRI+Setuximab kollarına randominize edilmiş. Hastaların PFS ve tedaviye cevap oranları her iki grupta benzerdi. wild tip panRAS metastatik KRK'li hastalarda FOLFIRI+Setuximab kolunda GS 33.1 ay iken FOLFIRI+Bevacizumab kolunda GS 25 ay olarak bulundu (p=0,0059) (145). PEAK faz 2 çalışmasında, KRAS wild tip metastatik KRK'li hastalar KT+Panitumumab ve KT+Bevacizumab kollarına randominize edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası PFS'de anlamlı fark olmamasına karşın Panitumumab kolunda PFS daha yüksekti (13 aya 9.5 ay) (p=0,353). Ortanca GS; KT+Panitumumab kolunda 34.2 ay, KT+Bevacizumab kolunda 24.3 ay olarak bulunmuştur (p=0,009) (146). CALGB / SWOG 80405 faz 3 çalışmasında ise metastatik kolorektal kanserli hastalarda 1. Basamakta FOLFOX veya FOLFIRI kemoterapileri ile kombinasyonda Bevacizumab ile Setuximab'ın etkinliği karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası GS'de anlamlı fark saptanmadı (30 ay- 29 ay p=0,08). Setuximab kolunda PFS 10.5 ay bevacizumab kolunda 10.6 aydı (p=0,45) (86). Bu çalışmada anti-EGFR

tedavisinin RAS wild tip metastatik KRK'li hastalarda Bevacizumab'a kıyasla üstünlüğü desteklenmemiştir.

Çalışmamızda birinci basamak anti- EGFR alan 24 hasta ile anti-VEGF alan 48 hastanın ortanca PFS'leri sırası ile 13 ay 9 ay idi (p=0,068) . İkinci basamak anti-EGFR alan 30 hastanın ortanca PFS'si 7, anti-VEGF alan 26 hastanın da ortanca PFS'si 7 aydı (p=0,283). Wild tip olup anti-EGFR alan 23 hasta, anti-VEGF alan 16 hastanın GS süreleri sırasıyla ulaşılamamış ve 28 ay idi (p=0,161). Ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri ise sırasıyla 12 ay ve 8 ay idi (p=0,076). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, anti-EGFR'nin anti-VEGF'ye karşı anlamlı bir üstünlüğü yoktu.

Gervaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sağ kolon kanserinin 5 yıllık sağ kalımının sol kolon kanserine göre daha kısa olduğu görülmüştür (p < 0.001) (46). Lim ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5 yıllık PFS ve GS sol kolon lokalizasyonlu hastalarda anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (p=0,031, p=0,012) (58).

Venook ve ark. metastatik KRK hastalarında birinci basamak tedavi olarak kemoterapi ile eş zamanlı Bevacizumab ve Setuximab'ı karşılaştırmak için, CALGB / SWOG 80405 klinik çalışmasından elde edilen verileri retrospektif olarak değerlendirdi. Sol tümör lokalizasyonunda olanların sağ tümör lokalizasyonuna göre ortanca GS'si daha uzun saptanmıştır (33.3 ay-19.4 ay) (96).

PROVETTA çalışması, Bevacizumab – FOLFİRİ rejimi ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkiye bakılmış, sağ kolon tümörlerinde progresyonsuz sağkalım 9,9 ay, sol kolon kanserinde 12,1 ay olarak hesaplanmış (p<0,001). Sağ kolon kanserinde GS 24,8 ay sol kolon kanserinde GS 42 ay olarak değerlendirilmiştir (p<0.001) (79). Bizim çalışmamızda sağ kolon yerleşimli 27 hastanın GS'ı 28 ay iken, sol kolon yerleşimli 76 hastanın GS'ı 40 aydı. (p=0,346). Çalışmamızda tümör lokalizasyonuna göre GS süresi istatiksel olarak anlamlı değildi. Ancak sol kolon GS'ı sağ kolona göre daha yüksek olması literatüre benzer şekilde bulundu. Hastalar 1. Basamakta sol kolon yerleşimli anti-EGFR ile sağ kolon yerleşimli anti-EGFR tedavi alanlar karşılaştırıldığında ortanca PFS süreleri sırasıyla 10 ve 12 ay olarak hesaplandı (p=0,721). Bu analiz literatürle uyumlu değildi. Hastalar sol kolon yerleşimli anti-VEGF ile sağ kolon yerleşimli anti-VEGF tedavi

alanlar karşılaştırıldığınsa ortanca PFS süreleri sırasıyla 12 ve 8 ay olarak hesaplandı (p=0,218).Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürle uyumlu biçimde sol kolon tümör lokalizasyonlu kolorektal kanser hastalarının tedavi yanıtı daha iyi saptandı.

İkinci basamakta da birinci basamak analizlerine benzer şekilde sol kolon yerleşimli ve anti- VEGF alan 21 hastanın ortanca PFS'si 8 ay iken sağ kolon yerleşimli 5 hastanın ise 5 aydı. (p=0,827). Sol kolon yerleşimli ve anti- EGFR alan 26 hastanın ortanca PFS'si 7 ay iken sağ kolon yerleşimli 11 hastanın ise 9 aydı (p=0,358).

Çalışmamızın; tek merkezli olması, retrospektif olması, homojen hasta dağılımının sağlanamaması ve hasta sayısının az olması dezavantajlarıdır. Bu çalışmanın daha fazla hasta sayısının olduğu alt grup analizi için yeterli homojenitenin sağlandığı, iyi tasarlanmış çalışmaların sonuçları ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda metastatik kolorektal kanser hastalarında anti-EGFR ve anti-VEGF ajanlarının etkinlikleri ve etkinliğine etki eden faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda 110 hasta bulunmaktaydı. Hastaların ortanca takip süresi 21 ay olarak tespit edildi. Çalışmamızda metastatik kolorektal kanserli hastaların beklenen ortanca sağkalımı 40 ay olarak saptanmıştır. Bunun en önemli sebebinin ise hastalara etkin hedefe yönelik tedavi verilmesinin olduğu düşünüldü.

Hedef tedavi alan hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımında geleneksel kemoterapiye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Hedef tedavi seçiminde tümör lokalizasyonu ve mutasyon durumunun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine istatistiksel anlamı olmasa da klinik olarak anlamlı etkisi izlenmiştir.

Seçilecek hedefe yönelik tedavinin belirlenmesinde tümör lokalizasyonu, mutasyon varlığı, hastanın yaşı ve performans durumuna göre bireyselleştirilmedir. Böylece hastalar en uygun hedefe yönelik tedaviyi alabilecekleri için hem tedavi yanıtları artacak hem de toksisite ve tedavi maliyetlerinin önüne geçilecektir.

Hedefe yönelik tedavilerin daha fazla kullanımı ile birlikte daha çok ve yeni verilerin elde edilmesi ve sonucunda yeni tedavi protokolleri belirlenebilir. Bu amaçla fazla sayıda hastayı içeren iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A. Cancer statistics, 2018. CA2018, Cancer J Clin.; 7–30, 68:.

2. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. Cancer 2018; 124:2785.

3. (Nawa T., Kato J., Kawamoto H., Okada H., Yamamoto H., Kohno H., Endo H., Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008;23:418–423.

4. (Bale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. Colorectal Dis 2005;7:398–402.

5. Fatima A. Haggar, M.P.H.1,2 and Robin P. Boushey, M.D., Ph.D. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors.

6. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov; 22(4): 191–197.

7. **Jemal A, Clegg L X, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer. 2004 ve 101(1):3–27.**

8. Recio-Boiles A, Cagir B. Cancer, Colon. StatPearls Publishing; 2018 Jan. 5-78.

9. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, Tyndall A and Hohmann J: Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. World J Gastroenterol 19: 8502-8514, 2013.

10. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol. 2015;26(1):1.

11. **kaplan arıncı, alaittin elhan.** sindirim sistemi. *anatomi.* 2005, Cilt 1, s. 251-261.

12. **Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co ve 1999.p.1265-382.**

13. **arthur c. guyton, john e. hall.** gastrointestinal fizyoloji. *tıbbi fizyoloji.* 2011, s. 735-737.

14. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG et al. Colorectal cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2015 Nov 5;1. 15065.

15. **Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D, Boer R, Winawer SJ, Habbema JD, Zauber AG.** how much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. Cancer. 2006;107(7):1624–1633.

16. Torre LA, Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update.2016 Jan;25(1):16-27).

17. (4 Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, et al. Trends in 'cure' fraction from colorectal cancer by age and tumour stage between 1975 and 2000, using population-based data, Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(10):974–983. .

18. Weinberg BA, Marshall JL. Colon Cancer in Young Adults: Trends and Their Implications. Curr Oncol Rep. 2019 Jan 18;21(1):3.

19. Lynch, H.T.; de la Chapelle, A. Hereditary colorectal cancer. N. Engl. J. Med. 2003, 348, 919–932.

20. .Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Ann Intern Med 2003; 138: 560. .

21. (Vasen HFA, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12:88–97.

22. Song M, Garrett WS, Chan AT.Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. Gastroenterology. 2015 May;148(6):1244-60.

23. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved.Cancer Prev Res (Phila). 2011 Feb; 4(2):177-84.

24. (Martinez-Useros, J.; Garcia-Foncillas, J. Obesity and colorectal cancer: Molecular features of adipose tissue. J. Transl. Med. 2016, 14, 21. .

25. Pöschl G, Seitz HK Alcohol and cancer. 2004 May-Jun; 39(3):155-65.

26. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. J Surg Oncol 2010; 101: 706-712.

27. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001;48:526–535.

28. Ekbom A,Helmick C,Zack M,adami HO.Ulcerative colitis and colorectal cancer.A population-based study. N Engl J Med. 1990 Nov 1; 323(18):1228-30.

29. **Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of DiseaseEpidemiology, Pathophysiology, and Management.Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S.Cancer Prev Res (Phila). 2016 Dec ve 9(12):887-894.**

30. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG.Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms.World J Gastroenterol. 2011 Jan 28;17(4):444-8.

31. (Vigneri PG, Tirrò E, Pennisi MS, Massimino M, Stella S, Romano C, Manzella L.The Insulin/IGF System in Colorectal Cancer Development and Resistance to Therapy. Front Oncol. 2015; 5():230.

32. S. Ezzat, C. Strom, and S. Melmed, “Colon polyps in acromegaly,” Annals of Internal Medicine, vol. 114, no. 9, pp. 754–755, 1991.

33. Baxter, N.N., Tepper, J.E., Durham, S.B., Rothenberger, D.A., and Virnig, B.A. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study.Gastroenterology. 2005; 128: 819–824.

34. **mayer, robert j.** colorectal cancer. [yazan] fauci, hauser, longo, jameson,loscalzo kasper. *harrison’s principles of internal medicine.* s. 537-538.

35. **Harold Frucht, MDAimee L Lucas, MD, MS.** Molecular genetics of colorectal cancer. Jan 15, 2019.

36. **Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. Nat Genet 1994 ve 6:273.**

37. Bird A. The essentials of DNA methylation. Cell. 1992; 70:5–8.

38. Worthley DL, et al. DNA methylation within the normal colorectal mucosa is associated with pathway-specific predisposition to cancer. Oncogene. 2010; 29:1653–62.

39. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. uptodate.

40. *cecil essention.* s. 708-1325.

41. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, et al: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med 366: 687-696, 2012.

42. Carter D, Eliakim R. PillCam colon capsule endoscopy (PCCE) in colonic diseases. Ann Transl Med. 2016 Aug;4(16):307. .

43. **Chyke Doubeni, MD, FRCS, MPH.** Tests for screening for colorectal cancer. Jun 28, 2019.

44. Cancer, Colon.Recio-Boiles A, Cagir B. StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2018 Jan 8.page 11- 78.

45. **Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J,.** ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23: 2479-2516, 2012.

46. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, Delrio P.Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review).Oncol Rep. 2015 Sep;34(3):1087-96. .

47. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5313.

48. .Van de Velde CJH, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. Eur J Cancer. 2014; 50:1.e1–1.e34. .

49. Mulder SA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. Cancer Epidemiol. 2011; 35:442–7. .

50. Tudyka V, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. Eur J Surg Oncol. 2014; 40:469–75. .

51. **Benson B, Venook P, Al-Hawary M.** NCCN Guidelines Insights Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(4):359–369 .

52. Jeffrey W Clark, MDHanna K Sanoff, MD, MPH.Adjuvant therapy for resected stage III (node-positive) colon cancer.uptodate. Jan 15, 2019.

53. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer.J Clin Oncol 2004;22:3408–19.

54. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020–9.

55. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109–16.

56. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29:3768–74.

57. Wu, C. (2018). Systemic Therapy for Colon Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America, 27(2), 235–242. .

58. **Haller DG, Tabernero J, Maroun J, Braud F de, Price T, van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll H:.** Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011, 29:1465-71.

59. *James J. Lee, MD, PhD ,Edward Chu, MD colon canser: might less be more?Oncology (Williston Park) 2018. 32(9):437-442, 444.* 18 september 2018.

60. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. CA. Cancer J Clin 2014;64:104–117.

61. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. Lancet 2007;370:135–42.

62. Wu C. Systemic Therapy for Colon. Surg Oncol Clin N Am 27 (2018) 235–242.

63. **Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al.** FOLFIRIS plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectalcancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015;16:1306–15.

64. **Guo-Jun Tong, Gui-Yang Zhang, Jian Liu, Zhao-Zheng Zheng, Yan Chen, Ping-Ping Niu, and Xu-Ting Xu.** Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data World J Clin Oncol. 2018 Nov 10; 9(7): 148–161. .

65. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Oncology. 2017;3(2):211-9.

66. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(3):177-93.

67. LIU, G.-H., ZHOU, Z.-G., CHEN, R., WANG, M.-J., LI, Y. &SUN, X.-F. 2013. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Tumor Biology, 34, 2175-2181.

68. GREIHUBER, J. & DOLEZEL, J. (2009). 2C or not 2C: a closer look at cell nuclei and their DNA content. Chromosoma. 118(3), pp.391-400.

69. HERBST A., RAHMIG K., STIEBER P., PHILIPP A.,JUNG A., OFNER A., CRISPIN, A., NEUMANN J.,LAMERZ R. & KOLLIGS, F.T. 2011.Methylation of NEUROG1 in serum is a sensitive marker for the detection of early colorectal cancer.Am J Gastroenterol, 106,1110-8.

70. Systemic Therapy for Metastatic Disease: monoclonal antibodies. [yazan] Robert A. Wolff. Hagop M. Kantarjian. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology, Third Edition.* 2016.

71. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975;256: 495–497.

72. ŞAKALAR Ç. ve Ark.Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar.F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.2013; 27 (2): 105 - 110.

73. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. Biol Pharm Bull. 2011; 34(12):1785-8.

74. Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K Br J Surg.Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. 2006 Dec; 93(12):1456-63.

75. Pavlidis E. Pavlidis t. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: A review .World J Gastroenterol. 2013 Aug 21; 19(31): 5051–5060.

76. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudła B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - part 1: in physiology and pathophysiology.Endokrynol Pol. 2011; 62(5):444-55.

77. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer 2002; 2: 727–39.

78. Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K.Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer.Br J Surg. 2006 Dec; 93(12):1456-63.

79. Krämer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. J Clin Pharm Ther 2007; 32: 1-14.

80. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil,and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335–42.

81. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as secondline treatment of colorectal cancer. Oncologist 2007; 12: 356-361.

82. **Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S,Hurwitz H.** Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol 2005; 91: 173-180.

83. **Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al.** Addition of aflibercept to fluorouracil,leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatinbased regimen. J Clin Oncol 2012; 30: 3499–3506.

84. **Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R et al.** Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. Eur J Cancer 2014; 50: 320–331.

85. Seeber A. Gastl G.Targeted Therapy of Colorectal Cancer.Oncol Res Treat 2016;39:796–802.

86. *RAISE Study Investigators: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE).* Lancet Oncol 2015, s. 16: 499–508.

87. Ramucirumab mCRC. U.S. Food and Drug Administration http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm444496.htm. Accessed June 20, 2016. .

88. Wells A. EGF receptor. Int J Biochem Cell Biol.1999;31:637–43.

89. Shah RR, Shah DR.Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology.Drug Saf. 2019 Jan 16.

90. Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. PLoS One 2013; 8:e65995.

91. Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAFmutated colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2014;13:164–171.

92. Arnold D,Lueza B,Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumorside in patients with RAS wildtype metastatic colorectalcancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials.Ann Oncol 2017;28:1719-29.

93. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. Eur J Cancer. 2001;37(37):16-22.

94. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337.

95. **Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A,Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M,Hielscher J, Scholz M, Müller S, LinkH, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, LindigRU, Modest DP,.** FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3). A randomized,open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15: 1065–1075.

96. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary tumor location on overall survival and progression free survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of all RAS wt patients on CALGB/SWOG 80405 J Clin Oncol 2016;34.

97. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.N Engl J Med. 2009;360(360):1408-1417.

98. **Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R,Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D,Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, OlinerKS, Wolf M, Gansert J.** Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010; 28: 4697–4705.

99. **Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P,AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Murugappan S, Sidhu R.** Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised , multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol 2014; 15: 569–579.

100. Shah AB, Sarfati D, Blakely T, Atkinson J, Dennett ER. Trends in colorectal cancer incidence rates in New Zealand, 1981-2004. ANZ J Surg. 2012;82(4):258–264.

101. Lee G.H., Malietzis G., Askari A., Bernardo D., Al-Hassi H.O., Clark S.K. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer?—A systematic review. Eur. J. Surg. Oncol. 2015;41:300–308. .

102. (Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left to right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. J Ckin Gastroenterol2007;41:173–7.).

103. (Powell AG, Wallace R, McKee RF, et al. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. Colorectal Dis 2012;14:1493–9. .

104. Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Colon/Rectum Carcinomas Study Group. Comparison of 17,641 patients with right and left sided colon cancer: differences in epidermilogy, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum 2010 Jan;53(1):57-64.

105. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P, et al. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a metaanalysis. Eur J Cancer 2006;42:216–27.

106. Rasool S, Rasool V, Naqvi T, et al. Genetic unraveling of colorectal cancer. Tumour Biol2014;35:5067–82.

107. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. 1996 Oct 18; 87(2):159-70.

108. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. GüncelGastroenteroloji 2007;11:19-26. .

109. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Eng J Med 2003;348:919–32. .

110. cross AJ, Boca S, Freedman ND, Caporaso NE, Huang WY, Sinha R, Sampson JN, Moore SC.Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk.Carcinogenesis. 2014 Jul; 35(7):1516-22.

111. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. J Surg Oncol 2010; 101: 706-712.

112. (K. Demir, N. N. Kurtulmus¸, and S. Yarman, "Association between skin tags and colonic polyps in patients with acromegaly," Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, vol. 9, no. 2, pp. 45–47, 2005.

113. (D. Berker, Y. A. Tutuncu, S. Isik et al., "Prevalence and recurrence rate of colonic lesions in acromegalic patients," Central European Journal of Medicine, vol. 5, no. 6, pp. 704–711, 2010.

114. Recio-Boiles A, Cagir B Cancer, Colon. StatPearls Publishing; Jan-2018 : 3.

115. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer.Gastroenterology 2010; 138: 2073–87, e3.

116. Shia J, Ellis NA, Paty PB, et al. Value of histopathology in predicting microsatellite instability in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1407–17.

117. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol 2002; 20: 1043–48.

118. **Barret M, Boustiere C, Canard JM, Arpurt JP, Bernardini D, Bulois P, Chaussade S, Heresbach D, Joly I, Lapuelle J.** Société Française d'Endoscopie Digestive: factors associated with adenoma detection rate and diagnosis of polyps and colorectal cancer during colonoscopy in France: results of a prospective, nationwide survey. PLoS One 8: e68947, 2013. .

119. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP and Butruk E: Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. N Engl J Med 362: 1795-1803, 2010.

120. Malietzis G, Mughal A, Currie AC, et al. Factors Implicated for Delay of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. Ann Surg Oncol 2015; 22:3793.

121. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. Clin Colorectal Cancer 2010; 9:144.

122. Van Gijn W, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol. 2011; 12:575–82.

123. Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351:1731–40. .

124. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials of investigation duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with stage III colon cancer: the IDEA collaboration.J Clin Oncol 2017;35.

125. .Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16:359-69.

126. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68:7–30.

127. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509–2520. .

128. . Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/ microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2018;36:773–779. .

129. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. Oncologist 2016;21:988–994.

130. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type .

131. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2010; 53:377.

132. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. Dis Colon Rectum 1988; 31:33.

133. Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K.Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer.Br J Surg. 2006 Dec; 93(12):1456-63.

134. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. Cancer Res. 2005;65(3):671–680.

135. Lee JJ, Chu E. Sequencing of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(3):135-144.

136. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab.Am J Health Syst Pharm. 2009 Jun 1; 66(11):999-1013.

137. Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, Zins JE, Grana G, Kann B, Simons R, Atabek U.A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons.Ann Plast Surg. 2009 Jun; 62(6):707-9.

138. Okines A, Cunningham D.Current perspective: bevacizumab in colorectal cancer--a time for reappraisal?Eur J Cancer. 2009 Sep; 45(14):2452-61.

139. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics.Cancer Cell. 2014;25:282–303.

140. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. Pharmacol Res. 2014;79:34–74.

141. **Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, Shaw JE, Polite BN, Hochster HS, Atkins JN, Goldberg RM, Mayer RJ, Schilsky RL,Bertagnolli MM, Blanke CD.** Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin(FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6)with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) forpatients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Cancer and Leukemia Group B (Alliance), SWOG, and ECOG; CALGB/SWOG 80405:J Clin Oncol 2014; 32(suppl):abstr LBA3).*

142. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil,leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2009;27(27):663-671.

143. **Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, Sun H, Bosman F, Gloor B, Burkhard R, Winterhalder R, Madlung A, Rauch D, Saletti P, Widmer L, Borner M, Baertschi D, Yan P, Benhattar J, Leibundgut EO, Bougel S, Koeberle D:.** Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. Ann Oncol 2013; 24:718–725.

144. **Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, et al.** Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. International journal of cancer 2011; 129: 245-255.

145. **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. Lancet (London, England) 2013; 381: 303-312.

146. Administration USFaD. Regorafenib, https://wayback.archiveit.org/7993/20170113081059/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm32137 8.htm, 2016 [accessed 23.03.2017].

147. Agency EM. Stivarga/Regorafenib,http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med _001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, 2014 [accessed 20.03.2017].

148. Belum VR, Wu S, Lacouture ME: Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib:a meta-analysis. Invest New Drugs 2013; 31:1078–1086.

149. E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam.ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016.

150. **Fatima A. Haggar, M.P.H.1,2 and Robin P. Boushey, M.D., Ph.D. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors.**

151. —.

152. Fatima A. Haggar, M.P.H.1,2 and Robin P. Boushey, M.D., Ph.D. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors.

153. **2014, TUİK.**

154. 20. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research .

155. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. J Natl Cancer Inst 2017; 109.

156. Nawa T., Kato J., Kawamoto H., Okada H., Yamamoto H., Kohno H., Endo H., Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008;23:418–423.

157. Marwan G. Fakih. Metastatic Colorectal Cancer: Current State and Future Directions.

158. **BJ Giantonio, PJ Catalano, NJ Meropol.** Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 J Clin Oncol 25: 1539–1544.

159. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D ,et al: KRAS mutation status is predictive of responce toto setuksimab therapy in colorectal cancer.Cancer Res 66 :3992-3995, 2006 .

160. V Heinemann, LF von Weikersthal, T Decker , etal: 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 Lancet Oncol 15: 1065– 1075,2.

161. **LS Schwartzberg, F Rivera, M Karthaus , etal:.** 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, unresectablewild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal ca.

162. P. Gervaz, M. Usel, E. Rapiti, P. Chappuis, I. Neyroud-Kaspar, C. Bouchardy. Right colon cancer: Left behind, Eur J Surg Oncol (2016).

163. Dae Ro Lim, Jung Kul Kuk, Taehyung Kim, Eung Jin Shin. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resectionWhich side is better outcome? Medicine (2017) 96:42.

164. Breivik J, Meling GI, Spurkland A, Rognum TO, Gaudernack G. K-rasmutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. Br J Cancer 1994;69(2):367–71.