



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
K-RAS MUTASYON DURUMUNA GÖRE BEVACİZUMABIN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Murat ARAZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Özlem ATA

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
K-RAS MUTASYON DURUMUNA GÖRE BEVACİZUMABIN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat ARAZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Özlem ATA

KONYA-2014

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Murat Araz tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim/Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Melih Cem Börüban
Necmettin Erbakan Üniv. Meram Tıp Fak.
İç Hastalıkları Anabilim/Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Tunç Güler
Necmettin Erbakan Üniv. Meram Tıp Fak.
İç Hastalıkları Anabilim/Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

İmza

Üye: Doç. Dr. Özlem Ata
Selçuk Üniv. Tıp Fak.
İç Hastalıkları Anabilim/Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

İmza

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Sonrası Eğitim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca; yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulutarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Dekan: Prof. Dr. Oktay Sarı

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Yan dal asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız zamanlarda sıcak bir aile ortamı yaratan, tezimi yaparken tecrübesini ve büyük desteğini benden esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Özlem Ata'ya, dekanımız sayın Prof. Dr. Oktay Sarı'ya ve başhekimimiz Prof. Dr. Yaşar Şen'e, İç Hastalıkları Anabilim dalında çalışan diğer hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve personellere teşekkürü borç bilirim.

SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iii
ÇİZELGE ve ŞEKİL DİZİNİ	iv
1.GİRİŞ	1
1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	1
1.1.1.Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanserler	2
1.2. Semptom ve Bulgular	4
1.3. Evreleme	5
1.4. Prognostik Faktörler	8
1.5. Kolorektal Kanserin Tedavi Yönetimi	9
1.5.1. Polip ve Evre-1 Kolon Kanserinde Tedavi	9
1.5.2. Evre-2 ve Evre-3 Kolon Kanseri	10
1.5.3. Kolon Kanserinde Radyoterapi	12
1.5.4. Erken ve Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Tedavi	13
1.5.5. Evre-4 Operabil Kolorektal Kanseri	16
1.5.6. Unrezekektabil Metastatik Hastalık Yönetimi	17
1.6. Metastatik KKK Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	18
1.6.1. 5-Fluorouracil	18
1.6.2. İrinotekan	20
1.6.3. Oxaliplatin	21
1.7. VEGF (Vascular Endotelyal Growth Factor) ve Bevacizumab	22
1.7.1. Bevacizumab Toksisitesi	29
1.8. Anti-EGFR Tedaviler: Cetuximab and Panitumumab	31
1.8.1. K-RAS	33
1.8.2. Anti-EGFR Monoklonal Antikor Toksisitesi	35
2.GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.BULGULAR.....	40
4.TARTIŞMA.....	46
5.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	48
ÖZET.....	49
SUMMARY.....	50
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ	56

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE: Angiotensin converting enzyme
APC: Adenomatöz polipozis koli
CapeOx/XELOX: Capesitabin+oxaliplatin
CEA: Carcino embriyonik antijen
CRM: Circumferential radial sınır
ECOG: Eastern cooperative oncology group
EGFR: Epidermal growth factor receptor
FAP: Familial Adenomatöz Polipozis
FOLFOX: Oxaliplatin/5-Fluorouracil/leucovorin
5-FU: Fluorouracil
FU/LV: 5-Fluorouracil/leucovorin
HNPCC: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
IFL: İrinotekan+bolus 5-Fluorouracil/leucovorin
mKRK: Metastatik kolorektal kanser
MSI: Mikrosatellit insitabilite
OS: Overall survival
PDGF: Platelet derived growth factor
PFS: Progression free survival
RECIST: Response evaluation criteria of solid tumor
RR: Response rate
TAF: Tümör anjiojenik faktör
TGF α : Transforming growth factor
Tis: İn situ adenocarcinoma
TME: Total mezorektal eksizyon
TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
UFT: Uracil+tegafur
VEGF: Vascular endotelial growth factor

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa No

1.Çizelge 1.1. Kolorektal kanser etyolojisinde çevresel faktörler	2
2.Çizelge 1.2. Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri	3
3.Çizelge 1.3. Kolorektal kanser TNM sınıflaması	6
4.Çizelge 1.4. Sık kullanılan FUFA rejimleri	19
5. Çizelge 3.1. Hasta ve tümör özelliklerine göre PFS karşılaştırması.....	41

ŞEKİL DİZİNİ

1. Şekil 1.1. Anjiogenezisin tümör büyümesinde rol oynadığı evreler.....	23
2. Şekil 1.2. VEGF reseptörleri	24
3. Şekil 1.3. Anjiogenezis düzenleyicileri.....	25
4. Şekil 1.4. EGFR sinyal yolağı	31
5. Şekil 1.5. K-RAS sinyal yolağı.....	33
6. Şekil 3.1. Tüm Hastaların PFS Eğrisi	41
7. Şekil 3.2. Cinsiyete Göre PFS Eğrisi	42
8. Şekil 3.3. ECOG Performans Skoruna Göre PFS.....	42
9. Şekil 3.4. Primer Tümörün Yerleşim Yerine Göre PFS.....	43
10.Şekil 3.5. Metastaz Yeri Sayısına Göre PFS	43
11.Şekil 3.6. Primer Tümöre Cerrahi Öyküsüne Göre PFS	44
12.Şekil 3.7. K-RAS Mutasyon Durumuna Göre PFS	44
13. Şekil 3.8. İdame Bevacizumab Varlığına Göre PFS.....	45

1.GİRİŞ

1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanser yaygın olarak görülen ve mortalite oranları yüksek bir hastalıktır. Amerika’da 2013 yılında yaklaşık olarak 142.820 hastaya kalın bağırsak kanseri tanısı konmuştur. Aynı yıl içinde yaklaşık 52390 hastanın kalın bağırsak kanseri nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (1).

Kolorektal kanserden ölüm oranı özellikle sistemik tedavideki gelişmelere bağlı olarak, 1990’lı yıllardan beri progressif bir şekilde, yılda ortalama %3 oranında azalmaktadır. Ancak, halen kanser nedeni ile ölümlerin ikinci en sık nedeni olmaya devam etmektedir (2).

Kolorektal kanser insidansında yaşın etkisi herhangi bir demografik faktörden daha büyüktür. Sporadik kolorektal kanser bütün gruplarda 45-50 yaşın üzerinde dramatik olarak artar. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir.

Genel olarak, kolorektal kanser insidans ve mortalitesi ekonomik olarak daha avantajlı ülkelerde daha yüksektir. Bu yüksek oranda yağlı ve kırmızı et tüketimi, fiziksel aktivite eksikliğine bağlı obezite ve uzayan yaşam periyoduna bağlı ölüm nedenlerinin değişimi ile ilgilidir (3,4).

Klasik olarak kolon kanseri solda ve distalde daha sık görülse de sağ taraf ve proksimal kolon kanser insidansı da giderek artmaktadır. Bu anatomik değişiklik multifaktöriyeldir; artan yaşam süresi, kolon ve rektumun luminal prokarsinogen ve karsinogenlere verdiği farklı cevap, proksimal kolonda mismatch tamir genlerindeki defekt sonucu gelişen mikrosatellit instabilite ve sol kolon-rektum kanserinde kromozomal instabilite yolakları gibi genetik faktörler. Anatomik varyasyonlardaki bu gelişmeler tarama prosedürlerini, kemoprovensiyon cevabını, kemoterapi cevabını ve hastalığa bağlı yaşam süresini etkileyebilir (5,6).

Ailesel faktörler sporadik kolorektal kanser riskine önemli oranda katkıda bulunur ve bu birinci veya ikinci derece akrabalarda ve kanserin başlangıç yaşına

bağlıdır. En az birinci derece akrabalarında kolorektal kanser görülen bireylerde risk iki kat artmıştır. İki birinci derece akrabada veya 50 yaşın altında kolon kanseri görülen bir birinci dereceden akraba varsa risk üç kattan fazladır. İkinci derece akrabalarda görülmüşse risk iki kattan fazladır (7).

Eğer kanser 60 yaşın altında görülmüş ise daha da artmış bir risk söz konusudur. Benzer şekilde kolorektal kanserli hastanın birinci derece akrabalarında premalign adenom veya kolorektal kanser görülme riski artmıştır (8).

Gruplar üzerindeki değerlendirmeler sporadik kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunun kalıtsal yatkınlığı olanlarda belirgin olduğunu önerse de çevresel faktörlere (Çizelge 1.1.) maruziyetin derecesine bağlı olarak kalıtsal etki değişkendir (9).

Çizelge 1.1. Kolorektal kanser etyolojisinde çevresel faktörler.

Artıran faktörler	Azaltan faktörler
Yüksek kalorili diyet	Yüksek fiberli diyet
Aşırı kırmızı et tüketimi	Antioksidan vitaminler
Çok kızartılmış kırmızı et	Taze sebze ve meyve
Yüksek satüre yağ	NSAID
Aşırı alkol kullanımı	Kalsiyum
Sigara	
Sedanter yaşam ve obezite	

1.1.1.Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanserler

FAP (Familial Adenomatöz Polipozis) tüm kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturur. 13-19 yaş arası çocuklardan 30 yaşına kadar olan hastalarda, yüzlü sayılardan başlayıp binlerce olabilen kolonik polip olmasıdır ve şayet kolon cerrahi olarak çıkarılmazsa hastaların % 100'ünde kanser gelişecektir. Kolon dışı tutulumlar benign olabileceği gibi (retinal pigment epitelyal konjenital hipertrofi, mandibuler osteoma, fazla diş, epidermal kistler, adrenal kortikal adenomlar, desmoid tümör) malign durumlar da (tiroid tümörleri, %5-10 oranında duodenal ve ampuller adenokarsinom riski taşıyan gastrik ve ince barsak polipleri, beyin tümörleri) görülebilir (10). Beyin tümörleri glioblastoma multiforme ve medulloblastoma olmak

üzere iki türde olabilir ve beyin tümörleri ile kolonik poliplerin birlikte görülmesine Turcot Sendromu adı verilir. Turcot Sendromundaki kolonik polipler klasik FAP'a göre sayıca daha az ama daha büyüktürler (11). Kolorektal kanser gelişimi için predispoze olan kolonik poliplerin sayısı 100'ü aşmıyorsa bu azaltılmış FAP olarak adlandırılır (12).

FAP neredeyse %100'e yakın otozomal dominant aktarılan bir hastalıktır. Ancak yaklaşık % 30 hastada aile öyküsü görünürde yoktur ve hastalık hali yeniden gelişen mutasyonlarla oluşur. FAP gelişimden sorumlu insan 5q kromozomunda, intertisyel delesyon sonrasında 5q21 genetik bağlantı analizi bozulmuştur ve adenomatöz polipozis koli (APC) geni olarak adlandırılır. FAP'lı hastalar mutant APC genini kalıtsal olarak alırlar ve böylece erken başlangıçlı polipozis sendromuna yatkın hale gelirler (13).

Çizelge 1.2. Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri.

1-Ailevi kolorektal kanser nedenleri

*APC gen mutasyonları (%1)

FAP

Attenuated APC

Turcot sendromu

*MMR gen mutasyonları(%3)

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser tip 1 ve 2

Muir-Torre sendromu

Turcot sendromu

*Hamartomatöz polip sendromu (<%1)

*Peutz-Jeghers (LKB1)

*Juvenil polipozis (SMAD4, PTEN)

*Cowden (PTEN)

*Bannayan-Ruvalcaba-Riley

*Mix polipozis

*Diğer familial nedenler (%20-25)

2-Ailevi olmayan kolorektal kanser nedenleri

*Özgeçmişinde adenomatöz polip öyküsü olanlar

*Özgeçmişinde kolorektal kanser öyküsü olanlar

*İnflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı)

*Radyasyona bağlı kolit

*Üreterosigmoidostomi

*Akromegali

*Cronkhite-Canada sendromu

HNPCC (Hereditär Nonpolipozis Kolorektal Kanser) tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Göze çarpan özellikleri, polip sayısının 100'den fazla olmaması ve tercihen sağ veya poksimal kolonda yerleşmesidir. Kolorektal kansere dönüşme oranında minimal bir artış vardır ve kansere dönüşme ortalama yaşı 43'tür. Tip 2 HNPCC ektrakolonik tümörlerin (mide, ince barsak, safra yolları, renal pelvis, üreter, mesane, uterus, over, deri ve belki de pankreastan köken alan) eşlik etmesi ile tip 1'den ayrılır. HNPCC sendromunda yaşam boyu kolorektal kanser gelişim riski %80, endometrial kanser gelişim riski %40 ve diğer bütün tümörlerin görülme riski %10'dan azdır. Hereditär nonpolipozis sendromunun deri tümörlerini içeren formu Muir-Torre sendromu olarak adlandırılır (14).

HNPCC yaklaşık %80 oranında otozomal dominant bir hastalıktır. İnsan mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar bu hastalığa neden olur. Bakterilerde ve mayalarda saptanan mismatch tamir genlerinde, DNA replikasyonu sırasında spontan veya eksojen ajanlara bağlı (ultraviyole ışınları, kimyasal karsinogenler) bu genleri kodlayan enzimlerde hata oluşabilir. Bu mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar mikrosatellit instabilite (MSI) ile sonuçlanır ve böylece hedef bölgelerinde (TGF β 2 reseptör, bax, IGF tip 1 reseptör ve diğerleri) somatik mutasyonlara ortam yaratır. Germline mutasyonların yaklaşık %60'ında hem hMLH1 hem de hMSH2 gen mutasyonları bulunmuştur. Bu ailenin diğer üyelerinin mutasyonları nadir (hMSH6, hPMS1, hPMS2) görülmüştür (14).

Bilinen sendromlardan bağımsız olarak, kolorektal kanserlerin yaklaşık %20-30'nun da kalıtsal yatkınlık nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu diğer sorumlu genlerin belirlenmesi ile büyük bir klinik etki oluşacaktır (15).

1.2. Semptom ve Bulgular

Rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve bazen de obstrüktif semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu semptomlardan sadece obstrüksiyon semptomları hastalığın evresi ile ilişkilidir (16).

Fizik muayenede karın içinde palpable kitle, hematokezya (sol kolon ve rektum kanserlerinde), melena (sağ kolon kanserlerinde) saptanabilir. Daha az

derecedeki kanama ise gaytada gizli kan testi ile saptanabilir. Palpe edilebilen lenf bezleri, hepatomegali, sarılık veya pulmoner semptomlar metastatik hastalığa işaret edebilir. Obstruksiyon genellikle sol kolonda ve sigmoidde olur ve abdominal distansiyon ve konstipasyon ile belirir. Sağ kolon semptomları ise daha sinsi seyreder. Kolorektal kansere bağlı komplikasyonlar akut gastrointestinal kanama, akut obstruksiyon, perforasyon ve metastazlara bağlı uzak organ fonksiyon bozukluğudur.

Laboratuar değerlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon değerlerinde anormallik saptanabilir. Carcino embriyonik antijen (CEA) yükselmiş olabilir ve post operatif monitörizasyonu hastalığın nüksünü takip etmede oldukça yararlı olabilir (17).

Hastanın özgeçmişi, aile öyküsü, fizik muayenesi, laboratuar testleri, kolonoskopisi ve tüm vücut tomografileri değerlendirilmelidir. Tanı ve evreleme tamamlandığında medikal onkoloji, radyasyon onkoloji ve onkolojik cerrahlarla birlikte tedavi planı yapılmalıdır.

1.3. Evreleme

1930 yılında İskoç patolojist Cuthbert Dukes tarafından rektal kanserin sınıflama şeması çalışılmış ve geliştirilen bu sistem onun adıyla anılmıştır. Bu sistem üzerinde hem Dukes hem de diğerleri tarafından modifikasyonlar yapılmıştır.

Güncel AJCC/UICC evreleme sistemi şu an kullanılan tek sistemdir. TNM sisteminde primer tümörün boyutu değil invazyon derecesi T, metastatik lokorejyonel lenf nodlarının sayısı N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır (18) (Çizelge 1.3.).

İn situ adenocarcinoma (Tis) glanduler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi in situ karsinoma ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör muskularis propria tutulumu içerir ve T3 tümör subseroza tutulumunu veya nonperitoneal perikolik ve perirektal doku invazyonunu içerir. T4 tümör diğer

organlara ve yapılara invazyonu (T4a) ve perfore visseral peritonumu (T4b) içerir. Tümörün diğer kolorektal segmentlere seroza yoluyla invazyonu (çekum tümörünün sigmoide invazyonu gibi) T4a olarak evrenir. Tümör diğer organlara makroskopik olarak bitişik ise klinik T4a, ancak mikroskopik değerlendirmede adhezyon saptanmazsa patolojik T3 olarak sınıflanır.

Çizelge 1.3. Kolorektal kanser TNM sınıflaması.

PRİMER TÜMÖR (T)			
To	saptanabilen tümör yok		
Tis	karsinoma insitu		
T1	submukoza tutulumu		
T2	muskularis propria tutulumu		
T3	subserozaya yayılım veya non peritoneal perikolik veya perirektal tutulum		
T4a	diğer organ veya yapılara invazyon		
T4b	viseral periton perforasyonu		
BÖLGESEL LENF NODU (N)			
No	bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1a	1 bölgesel lenf nodu tutulumu		
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu		
N1c	bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya nonperitoneal perikolikveya perirektal dokularda tümör depozitleri		
N2a	4-6 lenf nodu tutulumu		
N2b	7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu		
UZAK METASTAZ (M)			
M1a	bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (non rejyonel bir nod tutulumu veya akciğer gibi)		
M1b	birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz		
EVRE-1	T1N0M0	T2N0M0	
EVRE-2A	T3N0M0		
-2B	T4aN0M0		
-2C	T4bN0M0		
EVRE-3A	T1-T2,N1-N2a,M0		
-3B	T3-T4a,N1M0	T2-T3,N2a,M0	T1-T2,N2b,M0
-3C	T4a,N2a,M0	T3-T4a,N2b,M0	T4b,N1-N2,M0
EVRE-4	M1		

Lenf nodu sayısının prognostik öneminden dolayı, güncel TNM sınıflamasında en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması ve hem değerlendirilen total lenf nodu sayısının hem de tümör saptanan lenf nodu sayısının belirtilmesi gerekmektedir. Lenf nodu değerlendirmesinde yetersiz bilgi varsa Nx, değerlendirilen bütün lenf nodlarında tümör saptanmamışsa N0, bölgesel bir lenf nodu tutulumu varsa N1a, 2-3 lenf nodu tutulumu varsa N1b, 4-6 lenf nodu tutulumu varsa N2a, 7 ve daha fazla lenf nodu tutulumu varsa N2b olarak tanımlanır. Perikolik, perirektal ve bitişik mezenterde rezidüel lenf nodu kanıtı yokken saptanan metastatik nodül ve fokuslar rejyonel lenf nodu metastazı gibi kabul edilmelidir.

Evre 1 hastalık T1-2N0M0, evre 2 hastalık T3-4N0M0 olarak tanımlanır. T evresi stage 2 hastalık için prognostik anlam taşır. Bu nedenle T3N0 evre-2a, T4aN0 evre-2b, T4BN0 evre-2c olarak tanımlanır.

Uzak metastaz kanıtı olmayanlar M0 kabul edilir. Uzak metastaz saptanmışsa M1 olarak sınıflanır. Eksternal iliak, common iliak, paraaortik, supraklavikuler ve diğer nonrejyonel lenf nodları uzak metastaz (M1) gibi kabul edilir. M1 evresi ikiye ayrılır; bir uzak organda metastaz veya bir uzak lenf nodu tutulmuşsa M1a, birden fazla uzak organ veya lenf nodu tutulmuşsa veya peritona yayılım varsa M1b olarak kabul edilir.

Tümör tümüyle çıkarılmış ve histolojik olarak sınır negatif ise Ro, tam olarak çıkarılmış ama mikroskopik sınır pozitif ise R1, yetersiz rezeksiyon yapılmış ve makroskopik olarak tümör var ise R2 olarak sınıflanır. Ro, R1 ve R2 rezeksiyonların üçü de güçlü prognostik önem taşırlar.

Proksimal, distal ve circumferential radial sınırlar (CRM) prognostik anlam taşırlar ve bir patoloji raporunda açık şekilde belirtilmelidirler. CRM, cerrahi olarak disseke edilen retroperitoneal bölüm veya tümörün en derin penetrasyonuna en yakın perineal yumuşak doku kısmıdır. Çıkan ve inen kolon ve üst rektum periton tarafından kısmen örtülüdür. CRM, barsağın retroperitoneal yüzünün disseksiyonu ile oluşturulur. Periton tarafından örtülmeleyen alt rektum tümörlü vakalarda CRM'yi mezorektumun keskin disseksiyonu oluşturur.

Bir tümörün perikolonik veya perirektal yağ dokusuna penetre olması CRM'nin pozitif olması anlamına gelmez. Bu daha ziyade T3 tümör olarak adlandırılır. Tümör barsağın peritoneal yüzeyine yayılmış ama cerrahi kat değilse pozitif CRM sayılmaz, basitçe T4 tümör olarak adlandırılır. Ancak yüzey kısmının en derin penetrasyonunda tümör varsa pozitif CRM olarak kabul edilir ve R1 veya R2 rezeksiyon olarak tanımlanır.

1.4. Prognostik Faktörler

Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tümör evresi kadar prognostik değere sahip değildir. Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelerine göre değişmektedir. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları rektum ile kıyaslandığında kolon kanserinde daha iyidir. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları evre-1'de %93, evre-2'de %72-85, evre-3'de %44-83 ve evre-4'te %8 iken, bu oranlar rektum kanserinde sırası ile %72, 52, 37 ve 4'tür (19).

Amerika patoloji derneği kolorektal kanserlerde büyük oranda prognostik ve prediktif olduğu varsayılan faktörlerin doğruluğunu ve kullanılabilirliğini, bir uzman panelinde değerlendirilen yorumlarını konsensus taslağı (College of American Pathologists Consensus Statement) olarak yayınladılar. Değişkenleri birden dörde kadar kategoriye ayırmışlardı (20).

Kategori-1, yayınlanmış çalışmalarda birçok kanıt temelinde prognostik anlamı ispatlanmış, istatistiksel olarak sağlam ve hasta yönetiminde genel olarak kullanılan faktörler olarak tanımlandı. Güncel evrelemedeki T, N ve M kategorileri kategori-1 olarak sınıflandırıldı. Kategori-1 kapsamına ayrıca kan ve lenfatik damar invazyonu, küratif amaçlı yapılan cerrahi sonrası rezidüel tümör, patolojik olarak değerlendirilmese de operasyon öncesi CEA yüksekliği girer.

Kategori-2A, biyolojik ve klinik yoğun olarak çalışılmış, prognostik ve prediktif değeri tekrarlayan çalışmalarla gösterildiği için güncel patoloji raporlarında

olması gereken, ancak istatistiksel olarak daha sağlam çalışmalarla doğruluğu test edilmesi gereken faktörler olarak tanımlandı. Kategori-2A'ya; tümör gradı, peritoneal yüzeyi içermeyen cerrahi materyalin radial sınır durumu ve neoadjuvan tedavi sonrası residuel tümör kalması girer.

Kategori-2B, birçok çalışmada ümit vaat eden ama kategori-1 ya da -2A kapsamına göre yetersiz data içeren faktörleri içerir. Kategori-2B'ye; histolojik tip, MSI ile ilişkili histolojik özellikler (meduller veya musinöz histojik tipte tümöre aşırı lenfoid cevap), yüksek derece MSI (MSI-H), 18q heterozigositesinin kaybı (kolon kanserinde kaybolmuştur), tümör sınırının konfigürasyonu (infiltratif mi, sınırı iterek mi büyüyor) dahildir.

Kategori-3, prognostik değeri belirlemede yeterince çalışılmamış faktörleri içerir. Kategori-3'e; 18q heterozigositesinin kaybı ve MSI-H dışında bütün diğer DNA içeren moleküler markırlar, perinöral invazyon, küçük damar dansitesi, tümör ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiyasyon, nükleer kümelenme bölgeleri ve proliferasyon girer.

Kategori-4 ise, yeterince çalışılmış ama ikna edici prognostik anlam gösterilememiş faktörleri içerir. Tümör boyutu ve tümör kitlesinin konfigürasyonu kategori 4'ü oluşturur.

1.5. Kolon Kanserinde Tedavi Yönetimi

1.5.1. Polip ve Evre-1 Kolon Kanserinde Tedavi

Evre-1 kolon kanseri ve polipin tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Polip içindeki kanserlerin çoğu polipektomi yapıncaya kadar tanı alamaz. Peduncule lezyonlar rezeke edilirken sapının bağlandığı yer ve mukozada çıkarılmalıdır. Polip içinde invaziv erken evre-1 kanser bulunduğunda, sap sınırında kanser saptanmamışsa, lenfovasküler invazyon kanıtı olmayan iyi diferansiye tümörlerde polipektomiye ek olarak daha fazla rezeksiyona gerek yoktur. Sapsız lezyonlarda

biyopsi ile invaziv kanser saptanırsa segmental kolon rezeksiyonu yapılmalıdır. Geniş polipoid lezyonlar için de segmental rezeksiyon gereklidir (21).

Komplet rezeke edilmiş evre-1 lezyonda adjuvan tedavi gerekmemektedir. Bu şekilde yakip edilen hastaların beklenen 5 yıllık sağkalımı %95 in üzerindedir. Bu lezyonlar çoğunlukla evre-2 ve evre-3 hastalık olarak nüks eder (21).

1.5.2. Evre-2 ve Evre-3 Kolon Kanserinde Tedavi

Evre-2 ve evre-3 kolon kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Primer cerrahi sonrası adjuvan çalışmalar 1950'lerden 1980'lerin ortalarına kadar güncel standartları etkileyecek küçük gelişmeler kaydetmiştir (22).

1990'lı yıllarda yapılan fluorouracil bazlı çalışmalar kıyaslandığında, evre-3 kemoterapi almış hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım yararı ve özellikle artmış kür oranları gösterilmiş ve bu etki leucovorin kombinasyonu ile biraz daha artırılmıştı (23).

Metastatik hastalıkta yapılan klinik çalışmalarla irinotekan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab ve panitumumab gibi ilaçlarla kombinasyonların antitümör aktivitesi saptanınca, metastatik durumdaki bu etkinin adjuvan tedavide kür oranlarını arttırmak için de kullanılabileceği varsayıldı. Ancak sadece oxaliplatin ve fluoropirimidin analoglarının kombinasyonu ile klinik yarar elde edilebildi.

Oxaliplatin ile iki haftada bir infüzyonel 5-FU/leucovorinin (FUFA) kombine edildiği şema (FOLFOX-4) kolon kanserinin adjuvan tedavisinde ilk kez, çok merkezli uluslararası bir çalışmada (MOSAIC) değerlendirildi (24). Evre-2 ve evre-3 toplam 2246 hastanın sonuçları kombine edildiğinde, 5 yıllık sağkalım oranları FOLFOX-4 alan grupta % 73.3 iken diğer grupta %67.4 idi (HR 0.80; 95% CI, 0.68 to 0.93; P = .003). Evre-3 hasta grubunda 6 yıllık tüm sağkalım oranları %4.2 iyileşme göstermişken (72.9% vs. 68.7%; HR 0.80; 95% CI, 0.65- 0.97; P = .023), evre-2 hastalarda tedaviye oxaliplatin eklenmesinin sağkalım yararı gösterilemedi (6 yıllık sağkalım %85.0 ve %83.3; P = .65) (25).

Sekiz haftada bir tekrarlanan, altı haftalık bolus FUFA'ya, birinci-üçüncü ve beşinci haftalarda oxaliplatinin eklendiği (FLOX) NSABP C-07 çalışmasında, haftalık 5-FU/FA (Roswell Park rejimi) ile karşılaştırıldığında FLOX rejimi lehine %21'lik risk azalması saptandı. Hastaların %29'u evre-2, %71'i ise evre-3 kolon kanseri idi (26).

Fluorouracilin oral formu olan capecitabin ve oxaliplatin kombinasyonunun (Cape/Ox) kullandığı adjuvan bir çalışmanın etkinlik analizinde, Cape/Ox rejimi 3 yıllık sağkalımda %4'lük daha fazla iyileşme (71% vs. 67%; HR 0.80; P = .0045) sağladı (27).

FOLFOX, FLOX ve Cape/Ox rejimlerinin etkinlik analizleri adjuvan durumda birbirine benzer görüldüğünden bu rejimler kendi aralarında değişebilirler ama FLOX and Cape/Ox daha az olgun sonuçlardır. Hayatı tehdit edecek derecede diare FLOX rejimi ile görüldüğünden FOLFOX daha tercih edilebilir görünse de iki rejimi birebir karşılaştıran çalışma olmadığı için kesin birşeyler söylenemez. Cape/Ox rejimi ise oldukça güvenilir ve alternatif bir rejim olarak görünmektedir.

Metastatik hastalıkta irinotekan ile birinci ve ikinci sıra tedavide tüm sağkalımda iyileşme sağladıktan sonra adjuvan tedavide yararı gösterilmeye çalışıldı. Ancak, kolon kanserinin adjuvan tedavisinde irinotekanın anlamlı bir aktivitesinin ve rolünün olmadığı, CALBG (28), ACCORD 02 (29), PETACC-3 (30) çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde açıkça kanıtlandı.

Günümüzde evre-3 kolon kanserinde adjuvan tedavi olarak daha çok postoperatif 6 ay süre ile, iki haftada bir infüzyonel FOLFOX-4 rejimi tercih edilmekle birlikte bu tedavi şemasında uzun süreli infüzyon gerekmektedir. Hastaneye yatış veya venöz port uygulaması gerektirmesi dezavantajlarıdır.

Modifiye FOLFOX-6 rejimi de National Cancer Institute Intergroup'un adjuvan and metastatik çalışması sonucunda daha büyük kolaylıkla rutinde kullanılmaya başlanmıştır.

İrinotekan bazlı tedaviler ise adjuvan durumda kullanılmamalıdır, çünkü artan toksisite ile ilişkilidir ve uzun dönem yararları gösterilememiştir. Bevacizumab, cetuximab ve panitumumab gibi yeni nesil ilaçlar, güncel verilere göre adjuvan tedavide yararları gösterilemediğinden kullanılmamalıdır.

Kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararını gösteren çalışmalar ağırlıklı olarak evre-3 hastaları kapsamaktadır. Dolayısı ile yapılan analizler ve sağkalım üzerindeki olumlu etkiler bu evredeki hastalar için geçerlidir. Evre-2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin etkisi net değildir (31).

Evre-2 hastalıkta başarısızlığa neden olan yüksek risk ile korele çeşitli prognostik göstergeler tanımlanmıştır. Obstruksiyon ve perforasyon gibi faktörlerin yanında daha az kanıtlanmış, yetersiz lenf nodu disseksiyonu (12'den az), preoperatif ve postoperatif yüksek CEA seviyeleri, az diferansiye histoloji, MSI-H saptanmayan veya 18q delesyonu olan kolorektal tümörler kötü prognoz ile korele görünmektedir (32-35).

Öyle görünüyor ki bir veya daha fazla risk faktörü olanlar daha kötü prognoz göstermektedirler ve bu hastalar evre-3 hastalara daha yakındırlar. Kesin datalar olmadığından bu konuda kesin öneriler yapmak şimdilik doğru değildir. Ama, yüksek riskli evre-2 hastalar adjuvan tedavi için değerlendirilmeli, evre-3 tedavi rejimleri kullanılmalıdır. MOSAİC çalışmasında, evre-2 kötü risk faktörleri taşıyanlarda olumlu sonuçlara doğru güçlü bir eğilim vardı ve bu sonuçlar oxaliplatinli veya oxaliplatinsiz kolda benzerdi. Bunun için, oxaliplatinli rejimler bir veya daha fazla risk faktörünün olmadığı durumlarda evre-2 kolon kanserinde kullanılmamalıdır.

1.5.3. Kolon Kanserinde Radyoterapi

Kolon kanserinde adjuvan radyoterapinin potansiyel endikasyonları cerrahi sonrası başarısız örnekler üzerinde temellenir. İleri evrelerde hem kolon hem de rektal kanserde lokal başarısızlık tahmin edilebilir. Bununla birlikte kolon kanserinde lokal başarısızlık ayrıca anatomik orijine bağlıdır. Çıkan ve inen kolon anatomik olarak immobil sayılır ve retroperitoneal dokulara yakınlıkları nedeni ile sıklıkla

cerrahi sınırları daha geniştir. Tersine midsigmoid ve midtransverse kolon geniş mezenteri ile görece mobildir. Mezenter içine tümörün invazyon genişliğine bakmaksızın geniş cerrahi sınırlara izin verir. Bitişik organlara yapışıklık veya invazyon yoksa bu bölgelerde lokal başarısızlık oranları yaygın değildir. Lokal başarısızlık oranları çekal, hepatik ve splenik fleksura, proksimal ve distal sigmoid tümörlerde mezenterin büyüklüğüne, tümör ekstensiyonuna ve yeterli radial sınıra bağlı olarak değişkendir. Kolon kanseri komşu organlara yapışık veya invaze ise yalnızca cerrahi sonrası lokal başarısızlık oranları %30'dan fazladır. (36).

Şimdiye kadar ki adjuvan radyoterapinin değerlendirildiği datalar yüksek riskli kolon kanserinde tek merkezin retrospektif analizleri ile sınırlıdır. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde özet olarak şöyle söylenebilir: Lokal relaps için yüksek riskli hastalarda sistemik tedaviye adjuvan radyoterapinin eklenerek kullanılması şimdilik kuşkuludur ve daha kesin randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedavi önerileri vaka bazlı olmalıdır. Tümör yatağına konkomitant 5-FU bazlı kemoradyoterapi çevre yapılara invaze, perforasyon, abse ve fistül gelişmiş ve inkomplet rezeke edilmiş hastalarda düşünülmelidir (36-38).

1.5.4. Erken ve Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Tedavi

Erken evre (T1N0M0, T2N0M0) rektal kanserin tedavisi birçok farklı yaklaşım kullanıldığından şaşırtıcı olabilir. Hasta seçimi sonuçlar açısından en kritik basamaktır. Erken evre hastalıkta kalıcı kolostomi arzulanan bir durum olmamasına rağmen, özellikle aşağı uzanan tümörlerde anal sfinkter hasarı riski vardır. Böyle durumlarda abdominal cerrahi yapılmaksızın lokal tedaviler, anal sfinkter koruyucu abdominal rezeksiyon ve abdominal perineal rezeksiyon seçenekleri kullanılabilir.

Nodal hastalık kanıtı olmayan seçilmiş T1 ve T2 lezyonlarda trans anal eksizyon ile primer tümör kitlesinin yeterli rezeksiyonu sağlanabilir ve daha geniş rektal rezeksiyonun getireceği morbiditeden hasta kurtulmuş olur. Bununla birlikte, bu yöntemle nodal drenaj alanlarına müdahale edilemediği için komplet bir evreleme sağlanamaz ve küratif tümör rezeksiyonu yapılamayabilir. Genel olarak lokal eksizyon, anal vergeden 8-10 cm içeride kalan ve barsak duvar çapının %40'ından daha azını kapsayan, iyi veya orta diferansiye histolojili, venöz veya lenfatik

invazyon bulgusu olmayan tümörlerle sınırlıdır. Bu kriterlerin olduğu hastalarda bile lokal rekürrens oranı post-operatif kemoterapi ve radyoterapiye rağmen yüksektir. Bu yüzden bu yaklaşım dikkatli kullanılmalıdır.

Lokal ileri evre (T3N0,T4N0 ve/veya lenf nodu pozitif) rektal kanserin primer tedavisi cerrahidir. Rektal tümörün rezeksiyonunun amacı, tümörün yeterli bir margin bırakılarak çıkarılması yanında lenf nodlarının drene olduğu bölgenin de çıkarılması ve böylece tümörün evrelemesinin uygun bir şekilde yapılması ve rekürrens ve yayılımın azaltılmasıdır. İntraperitoneal kolon lezyonlarının lenfatikleri ve vasküler yapıları, barsağa komşu mezenter içinde bulunur. Rektumda lenfatikler ve kan ikmali yapılarını mesorektum denen yapı içerir. Rektal kanserin lenf nodlarının en sık tutulduğu yer mesorektumdur. T1 lezyonlarda pozitif lenf nodu oranı %5.7,T2 lezyonlarda %20, T3 veT4 lezyonlarda sırası ile %65 ve %78 dir (39).

Büyük çalışmalarda total mezorektal eksizyon (TME) ile birlikte proktektomi yapıldığında lokal rekürrenslerin %10'nun altına indiği gösterilmiştir. Parasempatik sinirlerin dağılımı mezorektumun pek yakınında olduğu için, TME sonrası erektile ve mesane fonksiyonlarında bozulma görülebilir (40).

Evre-1 hastalıktan farklı olarak lokal ileri evre rektum kanserinde cerrahi ile birlikte kombine (trimodality) radyoterapi ve kemoterapi kullanımının güçlü kanıtları vardır. Lokal, bölgesel nükse ek olarak uzak metastaz insidansı bu trimodality tedavi ile azalmıştır. Radyoterapi ile birlikte trimodality tedavisi sağkalım yararı sağlasa da kemoradyoterapinin preoperatif mi yoksa post-operatif mi kullanılması gerektiği konusu net değildir.

Güncel datalar açık bir şekilde preoperatif yaklaşımı desteklemektedir. Belki de en önemli çalışma olan Alman çalışmasında, pre- ve post-operatif adjuvan tedavi lokal nüks açısından karşılaştırıldığında, preoperatif radyoterapi alanlarda istatistiksel anlamlı oranda azalma (%6 vs %13; p=0.006) mevcuttu. 5 yıllık hastalıksız sağkalım preoperatif tedavi için küçük bir avantaj gösterse de (%68 vs %65; p=0.32) istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Geç anastomoz striktürü preoperatif tedavi de azalmıştı ve akut toksisite de daha az görülmüştü ve her ikisi de istatistiksel olarak anlamlıydı ve tüm sfinkter koruma oranında fark yoktu (41).

Bu çalışmanın 11 yıllık takip dataları yakın zamanda yayınlandı ve preoperatif kemoradyoterapinin lokal kontrolde sürekli devam eden anlamlı bir iyileşme sağladığını (%7.1 vs %10.1; $p=0.048$) gösterdi. Bununla birlikte hala tüm sağkalım ve uzak metastaz üzerine etkisi gösterilemedi ve çalışmanın sonunda, 5-FU temelli rejimlerden daha efektif sistemik tedaviye ihtiyaç olduğunun altı çizildi (42).

Alman çalışmasının amaçlarına benzer şekilde the NSABP R-03 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03) çalışması (43) lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan ve adjuvan kemoradyoterapiyi karşılaştıran bir çalışma yaptı. Çalışmada preoperatif 123 hasta ve postoperatif tedavi alan 131 hastanın verileri analiz edildi. Ortalama 8.4 yıl hastalar takip edilen hastaların 5 yıllık sağkalım oranları, preoperatif tedavi alanlarda %74.5 iken, postoperatif tedavi alanlarda %53,4 idi ($p=0.011$). Araştırmacılar postoperatif kemoradyoterapi ile karşılaştırıldığında preoperatif kemoradyoterapinin hastalıksız sağkalımı anlamlı bir şekilde iyileştirdiği ve tüm sağkalımda da iyileşmeye doğru bir eğilim olduğu sonucuna vardılar. Sağkalıma katkısına ek olarak preoperatif kemoradyoterapi kullanılması gerektiğinin bir diğer nedeni, rektumun aşağı uzanan tümörlerinde sfinkter koruma şansını artırmasıdır. Bazı teorik nedenlerden dolayı preoperatif radyoterapi verilmesinin tedavi toksisitesini azaltacağına inanılır. Cerrahi manipülasyon sonrası perineal yumuşak doku radyoterapi toksisitesi için risk altındadır.

Lokal ileri evre rektum kanserinde genel olarak önerilen strateji; adjuvan tedavi alma şüphesi olanlar (T3,T4 ve lenf nodu pozitif) veya aşağı uzanan tümörlerde abdominoperineal rezeksiyondan sakınılmalı ve preoperatif kemoradyoterapi verilmeli, fakat diğer hastalarda ilk başta cerrahi yapılmalı, postoperatif kemoradyoterapi cerrahi ve patolojik bulgulara göre planlanmalıdır.

Konkomitan ve adjuvan olarak en çok kullanılan rejim olan infüzyonel veya 28 günde bir 5 gün uygulanan bolus FUFA'nın gastrointestinal ve kemik iliği süpresyonu gibi yan etkileri farklı insidanslarda görülmekle birlikte iki rejiminde uygulama zorlukları mevcuttur. Alternatif olarak kullanılmaya başlanan oral capecitabin, oldukça güvenilir ve tolerabil görünmektedir. Oxaliplatinin etkinliğine dair kesin datalar olmadığından şimdilik konkomitan veya adjuvan tedavide kullanımı önerilmemektedir.

1.5.5. Evre-4 Operabil Kolorektal Kanser

MKRRK'i (metastatik kolorektal kanser) olan seçilmiş bir grup hastada komplet cerrahi rezeksiyon bir opsiyon olabilir ve yapılabilirse uzun dönem sağkalım avantajı sağlanır. Bu özellikle karaciğer ve akciğer yerleşimli metastazlar hakkında doğrudur. Lokorejyonel rekürrensin rezeksiyonu da ayrıca lokal kontrol ve tüm sağkalım yararı sağlar.

Rezektable akciğer metastazları ile başvuran hastalarda rezeksiyon için kemotreapi ile kombine sıralı yaklaşım uygulanırken, potansiyel rezektable metastatik karaciğer hastalık ile presente olan hastada metastatik ve primer lezyonun her ikisinin rezeksiyonunun eşzamanlı mı, sıralı mı yapılacağı konusu tartışmalıdır. Bu tarz agresif cerrahi yaklaşım planlanan hastalar için diğer olası metastatik odakları yeterli bir şekilde değerlendirmek için cerrahi öncesi PET-BT çekilmelidir (44,45). Aynı seansta rezeksiyon mu yoksa basamaklı prosedüre mi uyulacağı önceden karara bağlanmalıdır.

Rezeke edilemeyen karaciğer ve akciğer metastazları varlığında radyofrekans ablasyon teknikleri de uygun hastalarda düşünülmelidir (46).

Senkron primer rektal tümör ve metastaz saptandığı durumlarda pelvik radyoterapi kullanımı tartışmalıdır. Metastatik rektal kanserli hastaların çoğunda ilk tedavi olarak kemoterapi kombinasyonu kullanılması önemli oranda palyasyon sağlar. Obstruksiyon olması beklenen hastalarda veya palyasyon amaçlı endoskopik olarak genişleyebilen metal stentler takılabilir. Pelvik hastalığın kontrolü yaşam kalitesi açısından önemlidir. Bu nedenle radyoterapi, kemoterapi ve bazı hastalarda palyatif cerrahi gibi kombine tedaviler uygun olabilir (47).

Bu hastaların yönetiminde standart bir guideline yoktur. Tedavi kararları hasta bazlı verilmelidir. Tedavi stratejisi multidisipliner yaklaşım ile planlanmalıdır.

1.5.6. UnrezekeTabıl Metastatik Hastalık Yönetimi

İnoperable mKRR güncel tedavi yöntemleriyle kürebıl olmayan bir hastalık olarak kabul edilir. Bu durumda amaç, palyasyon, semptom kontrolü, tümör büyümesinin kontrolü ve hastalısız ve tüm sağkalımı uzatmaktır. Palyatif tedavi verilirken her bir hasta kemoterapinin potansiyel yararı ve zararları açısından yeterince değerdendirilmelidir. Hayat kalitesi sorunu açık ve objektif bir şekilde hasta ile tartışılmalıdır.

Cerrahi müdahale palyatif bir metod olarak oldukça etkili olabilir. Özellikle özellikle obstruksiyon, perforasyon, kanama ve ağrı durumlarında endikedir. Bununla birlikte postoperatif yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir.

Kürebıl olmayan metastatik hastalıkta kemoterapi verilecek hastalar belirlenirken oldukça dikkatli davranılmalıdır. İyi performans statusu olan ve iyi motive edilmiş hastalar, kemik iliğı rezervi ve organ fonksiyonları yeterli olanlar kemoterapi yararı görececek potansiyel gruptur ve agresif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kötü performans statusu ve önemli komorbiditesi olanlarda daha az agresif tedavi ya da en iyi destek tedavisi göz önünde tutulmalıdır.

Uzun dekatlar boyunca 5-FU mKRR tedavisinde tek etkin ilaç olmuştur. İkibinli yıllardan itibaren irinotekan, oksaliplatin, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, oral 5-FU analaogları ve son yıllarda da aflibercept ile regorafenibin kullanıma girmesi ile tedavide kullanılabilen ilaç sayısı artmıştır. Böylece en iyi destek tedavisi ile ortalama 6 ay olan sağkalım günümüzde iki yıla yaklaşmıştır.

Tedaviye başlama zamanı, başlangıç kombinasyonu, sıralaması ve tedavilerin süreleri ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Önemli olan hastanın aktif olan ilaçları hangi sıra ile aldığı değil, hepsini alabiliyor olmasıdır. Bu nedenle tedavi sıralaması yaparken hastaya, tümörüne ve tedavi amacına en uygun ilaçlar seçilmelidir.

1.6. Metastatik KRK Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

1.6.1. 5-Fluorouracil (5-FU)

Kolorektal kanserin kemoterapi tarihi neredeyse tamamen 5-FU kullanımı etrafında dönmektedir. Heidleberger tarafından 1957 yılında geliştirilmiştir ve kolorektal kanserde kemoterapötik yaklaşımların çoğunun çekirdeğini oluşturmuştur(48).

Bolus 5-FU, %10 gibi oldukça düşük bir objektif sağlar. İnfüzyonel uygulamalar ile bu yanıt oranları artmış görünse de bunun sağkalıma etkisi sınırlıdır. Ayrıca bu iki uygulamanın toksisite profilleri de farklıdır (49).

Son dört dekat içinde etkinliğini arttırmak ve toksisitesini azaltmak için sayısız kombinasyon ile denenmiş, bugün için 5FU/LV kombinasyonu kullanımı birçok rejimde standart hale gelmiştir. Leukovorin (LV) Timidilat Sentetaz enzimi ile bir kompleks oluşturarak 5-FU'nın bu enzimi inhibisyonunu uzatır. Böylece tek başına bolus 5-FU ile elde edilebilecek yanıtları yaklaşık 2 katına (%20) ulaşır. 5-FU/LV klinikte çeşitli doz ve şemalarda kullanılmıştır. (Çizelge 1.4.)

Fluorouracilin (5-FU) oral kullanımı karaciğerden ilk geçişi sırasında fluorouracilin katabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olan DPD'nin değişken etkilerinin olmasından dolayı kararsız bir biyoyararlanıma sahiptir. Bu yüzden iki oral 5-FU ön ilacının geliştirilmesi önem taşımaktaydı. Oral 5-FU analogları olan kapesitabin ve uracil/tegafur (UFT) ile yapılan çalışmalarda, Mayo Clinic 5-FU/LV kombinasyonları ile karşılaştırabilen yanıt oranlarına ulaşmışlardır.

3 yıllık hastalıksız sağkalımın değerlendirildiği non-inferiority çalışmasında, opere, evre-3 kolon kanserli hastaların 1004 üne adjuvan capecitabin, 983 hastaya Mayo Clinic bolus 5-FU/ leucovorin tedavisi uygulanmıştı. Hastalıksız sağkalım capecitabin kolunda, en az diğer gruba eşitti (non-inferiority sınırı 1.2; $p<0.001$). Toksisite anlamlı olarak daha azdı ($p<0.001$). Bu çalışmayla capecitabinin kolon kanserinin adjuvan tedavisinde intravenöz tedaviye alternatif, güvenilir bir oral tedavi seçeneği haline gelmişti (54).

Çizelge 1.4. Sık kullanılan FUFA rejimleri.

Rejimin adı	Uygulanış şeması
Roswell Park (50)	5-FU 500 mg/m ² + leucovorin 500 mg/m ² , altı hafta boyunca haftalık verilir ve sekiz haftada bir tekrarlanır.
Düşük Doz Haftalık Rejim(51)	5-FU 500 mg/m ² + leucovorin 20 mg/m ² , altı hafta boyunca haftalık verilir ve sekiz haftada bir tekrarlanır.
Mayo Clinic	5-FU 425 mg/m ² bolus+ Leucovorin 500 mg/m ² bolus.,28 günde bir 5 günlük
14 günde bir 2 günlük FUFA infüzyonları (52)	Leucovorin 200 mg/m ² 1. ve 2. günler, 2 saatlik infüzyon+5-FU 400 mg/m ² bolus, 5-FU 600 mg/m ² 22 saatli infüzyon, 1. ve 2. günler
Kolaylaştırılmış 2 günlük FUFA infüzyonları (53)	Leucovorin 400 mg/m ² 1. gün 2 saatlik infüzyon+ 5-FU 1200 mg/m ² 24 saatlik infüzyon, 1. ve 2. günler, 14 günde bir

Oral UFT+oral leucovorinin Mayo Clinic FUFA rejimi ile karşılaştırıldığı NSABP C-06 çalışmasında ise toplam 1608 evre-2 ve evre-3 kolon kanserli hastanın sonuçları değerlerinde, ortalama 62.3 aylık takip süresi sonunda iki grup arasında hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalım açısından anlamlı fark görülmedi. Toksisite ve yaşam kalitesi açısından iki grupta benzerdi. Capecitabin gibi UFT’de kabul edilebilir bir alternatif seçenek oldu (Amerika’da ticari olarak mevcut değildir) (55).

1960-1990 yılları arasında test edilen bileşiklerden hiçbiri 5-FU’nun cevap oranlarını aşamadı. 5-FU/LV ile oksaliplatin veya irinotekan kombinasyon rejimleri gösteren ilk ajan irinotekandı.

1.6.2. Irinotecan

İrinotecan (CPT-11) camptothecin'in yarısentetik türevidir. Asya ormanlarında bulunan *Camptotheca acuminata* ağacından elde edilmiştir. CPT-11 bir bulky dipiperidino zincirine sahiptir ve bu zincir camptothecin molekülüne bir carboxyl-ester bağı ile bağlanır. Bu zincir çözünürlüğü sağlar ve büyük oranda antikanser aktiviteyi azaltır. Carboxylesteraz enzimi, vücutta aynı anda her yerde olabilen, primer aktivitesini karaciğer ve barsakta gösteren bir enzimdir. Carboxyl-ester bağı kesip ayırır ve böylece 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) adlı daha aktif metaboliti oluşur. SN-38, topoisomera 1 enzimini irinotekandan 1000 kez daha potent inhibe eder ve ilacın aktif formunu oluşturur. CPT-11 sıklıkla SN-38'in ön ilacı kabul edilir (56).

Camptothecin, CPT-11 ve SN-38 topoisomera 1 (topo-1) inhibitörüdür. Topo 1 bir nükleer enzimdir ve DNA'nın replikasyon için çözülmesine ve transkripsiyonuna yardımcı olur. Topo 1 DNA'ya bağlandığında reversible DNA tek zincir kırıklarına neden olur. Sağlam zincir kırık zincirler arasından geçerek çözülmüş heliksi gevşetir ve sonra kırıklar tekrar kapanır. CPT-11 ve SN-38 bu tek zincir kırıklarını stabilize eder. Stabilize kırıklar irreversible hasara neden olmaz, ancak açık tek zincir kırıkları replikasyon çatalı ile çarpışınca çift zincir kırıklarına neden olur, bu da ölümcül DNA hasarına yol açar.

Nötropeni ve diare en sık karşılaşılan toksisitedir. Diare klinik kullanımı kısıtlayacak kadar görülebilmektedir. İki farklı diare kliniği tanımlanmıştır. Erken başlayan diare CPT-11 infüzyonu sırasında veya hemen sonra kolinerjik etkiyle oluşur ve atropinle kontrol altına alınabilir. Bu hastalarda kontrendikasyon yoksa 0.5-1 mg atropin hızlı verilmeli, diğer uygulamalarda ise premedikasyon olarak atropin yapılabilir. Geç başlangıçlı diare ise daha büyük problemdir. Yoğun loperamid tedavisi geç başlangıçlı dairenin tedavisinde etkili olabilir (57).

Mayo Clinic'in 5-FU/leucovorin şeması ile çokmerkezli ve çok uluslu bir faz-3 çalışmasında karşılaştırıldığında irinotekan+ 5-FU/leucovorin (IFL) kolu ile daha iyi sonuçlar elde edilmişti. IFL şeması Mayo clinic şemasından daha üstün olsa da

günümüzde bu iki şema da önerilmemektedir. Özellikle kombinasyon rejimlerinde infüzyonel 5-FU şemaları etkinlik ve güvenilirlik açısından daha üstündür(58).

İki haftalık infüzyonel FUFA ile kombine irinotekanın kullanıldığı FOLFİRİ şeması mKRR'li hastaların birinci sıra tedavisinde tüm dünyada kabul edilen bir seçenek haline gelmiştir (53,59).

1.6.3. Oxaliplatin

Oxaliplatin (OXAL), diaminocyclohexane (DACH) ailesinden üçüncü jenerasyon bir platin bileşiğidir. Platin bileşiği olmasına rağmen anlamlı nefrotoksik yan etkisi saptanmamıştır. Bulantı ve kusma, minimal lökopeni ve nadir trombositopeni yapabilir. Extra ve ark. (1990) ilk kez, oxaliplatin kullanımında karşılaşılan en dikkate değer yan etkisi olan nörotoksisiteyi tanımladılar. Bu nörotoksisite ellerde, ayaklarda, perioral bölgede ve boğazda parestezi ve dizestezi olarak aşikar hale gelir. Akut nörolojik toksisite soğuğa maruz kalmayla tetiklenir veya kötüleşir. Kronik toksiste ise kümülatif doza bağlı oluşur (60).

5-FU/leucovorin/OXAL kombinasyonları kısaca FOLFOX olarak adlandırılır. Bu iki haftalık rejimlerde 14 günde bir 2 günlük 5-FU/leucovorin infüzyonu kullanıldı. FOLFOX-1, -2 ve -3 rejimlerinde kombinasyon ilaçlarının her biri için farklı dozlar kullanılmıştır. Bugün için bunların tarihi değeri vardır ve hiçbirinin randomize çalışmaları yapılmamıştır.

Birinci sıra IFL kemoterapisi sonrası progrese olmuş hastalarda çok merkezli, randomize bir çalışmada ikinci sıra tedavide değerlendirildiği çalışma FOLFOX-4 rejiminin rutin pratiğe girmesini sağlayan çalışmadır. Bu çalışmada FOLFOX-4'ün IFL refrakter hastalarda etkili olduğu ve oxaliplatinin tek ajan aktivitesinin olmadığı gösterildi (61).

İrinotekan ve oxaliplatin temelli rejimlerin ikisi de etkin olmasına rağmen, hangi ilacın ilk kullanılması gerektiği sorusu araştırmacıları yeni çalışmalara yöneltti. Tournigand ve arkadaşlarının FOLFOX-6 ve FOLFİRİ'yi karşılaştırdığı faz-3

çalışmada infüzyonel 5FU/leucovorin şeması kullanıldı ve tek değişken oxaliptatin veya irinotekan idi. Bütün hastaların progresyon halinde diğer rejime geçişine izin verilmişti. İki grup arasında etkinlik benzer olmakla birlikte, farklı ve tahmin edilebilir toksisite profilleri mevcuttu. Bu çalışma ile ilk sıra tedavide iki rejimden herhangi biri kabul edilebilir bir seçenek haline gelmişti. FOLFOX-4 ve FOLFİRİ'nin karşılaştırıldığı diğer çalışmada da benzer sonuçlar elde edildi.

FOLFİRİ ve capecitabin+irinotekan kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada kapesitabin ile kombinasyon sonuçları daha kötüydü (62). Capecitabin+oxaliptatin kombinasyonunun FOLFOX ile karşılaştırıldığı geniş katılımlı randomize çalışmada, CapeOx rejiminin FOLFOX'tan daha aşağı olmadığını, kabul edilebilir toksisite oranları ile FOLFOX'un alternatifi olabileceğini gösterdi. Ayrıca bu çalışma, bevacizumabın da kullanıldığı ikiye iki randomizasyon yapılmış bir çalışmaydı (63).

Son yıllarda mKRK'lerin tedavisinde kuşkusuz en önemli gelişme hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanılması olmuştur. Kolorektal kanserlerde en etkin tanımlanan iki hedef VEGF (vasculer endotelyal growth factor) ve EGFR (epidermal growth factor receptor)'dir.

1.7. VEGF (Vasculer Endotelyal Growth Factor) ve Bevacizumab

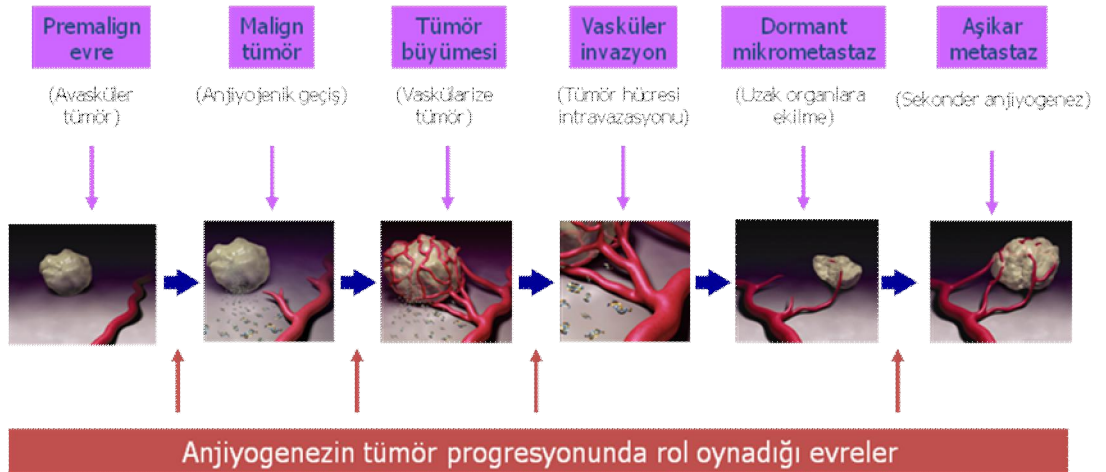
Tümörler, küçük hücre popülasyonlarına komşu olan kan damarlarından ekstrasvasküler mesafeden basit difüzyonla aldıkları besinlerle yaşamlarını sürdürebilir. Bu hücre kolonisinin çapı 1-2 mm'ye ulaştığında basit difüzyon, büyümeyi desteklemekte yetersiz kalır. Tümör hücreleri bundan sonra endotel hücreleri için mitojenik olan ve mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin oluşumunu stimüle eden VEGF gibi faktörler salgılar. Tümör damarlarının oluşması, tümöre besin temin ederek ve atık ürünlerin perfüzyonla uzaklaştırılmasıyla tümörlerin çapının 1-2 mm'den fazla büyümesini sağlar.

1971'de Folkman, tümörün en hassas olduğu dönemde (anjyogeneze önce) TAF (tümör anjiyogenik faktör)'lerin bloke edilmesi sayesinde büyüme için gerekli

besin ve oksijene ulaşımın önlenerek tümör büyümesinin sınırlandırabileceği varsayımını ortaya atmıştır. Anti-anjiyojenik tedavi böylece solid tümörlerin büyümesinin kontrol altına alınmasında güçlü bir araç olabilecekti. 1989’da en güçlü TAFmoleküllerinden biri olan VEGF, Ferrara ve Henzel tarafından keşfedilmiştir (64,65).

Tümör anjiyogenezi kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur ve şimdi anjiyogenezin kanser oluşumunun ilk evrelerinden uzak metastazların büyümesine kadar tümör gelişimiyle ilgili olduğu bilinmektedir (66) (Şekil 1.1.).

Anjiyogenez tümör oluşumu, büyümesi ve metastazla ilgilidir



Uyarlanmıştır, Poon RT-P, et al. J Clin Oncol 2001;19:1207–25

Şekil 1.1. Anjiyogenezin tümör büyümesinde rol oynadığı evreler.

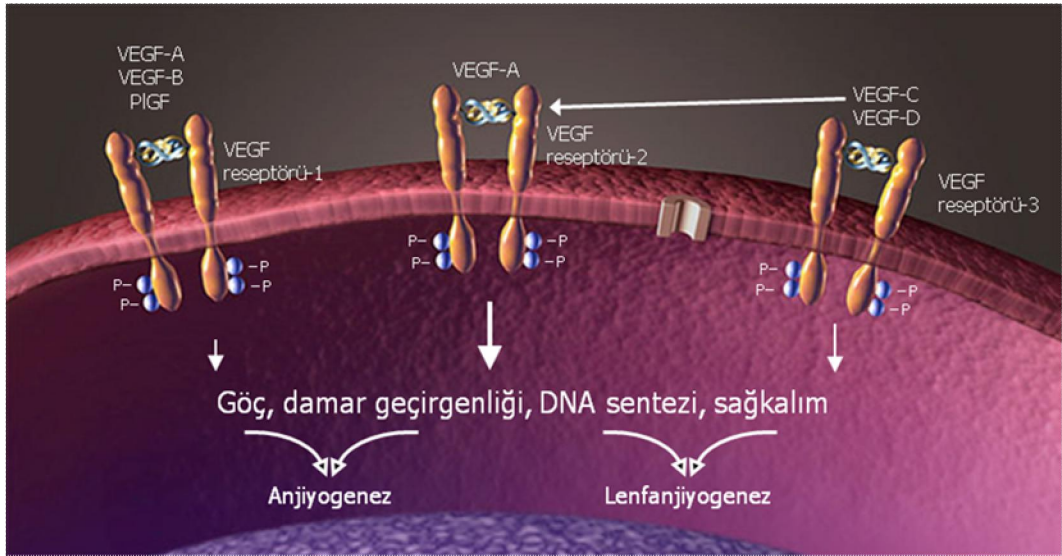
Tümör dokusunun kemine yeni damar yeni damar oluşturma süreci, salgıladığı anjiyojenik büyüme faktörleri (VEGF) sayesinde başlar. VEGF arterler, venler ve lenfatiklerden köken alan vasküler endotel hücreler için güçlü bir mitojendir ancak başka hücre tipleri için mitojenik aktivitesi yoktur (67).

Doğal VEGF (veya VEGF-A) bazik, heparine-bağlanan, 45,000 Dalton ağırlığında, homodimerik bir glikoproteindir.¹ Bu, onun iki özdeş birimden oluştuğu

anlamına gelir. İnsan VEGF geninin farklı ekspresyonu 121, 165, 189 ve 206 amino asidi olan dört farklı molekül türünün oluşmasıyla sonuçlanır (67).

Tümör hücrelerinde ve mikro çevresinde yer alan bazı immun hücrelerden salgılanan VEGF (A, B, C, D) endotel hücreleri yüzeyinde bulunan özgün reseptörleri VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (KDR) ve VEGF-R3 (Flt-4) ile etkileşirler. Bunlardan VEGF B sadece VEGF-R1'i uyarırken, VEGF A hem VEGF-R1 hem de VEGF-R2'yi uyarabilir. VEGF C, VEGF R2 ve R3'ü uyarabilir. VEGF D ise sadece VEGF-R3'ü uyarabilme yeteneğine sahiptir. VEGF-R'ler uyarıldığında hücre içinde Ras/Raf/Erk, PI3K ve P38 MAPK yolları aktiflenmektedir. VEGF-R1 anjiogeneze, VEGF-R2 anjiogeneze ve lenanjiogeneze, VEGF-R3 ise lenfanjiogeneze sorumludur (67). (Şekil 1.2.)

VEGF ailesi ve reseptörleri



Uyarlanmıştır, Ferrara N. Nat Med 2003;9:669-76

Şekil 1.2. VEGF reseptörleri.

VEGF molekülü tarafından aktiflenen endotel hücreleri de bazı parakrin faktörler salgılayarak perisitleri uyarırlar. Bunlar içerisinde en iyi bilineni PDGF (platelet driven growth factor)'dir. PDGF perisitlerin yüzeyinde bulunan PDGF-

Rb'ye bağlanarak hücre içinde Ras/Erk ve PI3K yollarını uyarır. Böylece hücre aktivasyonu ve damarın maturasyonu tamamlanmış olur (67).

Lenfanjiyogenez VEGF tarafından regüle edilir ve sıklıkla anjiyogeneze eşlik eder. Lenfatik damarlar sıvı, protein ve hücreleri taşır ve bunları venöz dolaşıma geri götürürler. Tümörlerin çevresindeki lenfatik çoğalma malign hücrelerin metastatik yayılımına yardımcı olabilir (68).

Anjiyogenez, birçok düzenleyici molekülün ekspresyonuyla yönetilen karmaşık bir süreçtir. Anjiojenik süreçte rol alan en önemli molekül kuşkusuz VEGF'dir. Çeşitli faktörlerin VEGF sentezini artırdığı gösterilmiştir. Bu faktörler arasında çevresel faktörler (hipoksi, HIF1 α , Ph), büyüme faktörleri ve hormonlar (EGF, bFGF, PDGF, IGF-1, IL-1 α , IL-6, östrojen), tümördeki bazı genetik mutasyonlar (p53, p73, svc, K-RAS, HRAS, rHc, bcr-abl) sayılmaktadır (69). (Şekil 1.3.)

Anjiyogenez birçok faktörün dengeli ekspresyonuyla sıkı şekilde düzenlenir

Anjiyogenez düzenleyicileri

Destekleyiciler	İnhibitörler
VEGF	TSP
aFGF	Anjiyostatin
bFGF	Endostatin
TGF- α , β	Vazostatin
EGF	Prolaktin
TNF- α	Büyüme hormonu
Anjiyogenin	Kanstatin
IL-8	Tumstatin
Ang-1, 2	IFN- α

aFGF = asidik fibroblast büyüme faktörü; bFGF = bazik fibroblast büyüme faktörü;
TGF = dönüştürücü büyüme faktörü; EGF = epidermal büyüme faktörü;
TNF = tümör nekroz faktörü; IL = interleukin; Ang = anjiyopoetin;
TSP = trombospodin; IFN = interferon

Ferrara N. Kidney Int
1999;56:794-814

Şekil 1.3. Anjiyogenezis düzenleyicileri.

Negatif düzenleyiciler trombospondin, plazminojen fragmanı, anjiyostatin ve kolajen XVIII fragmanı endostatini içerir. Pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik büyüme faktörlerinin sıkıca dengelenmiş ekspresyonu normalde düzensiz anjiyogeneze engel olur.

VEGF hem fizyolojik (embriyogenez ve erken postnatal) hem de patolojik (tümör) anjiyogenezde rol oynar. VEGF'nin aktivitesi, hücre yüzeyi reseptörlerine, esasen, hücrel etkilere çevrilen moleküler olayları uyaran intraselüler sinyal kaskadlarını stimüle eden VEGF R-2'ye bağlanarak indüklenir.

VEGF'nin etkisi altındaki kan damarları anormaldir. VEGF damar geçirgenliğini ve dolayısıyla interstisyel basıncı etkileyerek damarların hücrelere oksijen ve besinleri ulaştırmasını etkiler. Bu da VEGF sekresyonunu ve yeni, olgunlaşmamış kan damarlarının oluşmasını daha çok uyarır.

Günümüzde VEGF ve VEGF reseptör aktivasyonunu baskılamak amacı ile pek çok yeni ajan geliştirilmiştir. Bu ajanların farklı etki mekanizmaları vardır. Bevacizumab, aflibercept ve cediranip (multitargeted bir ajandır) gibi ilaçlar VEGF'i veya reseptörlerini bloke ederek etkili olurken; sunitinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib, vatalanib, motesanib gibi diğer moleküller ise çoğunlukla VEGF reseptörünün hücre içi tirozin kinaz aktivitesini baskılayarak (multi-kinaz inhibitörleridir) etkili olurlar.

VEGF inhibisyonu için en iyi araştırılmış ajan Bevacizumab'dır. Bevacizumab IgG1 yapısında rekombinan humanize bir monokonal antikordur. VEGF'nin tüm izoformlarını tanıma yeteneğine sahiptir. Uygulandıktan sonraki yarı ömrü ortalama 20 gün (11-50 gün) civarındadır. Dolaşımdaki VEGF'i bağlayarak (ligand miktarını önemli oranda azaltarak reseptör aktivasyonunu engeller) endotel proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu engeller. Aynı zamanda endotel hücrelerinde apoptozisi uyarak var olan damarlarda da regresyon sağlar (71).

Bevacizumabın tümör damarları üzerine diğer bir önemli etkisi de tümör dokusundaki bozulmuş kan akımının normalizasyonudur. Tümör dokusunda artmış

intertisyel basınç yapısal bozukluğu olan tortiyöz tümör damarlarının kollapsına ve tümör içi kan akımının bozuk olmasına yol açar. Bevacizumab doku içindeki basıncı düşürerek tümör dokusundaki kan akımının normalizasyonunu ve böylece kemoterapi ilaçlarının tümörlü dokuya daha iyi penetre olmasını sağlar (72).

Bevacizumabın kolon kanserinde kullanıldığı ilk randomize çalışma Kabbinavar ve ark. (2003) tarafından yayınlanan bir faz 2 çalışmadır (73). Bu çalışmada tek başına bolus 5-FU/FA iki farklı dozda bevacizumab kombinasyonu ile (5 mg/kg ve 10 mg/kg) karşılaştırılmış ve 5FU/FA+5 mg/kg bevacizumab kolunda RR ve PFS diğer kollardan anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştu. Bu çalışmadan sonra bevacizumabın optimum dozu 5 mg/kg olarak kabul edildi ve ilacın onay almasını sağlayan asıl faz-3 çalışma, Hurwitz ve ark. (2004) tarafından çok merkezli olarak yapıldı (74). Bu çalışmada, bevacizumab IFL ile kombine edildiğinde yanıt oranları %34.8'den %44.8'e, PFS 6.2 aydan 10.6 aya ve OS 15.6 aydan 20.3 aya kadar anlamlı olarak yükseldi. Bu çalışmanın sonuçlarının açıklanması ile bevacizumab kombinasyonları Amerika ve Avrupa'da mKRK'in birinci basamak tedavisinde standart haline geldi.

Asıl ilk sıra çalışma ile aynı zamanda yapılmaya başlanan ECOG-3200 çalışmasında bevacizumabın ikinci sıra tedavide etkinliği FOLFOX kombinasyonu ile araştırılıyordu (75). Bu çalışmada irinotekan+fluorouracil sonrası başarısız olunmuş, bevacizumab naive hastalar FOLFOX+bevacizumab, yalnız FOLFOX ve yalnızca bevacizumab kollarına ayrılmışlardı. Bevacizumab 10 mg/kg dozunda kullanılmıştı. FOLFOX-4+bevacizumab kolu sadece FOLFOX kolu ile kıyaslandığında ortalama tüm sağkalımda (12,5 vs 10,7 ay, p:0.0024) ılımlı bir artış sağlanmıştı. Tek ajan bevacizumab kolunda önemli oranda düşük hastalısız sağkalım görülmüştü ve cevap oranı %3 oranındaydı ve kolorektal kanserde tek ajan olarak aktivitesi olmadığı için kullanılmaması gerektiği ileri sürülmüştü. Bu çalışmaya sadece birinci basamakta bevacizumab kullanmamış hastalar katılmıştı. İkinci sıra tedavide etkinli analizi yapmasına rağmen ECOG-3200 çalışması FOLFOX+bevacizumab kombinasyonunun güvenlik datalarını sağlayan ilk çalışmadır. Bunun sonucunda ilk sıra kullanım verileri olmasa bile Amerika'da mKRK'de ilk sıra tedavide FOLFOX+bevacizumab kombinasyonu yaygın kabul görmüştü.

İlk sıra tedavide bevacizumab+oxaliplatin kombinasyonunun etkin olup olmadığını araştıran NO16966 çalışmasında (76), mKRK'li 1400 hasta, FOLFOX-4 veya CapeOx kollarına randomize edildikten sonra, her iki kol bevacizumablı veya bevacizumabsız kollara (ikiye iki randomizasyon) ayrıldı. FOLFOX ve CapeOX rejimlerine bevacizumab eklenmesi ile PFS'de bir miktar uzama (9.4 vs 8 ay, $p=0.0023$) sağlanmış ancak anlamlı bir genel sağkalım avantajı bulunmamıştı (21.3 vs 19.9 ay, $p=0.077$). Bu durum, oxaliplatin-bevacizumab kombinasyonu alan hastaların önemli kısmının daha önce okzaliplatin içeren adjuvan tedavi almış olmaları ve özellikle oxaliplatine bağlı yan etkiler nedeni ile tedaviyi erken bırakmalarına (hastaların %71'i), ayrıca tedavinin 6 kür ile kısıtlanması ile izah edilmektedir. Gerçekten de bevacizumabın en çarpıcı sağkalım avantajı sağladığı sağladığı IFL çalışmasında hastalar ortalama 40.4 hafta bevacizumab almışken, bu süre NO16966 çalışmasında 27.1 haftadır. MKRK tedavisinin birinci basamağında bevacizumabın oxaliplatin ile kombine kullanıldığı 5 randomize çalışmanın ve ikinci sıra tedavide kullanıldığı bir randomize çalışmanın metanalizinde, bu kombinasyonun hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (77).

En son NCCN klavuzlarında da bu veriler ışığında, mKRK'in tedavisinde bevacizumabın 5-FU, kapesitabin, irinotekan veya okzaliplatin içeren kombine kemoterapi protokolleri ile birlikte uygulanması standart olarak önerilmektedir.

Metastatik hastalıkta palyatif kemoterapinin optimal süresi hakkındaki tartışma (treatment holiday or stop and go stratejisi mi?) devam etmektedir. Kemoterapi rejimlerinin toksisitesi nedeni ile tedaviye ara verilmesini önerenler olduğu gibi daha az toksik ajanlar ile tedavinin devam etmesi gerektiğini savunanlar da vardır. Tedavinin devam etmesi gerektiğini önerenlerin temel yaklaşımı, VEGF inhibitörleri kesildiğinde tümör damarlanmasında reaktif bir artış olduğunun gösterilmesine dayanmaktadır (78). Bu nedenle kemoterapi bir nedenle kesilse bile bevacizumaba devam edilmesini öneren araştırmalar vardır.

Diaz-Rubi ve ark. (2012)'nin yaptığı faz 3 MACRO çalışmasında bevacizumabın maximum yararının hastalık progresyonuna kadar devam edildiğinde gözlemlendiğini gösterdiler (79). Bunun üzerine Türk Onkoloji Grubunun (80) yaptığı

çok merkezli, faz 3 çalışmada 6 kür XELOX+Bevacizumab aldıktan sonra XELOX+bevacizumab ve capecitabin+bevacizumab kollarına randomize edilen hastalarda, capecitabin ile devam edilen kolda ortalama PFS (11.0 vs 8.3 ay, $p=0.002$) istatistiksel olarak daha iyi saptandı. RR ve OS’de iki kol arasında anlamlı farklılık yoktu.

1.7.1. Bevacizumab Toksisitesi

Tüm monoklonal antikorlarda olduğu gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilen bevacizumabın klinikte ilk uygulamasında 90 dakika yavaş infüzyon önerilmektedir. Reaksiyon gözlenmemesi halinde perfüzyon süresi 60 ve sonra 30 dakikaya kadar düşürülebilir. Plazma yarı ömrü ortalama 20 gün (11-50 gün) civarındadır. Bu yüzden 2-3 haftada bir verilir. Tek başına kullanılması önerilmez. Diğer sitotoksik ilaçların yan etkilerini artırmaz.

Bevacizumab tedavisi altında bildirilmiş en ciddi yan etkiler gastrointestinal perforasyon ve kanama, pulmoner tromboemboli, yara iyileşmesinde gecikme, hipertansif kriz, nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliğidir. Bevacizumab tedavisi sırasında en sık gelişen yan etkiler ise grade 3-4 asteni, ağrı, hipertansiyon, diyare, epistaksis ve proteinürüdür. Nadiren, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir.

Hipertansiyon gelişen hastalarda tedavide başta ACE inhibitörleri olmak üzere standart antihipertansif tedaviler önerilmektedir ve çoğu kez bu önlemler yeterli olmaktadır. Sadece kontrol altına alınamayan ağır hipertansiyon ve hipertansif kriz durumunda bevacizumab tedavisi kesilmelidir.

Çok nadir olmasına rağmen hayatı en fazla tehdit eden komplikasyon perforasyondur. %2 oranında görülebilen bu komplikasyonda şiddetli karın ağrısı, ateş, genel durumda bozulma en önemli bulgulardır ve erken tanı ve cerrahi yaklaşımla tedavisi mümkündür. Perforasyon gelişen hastalar tedaviye iyi yanıt veren hastalardır. Bu yüzden acil cerrahi müdahale sonrası yara iyileşme periyodu tamamlandıktan sonra bevacizumab tedavisi sürdürülebilir. Risk faktörleri tanımlanamamıştır. Bazı klinisyenlerin evre-4 hastalarda bevacizumab başlamadan

önce asemptomatik olsa bile primer tümörü çıkarmak ihtiyacı hissetmelerini destekleyen data yoktur ve evre-4, asemptomatik hastalarda, bevacizumab içeren kemoterapi rejimleri kullanılmasına bakılmaksızın, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılması rutin olarak önerilmemektedir (81).

Yara iyileşmesi aktif yeni damar oluşumu gerektiren fizyolojik bir süreç olduğundan bevacizumab uygulaması bu süreçle etkileşerek yara iyileşmesini geciktirebilmektedir. Ortalama yarı ömrü 20 gün olan bevacizumabın cerrahi öncesi ve sonrası en az 28 gün, tercihen 60 gün uygulanmamasında yara iyileşmesini kontrol altına almak açısından fayda vardır.

Grade 1 epiktaksis %35 oranında görülürken ciddi kanamalar çok nadirdir. Fatal hemoptizi akciğer kanseri tedavisi sırasında bildirilmiştir. Nadiren de olsa gastrointestinal kanama, subaraknoid kanama ve hemorajik inme vakaları da bildirilmiştir.

Nefrotik sendrom gelişme sıklığı %1'den daha azdır. Proteinüri daha sıklıkla görülür. Bu yüzden takipte aylık idrar tahlili ve 2-3 haftada bir tansiyon arteriyel ölçümü önerilmektedir.

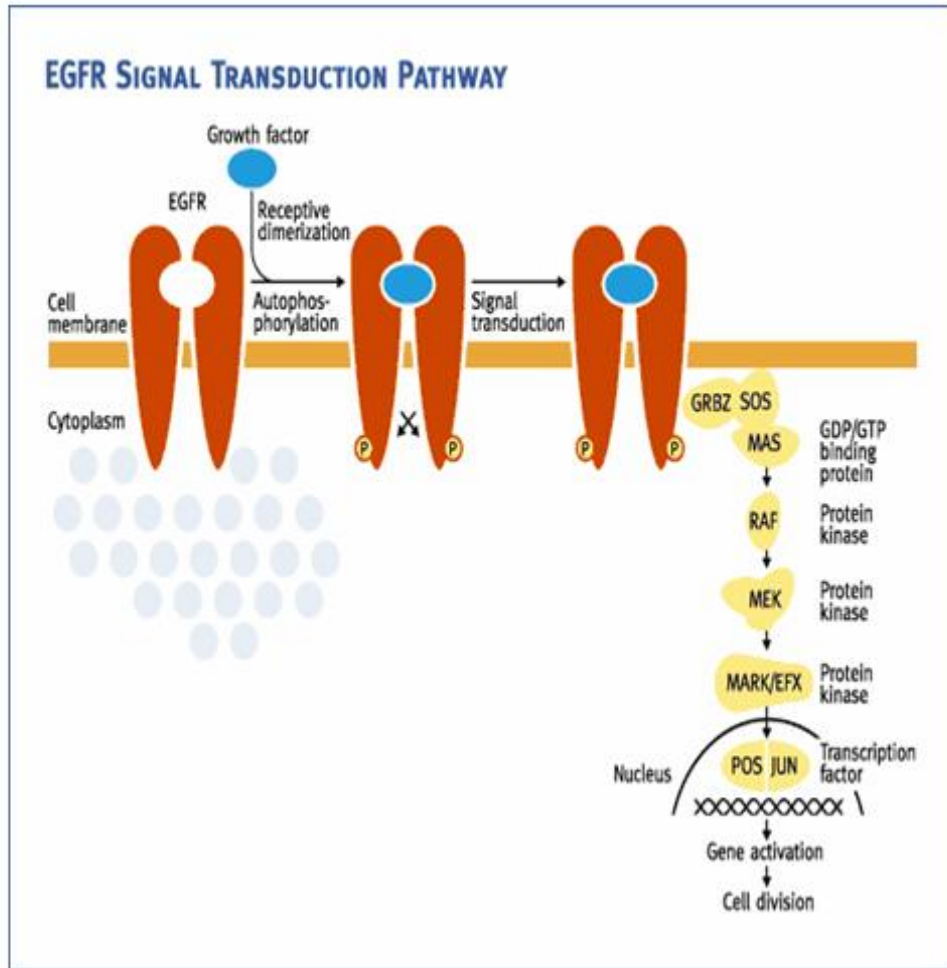
Diğer nadir ama oldukça ciddi yan etki arteriyel trombotik olaylardır. Serebral vasküler olaylar, pulmoner emboli, myokard infarktı, trans iskemik atak ve angina gibi arteriyel trombotik olaylar bevacizumab içermeyen kolda %2.5, bevacizumab kolunda %5 oranında saptanmıştır. Kardiyovasküler veya aterosklerotik hastalık öyküsü olan hastalar daha büyük risk altındadırlar (82).

Arteriyel trombotik olaylara ek olarak yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, bevacizumab kullanılmayan kol ile kıyaslandığında bevacizumab alan kolda %33 daha fazla venöz trombozların görüldüğü saptanmıştır (83).

Bir diğer komplikasyon nadir olarak görülen fistül formasyonudur. Tedavinin kesilmesi ile neredeyse bütün vakaların iyileştiği nadiren fekal diversiyon gerektiği gözlenmiştir.

1.8. Anti-EGFR Tedaviler: Cetuximab and Panitumumab

EGFR (diğer adıyla HER-1) bir transmembran glikoprotein reseptörüdür (84). EGFR'nin external bağlayıcı kısmı spesifik ligandlara bağlanır. Böylece epidermal growth factor receptor (EGF) veya transforming growth factor alpha (TGF- α) reseptörleri dimerize olur (homo-heterodimerizasyon). Reseptörün intraselüler kısmında tirozin kinaz fosforilasyonu stimüle olur ve bir sinyal kaskadı başlatır. Sonunda hücre proliferasyonu, migrasyonu, adhezyonu, differansiyasyonu ve hücre ölümü regüle edilir.



Şekil 1.4. EGFR sinyal yolağı.

İnsanda birçok karsinom türünde EGFR ekspresyonu görülmektedir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %25-77'sinde EGFR ekspresyonu

saptanmıştır. Son dekatta EGFR inhibisyonu yapan iki önemli ilaç kullanılmaya başlanmıştır.

Cetuximab (c-mab) kimerik IgG1 olan monoklonal bir antikordur. EGFR'nin extraselüler kısmına bağlanır. Panitumumab (p-mab) tamamen insan IgG2 yapısında monoklonal bir antikordur ve EGFR yi hedefler. Anti tümör etki mekanizması cetuximab ile aynıdır. Ancak tamamen insan antikoru olduğu için daha az antijenik uyarıya neden olur.

Cetuximabın kolorektal kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmasını sağlayan ilk klinik çalışma Cunningham ve ark. (2004) tarafından yapılan BOND çalışmasıdır (85). Bu çalışmada irinotekana dirençli hastalarda cetuximab monoterapisi irinotekan+cetuximab kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve cetuximabın hem tek başına hem de kombine olarak irinotekan direncini kısmen geri çevirebildiğini gösterdiler. Kombinasyon kolunda cevap oranı %22,9 iken, diğer kolda daha önce bildirilmiş faz-2 çalışma sonuçları ile nerdeyse aynı olarak %10,8 idi. Tümör progresyon zamanı kombinasyon kolunda 4,1 ay iken, diğer kolda 1,5 ay idi. Sağkalım için iki kol arasında anlamlı farklılık yoktu.

Kanada ulusal kanser enstitüsünün yaptığı faz-3 çalışmada (86), mKRK'li standart tedavi seçeneklerini tüketmiş hastalarda cetuximab ve sadece en iyi destek tedavisi karşılaştırıldı. Ortalama tüm sağkalım cetuximab alan grupta 1,5 ay kadar (6,1 vs 4,6 ay) daha iyiydi. Cetuximab alan grupta parsiyel cevap oranı 23 hastada (%8) saptandı ve istatistiksel olarak ($P<0.001$) anlamlı idi.

Benzer sonuçlar panitumumab kullanılan çalışmalarda da bildirildi. Faz-2 ve faz-3 çalışmalarda kolorektal kanserli hastalarda panitumumab ile %10 oranında parsiyel yanıt ve %90'dan daha fazla çeşitli derecelerde akneiform benzeri döküntüler saptandı (87-89).

Anti-EGFR ajanlarının kullanıldığı son yıllarda belki de en önemli gelişme, bu ajanların potansiyel yararlarının sadece K-RAS geninde mutasyon olmayanlarda (wild tip) ortaya çıkmasıdır.

1.8.1. K-RAS

K-RAS geni, kolorektal karsinom gelişimindeki genetik yolaklardan biri olan tümör baskılayıcı yolda bir proto-onkogendir. Ekstrasellüler mitojenik sinyallerin iletiminde rol alan, GTP bağlayabilen bir membran proteinidir. 12. kromozomun kısa kolunda yerleşir. Sitoplazma zarının içinden efektör moleküllere sinyal iletimini sağlayan intrinsek GTP-az aktivitesine sahip bir protein kodlar. Hücre büyümesini ve bölünmesini uyaran herhangi bir dış uyarı ile K-RAS geni GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik rol oynar. K-RAS mutasyonu ile GTP-az aktivitesi ortadan kalkar ve hücre proliferasyonu düzensizleşir (90).

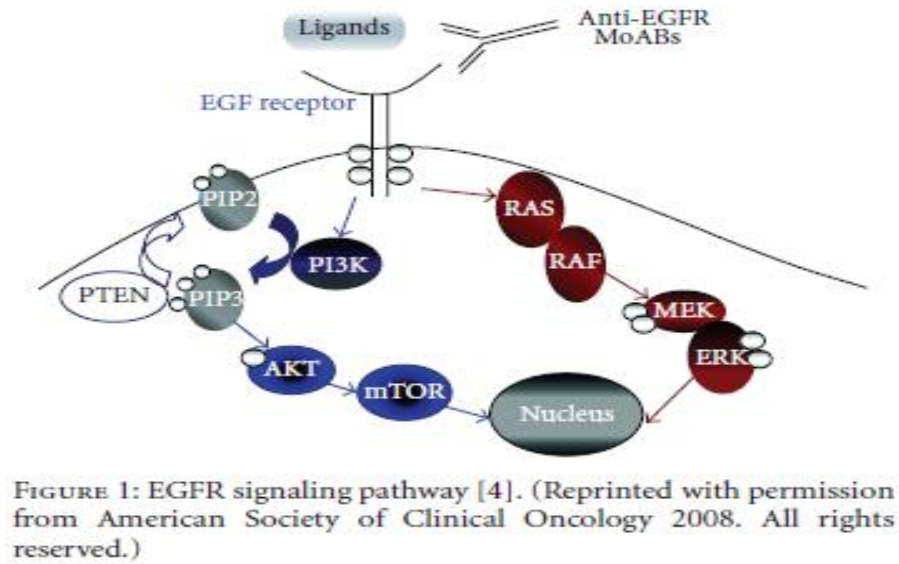


FIGURE 1: EGFR signaling pathway [4]. (Reprinted with permission from American Society of Clinical Oncology 2008. All rights reserved.)

Şekil 1.5. K-RAS sinyal yolağı.

RAS gen mutasyonları tümör tiplerinde farklı insidanslarda bulunmaktadır. En yüksek oranda pankreas (%90), kolon (%50) ve akciğer adenokarsinomlarda (%30), tiroid tümörlerinde (%50) ve myeloid lösemilerde (%30) rastlanmaktadır. Bu kanserler içinde özellikle K-RAS geni mutasyonları diğerlerine (N-RAS ve H-RAS) oranla daha sık görülmektedir (91). Mutant K-RAS geni pankreas, kolon ve akciğer adenokarsinomlarda daha yaygın iken, mutant N-RAS geni daha çok hematopoetik neoplazmalarda görülür.

KRK'de gözlenen en yaygın mutasyonların K-RAS geninin 12. ve 13. kodonları üzerinde olduğu bilinmektedir. Çok nadir olarak kodon 61 mutasyonu da görülebilir. Bu değişimler kolorektal kanserlerin kolorektal karsinogenez sürecinin erken döneminde ortaya çıkmaktadır. KRK'lerin yaklaşık %35-43'ünde K-RAS mutasyonu bulunmaktadır (92).

K-RAS'ın prediktif değerini gösteren en önemli çalışmalardan biri CRYSTAL çalışmasıdır (93). İleri evre kolorektal kanserli hastaların birinci sıra tedavisinde FOLFİRİ rejiminin FOLFİRİ+cetuximab kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda tedaviye cetuximab eklenmesi ile anlamlı RR ve PFS artışına neden olurken, K-RAS mutasyonu olanlarda cetuximabın tedaviye eklenmesi ek katkı sağlamamıştır. K-RAS mutasyonunun prediktif değeri OPUS (94) (FOLFOX ve FOLFOX+cetuximab) ve NCIC CO17 (95) (cetuximab versus en iyi destek tedavisi) çalışmalarında da teyit edilmiştir. Bu yüzden cetuximab tedavisi verilmeden önce tümör dokusunda K-RAS mutasyon analizi yapılması mutlaka önerilmektedir. Özellikle K-RAS geni 12. ve 13. kodonlardaki mutasyonlar EGR inhibitörlerine yanıtızlığı gösterirler.

FOLFOX kemoterapisine panitumumabın (6mg/kg, 14 günde bir) eklendiği faz-3 çalışmada K-RAS wild tip hastalarda panitumumab alan kolda, progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak ılımlı bir artış (9,6 vs 8 ay; p:0.02) vardı. Cevap oranları %48'den %55'e çıkmıştı. K-RAS mutant hastalarda ise panitumumab kolunda (cetuximab çalışmalarında olduğu gibi) sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak (8,8 aydan 7,3 aya) daha da kötü görünüyordu (96).

Bugün için, tümör hücrelerinde EGFR ekspresyonunun anti-EGFR tedavilere yanıtı predikte etmediği bilindiğinden kolorektal kanser hastalarında rutin EGFR ekspresyonu değerlendirmesi yapılmaz ve anti-EGFR tedavi başlanacak hastaların seçiminde EGFR ekspresyonu kullanılmaz (85).

Cetuximab veya panitumumab başlanması planlanan metastatik hastalarda K-RAS mutasyon durumunun belirlenmesi ve sadece K-RAS mutasyonu olmayanlarda kullanılması önerilmektedir. Erken evre hastalarda ise K-RAS durumunu belirlemenin hali hazırda bir bilinen rolü yoktur (97).

1.8.2. Anti-EGFR Monoklonal Antikor Toksisitesi

Cetuximab genellikle haftalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Standart doz 400 mg/m² yükleme dozunu takiben haftada 250 mg/m² infüzyon şeklindedir. Plazma yarılanma ömrü 5 gündür. Özellikle ilk infüzyon sırasında ciddi infüzyon reaksiyonları (%3) görülebilir. Bu yüzden anti histaminiklerle profilaksi önerilir. En sık gözlenen yan etki yaklaşık %75 oranında gözlenen akne benzeri cilt döküntüsüdür. Döküntünün ortaya çıkması ilacın terapötik etkinliği ile ilişkili bulunmuştur.

Hipersensitivite reaksiyonları anafilaktoid doğada olup deri döküntüsü toksisitesinden tamamen ayrıdır. Cetuximab ile yaklaşık %3, panitumumab ile %1 den daha az görülür. Bu reaksiyonun neredeyse hepsi ilk dozda görülür. Hipersensitivite reaksiyonu oluşan hastaların cetuximab-spesifik IgE seviyelerinin oldukça yüksek olduğu ve çevresel alerjenlerle çapraz reaksiyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Cetuximaba bağlı bu reaksiyonun sıklığı bölgeler arasında dramatik bir şekilde farklı bildirilmiştir. Panitumumab ise hipersensitivite reaksiyonu açısından belirgin bölgesel farklılık göstermemektedir. Bu yüzden cetuximaba bağlı hipersensitivitenin yüksek olduğu bölgelerde panitumumab cetuximaba tercih edilmelidir (98,99). Nadir de olsa panitumumaba bağlı ciddi akciğer fibrozisi bildirilmiştir.

Deri rashları insidansları ve klinik aktivite ile ilişkili dereceleri cetuximab ve panitumumab için oldukça benzerdir. Cetuximaba bağlı hipersensitivite durumunda panitumumabın tolerabil olduğuna dair vaka bildirimleri vardır. Fakat birinin başarısız olduğu durumda diğer ajanın kullanılmasının herhangi bir kanıta dayalı temeli yoktur.

Diğer sık görülen toksisite hipomagnesemidir. Muhtemelen henle lopunda EGFR antagonizmasının düzenlenmesi ile meydana gelir. Anti-EGFR tedavisi alanlarda pratikte rutin bir şekilde serum magnezyum seviyeleri monitörize edilmeli ve gerektiğinde intravenöz destek verilmelidir. Oral magnesium büyük olasılıkla yeterli desteği sağlayamaz çünkü, diare sıklıkla doz sınırlayıcı etki yapar (100).

Bevacizumab ve cetuximab (ve panitumumab) ilaçlarının etkinliği kanıtlanınca, EGFR ve VEGF yolaklarının potansiyel olarak birbirini etkilediği verilere dayanarak bu iki ilacın birlikte kullanılıp kullanılamayacağı sorusuna cevap aramak için birkaç çalışma yapıldı.

CAIRO-2 çalışmasında(101) daha önce tedavi almamış mKRK'li 755 hastanın CapeOx-bevacizumab koluna cetuximab eklenip eklenmemesinin sonuçları değerlendirildi. Cetuximab eklenmesinin yararının olmamasının yanında, ortalama progresyonsuz sağkalım (9,4 vs 10,7 ay; p:0.01) daha kötüydü. Tüm sağkalım için iki grup arasında fark yoktu. Alt grup analizlerinde K-RAS wild tiplerde bile cetuximab eklenmesinin progresyonsuz sağkalıma yararı saptanmadı. K-RAS mutant olanlarda cetuximab alanlarda progresyonsuz sağkalım K-RAS wild tiplere göre (8,1 vs 10,5 ay; p:0.04) daha kötüydü.

Bir diğer çalışma olan PACCE çalışmasında(102) ise FOLFOX+bevacizumab kullanmış 823 hasta ve FOLFİRİ+bevacizumab kullanmış 230 hasta, panitumumablı ve panitumumabsız kollara randomize edildi. Ortalama progresyonsuz sağkalım panitumumab alan kolda 10 ay, kemoterapi+bevacizumab alan kolda 11.4 aydı. Ortalama tüm sağkalım panitumumab içeren kolda 5,1 ay daha azdı (24.5 vs 19.4 ay). Bevacizumaba anti-EGFR ilaç eklenmesiyle herhangi bir klinik yarar sağlanamazken, aksine olumsuz sonuçlara doğru bir meyil vardı. K-RAS sonuçlarından bağımsız olarak panitumumab içeren kolda sonuçlar daha kötüydü.

Sonuçta, sitotoksik kemoterapi+bevacizumab+anti-EGFR ajanlarının birlikte kullanılması güncel verilere göre şimdilik mantıklı bir strateji gibi durmamaktadır. Bu negatif etkilişimin nedeni ise henüz bilinmemektedir.

K-RAS mutasyonunun, metastatik kolorektal tümörlü hastaların tedavisinde EGFR'yi inhibe eden ilaçların klinik yararını belirlemede negatif prediktif değeri olduğu saptandıktan sonra, bevacizumab kullanılmış mKRK'li hastalarda yapılan çalışmaların retrospektif analizleri yapıldı. Ancak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda bevacizumabın etkinliğini predikte edebilecek bir biyomarker tespit edilemedi. Bu çalışmalarda K-RAS mutasyonundan bağımsız olarak bevacizumabın hastalıksız sağkalımı ve tüm sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (103,104).

Anti-anjiojenik ilaçların kolorektal kanserde kullanımını etkileyebilecek, prediktif potansiyel taşıyan çeşitli biyomarkırlar için klinik çalışmalar devam etmektedir. Bunlar plazmadaki veya tümörün eksprese ettiği VEGF ve bununla ilişkili yolaklardaki komponentlerden oluşmaktadır. Bunlar; dolaşımdaki tümör hücreleri, VEGF'nin plazma konsantrasyonları, dolaşımdaki endotelial hücreler, endotelial hücre ile ilişkili moleküller, endotelial progenitörler, mikrodamar dansitesi, bazı mikroRNA'lar (miRNA-126) ve VEGF bağımlı germline polimorfizmlerdir. Umut vaat eden sonuçlarına rağmen, bu markırlar yeterince güçlü, prospektif, randomize kontrollü çalışmalarda henüz valide edilmemiştir (105).

Ayrıca antianjiojenik ajanlarla ilişkili arteriyel hipertansiyon ve proteinürinin antitümöral aktiviteyi gösteren erken indikatörler olabileceği veya erken dönemde radyolojik tümör küçülmesinin ve bazı radyolojik morfolojik kriterlerin potansiyel prognostik ve prediktif değerinin olabileceğini ileri süren çalışmalar vardır (105).

Yapılan birçok çalışmaya rağmen hala bevacizumab yanıtını predikte edebilecek bir belirteç saptanmasına rağmen, potansiyel olarak en güçlü adaylar olarak görünen K-RAS ve BRAF gen mutasyon durumu, dolaşımdaki VEGF seviyeleri ve belki de bevacizumab ile ilişkili arteriyel hipertansiyonun etkisini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir (105).

Biz bu çalışmamızda, standart kemoterapi ile birlikte bevacizumab kullanılmış primer mKRK'li hastalarda, K-RAS mutasyon durumuna göre bevacizumabın etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmek istedik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünde tedavi edilen, primer unrezektable mKRK'li, K-RAS gen mutasyon analizi yapılmış hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak tarandı. MKRK'li hastalarda birinci sıra tedavide standart olan oxaliplatin veya irinotekan ile kombine fluorouracil bazlı kemoterapiye ek olarak anti-VEGF ajan bevacizumab kullanmış hastaların verileri analiz edildi.

Çalışmaya ≥ 18 yaşında, histolojik olarak kolorektal adenokanser tanısı konmuş, radyolojik olarak takip edilebilecek hedef metastatik lezyonları olan, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu ≤ 2 , beyin metastazları olmayan, tanı anında metastatik lezyonları cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalar dahil edildi.

Bevacizumab ile tedavi edilirken pulmoner tromboemboli, arteriyel veya venöz tromboz, gastrointestinal kanama ve perforasyon, fistül, kontrolsüz hipertansiyon ve nefrotik düzeyde proteinüri gibi toksisiteler nedeni ile bevacizumab tedavisi sonlandırılmış olanlar ve primer olarak unrezektable olsa bile bevacizumab tedavisi altında rezektable hale gelip cerrahi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, primer tümörün yerleşim yeri, primer tümöre cerrahi yapıp yapılmadığı, metastatik organ ve doku sayısı, kombine kullanılan kemoterapi şeması, ECOG performans durumu, K-RAS gen mutasyonu analiz sonuçları, tedaviye başlama tarihi ve hastalık progresyon tarihi bilgileri kaydedildi.

Primer sonlanım noktası olarak belirlenen PFS (Progression Free Survival), tedaviye başlama tarihinden itibaren radyolojik olarak progresyona veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyon bulgusu olarak RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı. RECIST kriterlerine göre (106) hastalık progresyonu; bir veya daha fazla yeni metastatik lezyonun ortaya çıkması veya metastatik lezyonların en uzun çapının toplamından en az %20 daha fazla büyümesi olarak tanımlanır.

K-RAS gen mutasyon analizi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Tanı Laboratuvarı tarafından yapıldı. Parafin bloktan DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra elde edilen DNA, Cobas K-RAS Mutasyon Test Kiti kullanılarak eş zamanlı PZR yöntemi ile (Real Time PCR-Roche, made in USA), pozitif ve negatif kontroller eşliğinde analiz edildi. Kodon 12, kodon 13 ve kodon 61'te yapılan toplam 19 bölgenin analiz sonucuna göre mutasyon yok (wild-vahşi tip) veya mutasyon var (kodon belirtilerek) olarak raporlandı. Mutasyon analizlerinin yapıldığı cihazın modeli Cobas z 480 (Roche), seri nosu:50739 idi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 16.0 Inc (IL, USA) programı kullanıldı. İzlem süresinde tüm hastalar progrese olduğu için PFS analizi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bu araştırma projesinin yapılabilmesi için, 23.07.2013 tarihinde yapılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda B.30.2.SEL.0.28.00.00/130-327 sayılı karar ile onay alınmıştır.

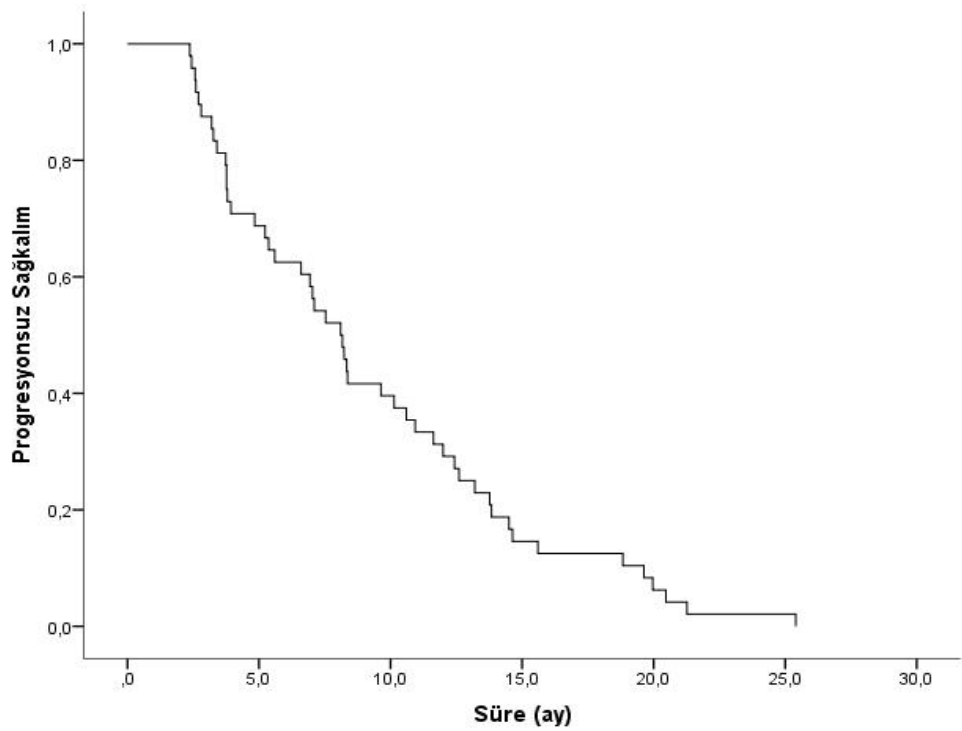
3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 hastanın yaş ortalaması 56.3 ± 9.8 idi. Hastaların çoğunu (n: 28) kadınlar oluşturmaktaydı. Tedavi öncesi hastaların çoğunun (n: 43) semptomu vardı ve ECOG performans skoru ≥ 1 idi. Tümörlerin %64.6'sı (n: 31) kolondan kaynaklanmıştı. En sık metastaz karaciğerde görülmekle birlikte; hastaların çoğunda (n: 26) birden fazla metastaz bölgesi saptanmıştı. Yine hastaların çoğu (n: 37) operasyon öncesi evreleme tetkiklerinin yapılmaması veya palyasyon gerektirecek semptomlarının (obstrüksiyon, kanama vb) olması nedeniyle primer hastalık bölgesi ile ilgili operasyon geçirmişlerdi; ancak hiçbirisi metastazlarına yönelik cerrahi veya girişimsel işlem geçirmemişti. Bevacizumabla birlikte verilmek üzere ilk sıra kemoterapi olarak 22 hasta FOLFOX, 26 hasta FOLFİRİ rejimini almıştı. Hastaların % 79.2'si bevacizumabı idame tedavisi olarak kullanmaya devam etmişlerdi.

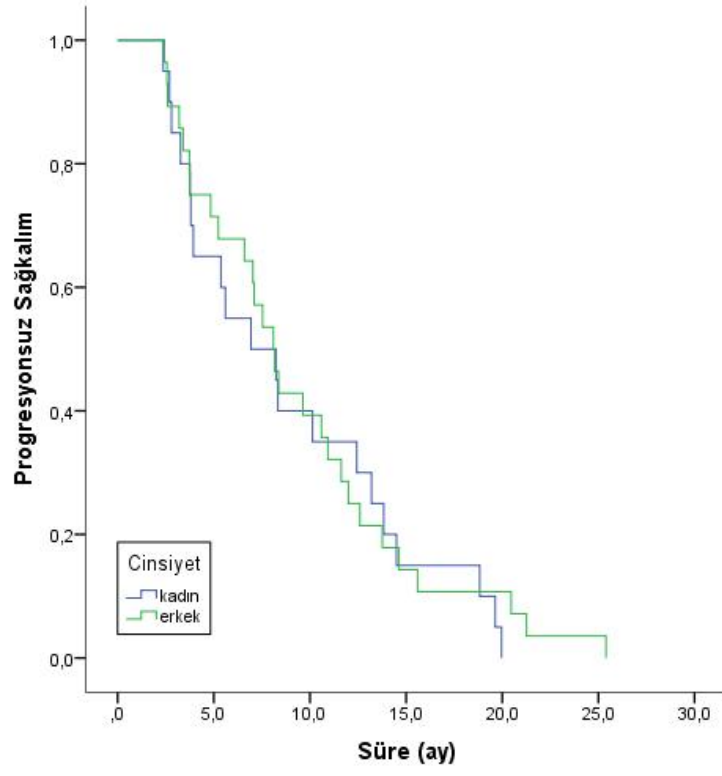
Tüm hastaların ortalama PFS'ı 9.2 ± 6 ay olarak bulundu (Çizelge 3.1.). Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, primer tümör yerleşim bölgesi, metastaz sayısı, primere yönelik cerrahi işlem varlığı, tümörün K-RAS mutasyon durumu, idame bevacizumab verilme durumu ve ilk sıra kemoterapi seçeneklerine göre PFS'ları karşılaştırıldığında sadece idame bevacizumab verilmesinin PFS'da anlamlı artışa ($p < 0.001$) neden olduğu görüldü (Çizelge 3.1. ve Şekil 3.1-8). Çalışmaya alınan hastaların tümü izlem süresinde progrese oldukları için gruplararası PFS karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Çizelge 3.1. Hasta ve tümör özelliklerine göre PFS karşılaştırması.

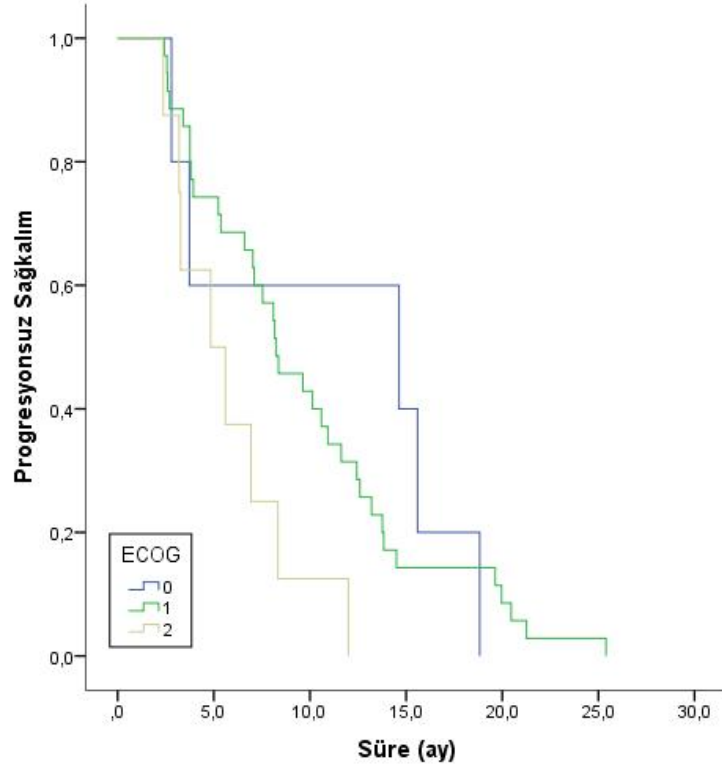
Değişken	PFS (ortalama±SD) ay	P değeri
Yaş (<65 / ≥65)	8.5±5.8 / 12.3±6	0.05
Cinsiyet (Kadın/erkek)	9.4±6 / 9±6	0.83
ECOG performans skoru (0/ 1/2)	11.1±7.3 / 9.7±6.1 / 5.8±3.2	0.18
Primer tümör yerleşim bölgesi (Kolon/ Rektum)	10.4±6.2 / 7.2±5	0.06
Metastaz sayısı (1 / >1)	10±5.8 / 8.8±6.1	0.58
Primere yönelik cerrahi işlem (var / yok)	8.1±3.4 / 9.6±6.5	0.89
K-RAS mutasyonu (var / yok)	8±5.7 / 10.7±6	0.09
idame bevacizumab (var / yok)	16.6±5.2 / 7.3±4.4	<0.001
Kemoterapi (Folfiri / Folfax)	9.6±5 / 8.9±6	0.58



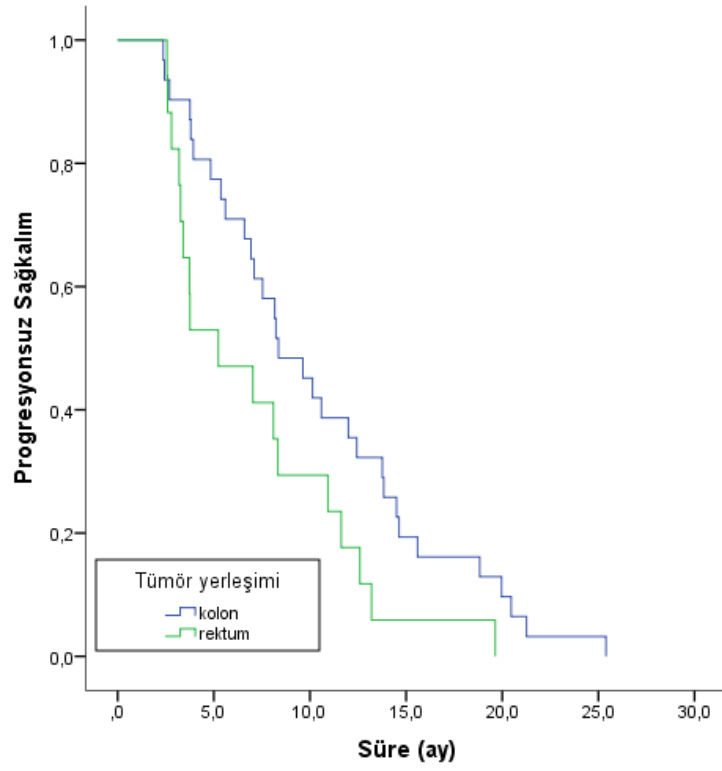
Şekil 3.1. Tüm Hastaların PFS Eğrisi.



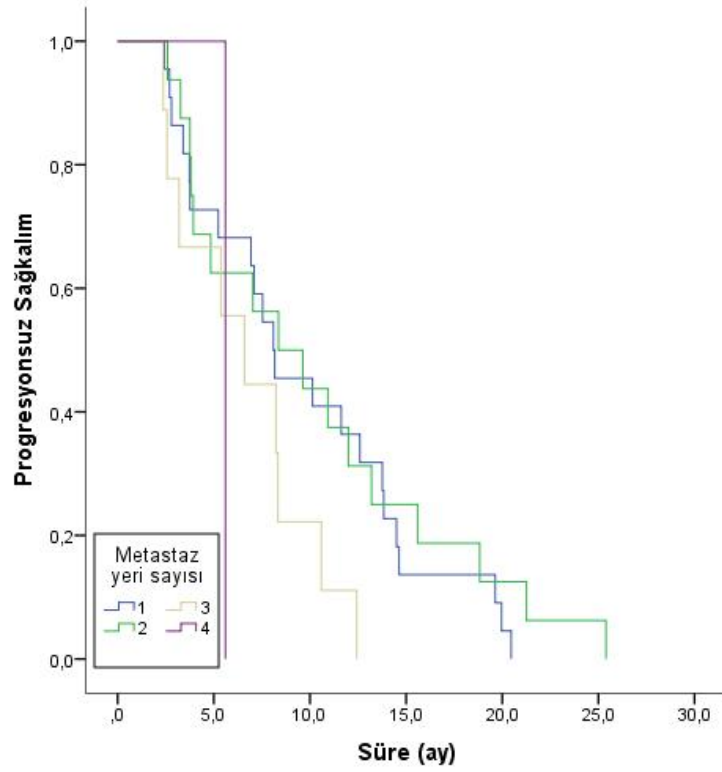
Şekil 3.2. Cinsiyete Göre PFS Eğrisi.



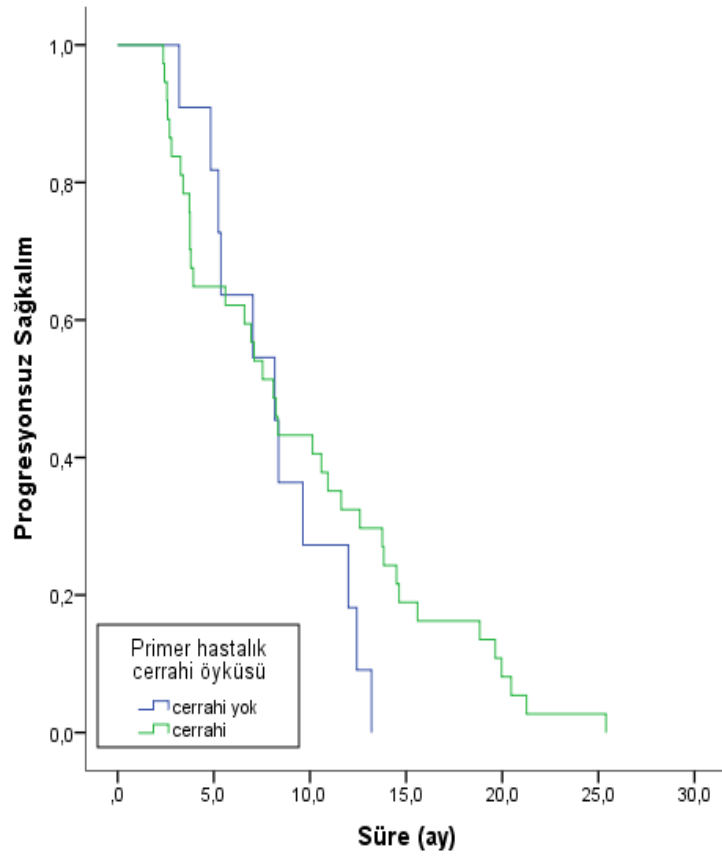
Şekil 2.3. ECOG Performans Skoruna Göre PFS Eğrisi.



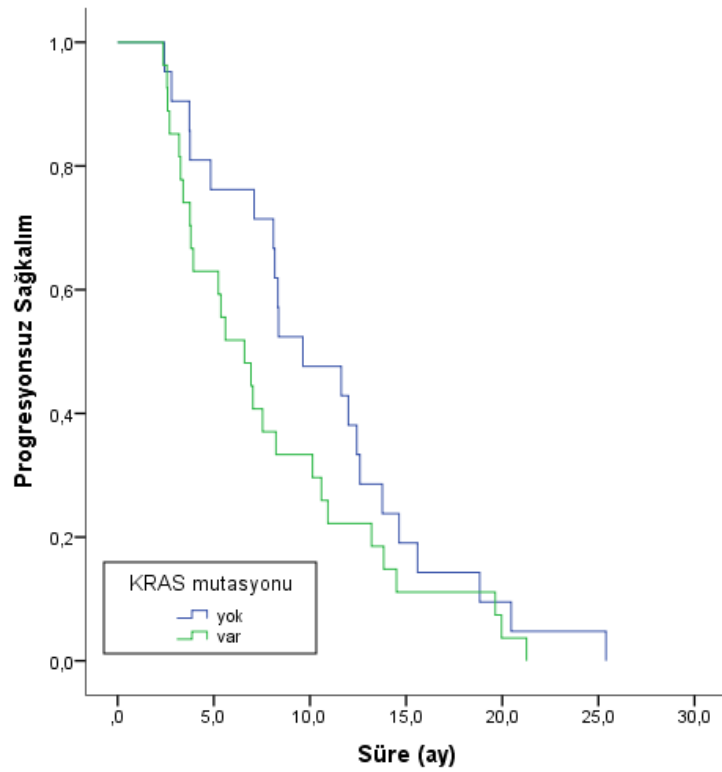
Şekil 3.3. Primer Tümörün Yerleşim Yerine Göre PFS Eğrisi.



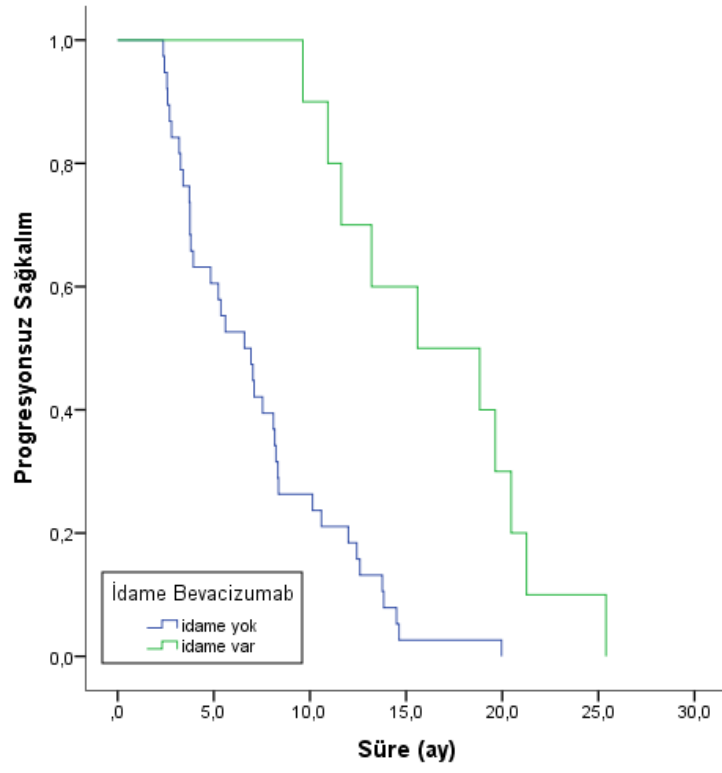
Şekil 3.4. Metastaz Yeri Sayısına Göre PFS Eğrisi.



Şekil 3.5. Primer Tümöre Cerrahi Öyküsüne Göre PFS Eğrisi.



Şekil 3.6. K-RAS Mutasyon Durumuna Göre PFS Eğrisi.



Şekil 3.7. İdame Bevacizumab Varlığına Göre PFS Eğrisi.

4. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler anjiogenez inhibisyonunun önemli bir tedavi seçeneği olduğu hastalık grubudur. Bu gruptan kullanılan ilk ilaç olan bevacizumab metastatik KRK ilk sıra tedavisinde farklı kemoterapi şemalarına eklenerek standart hale gelmiştir. Ancak ne yazık ki tüm hastalarda bevacizumaba yeterli yanıt olmayabilir. Bevacizumab yan etki potansiyeli yüksek ve pahalı bir ilaçtır. Bu nedenle yanıtı öngörmek için kullanılabilecek prediktif belirleyiciye ihtiyaç duyulur.

Bu konuyla ilgili oldukça fazla çalışma yapılmasına rağmen halen kullanılabilecek bir prediktif belirleyici saptanamamıştır. Akla ilk gelen potansiyel belirteçlerden birisi tümörün K-RAS mutasyon durumudur. Solid tümörlerde Ras/Raf/MAPK sinyal yolağının VEGF ekspresyonunu artırdığı ve anjiogenezin negatif düzenleyicilerini baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle K-RAS ve BRAF genlerindeki aktive edici mutasyonlar MAPK yolağı aracılığı ile VEGF ve diğer anjiogenik faktörleri arttırdığından anti-anjiogenik tedavilere yanıtızsızlık söz konusu olabilir. Bu sorunun yanıtını bulmak yani K-RAS ve BRAF mutasyonlarının prognostik etkisini ve anti-VEGF tedavi cevabına prediktif etkisini değerlendirmek için, çoğu birinci basamak tedavilere bevacizumabın eklendiği büyük çalışmaların retrospektif analizi olmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır (107).

Bunlardan ilki; metastatik KRK'in ilk sıra tedavisinde IFL'ye bevacizumab eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığını gösteren AVF2107 çalışmasının verilerinin İnce ve ark tarafından K-RAS, BRAF ve p53 mutasyonlarının prognostik ve prediktif değerleri araştırmak amaçlı yaptıkları retrospektif analizidir. Bu çalışmada kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin faydasının bu mutasyonlardan bağımsız olduğu bulunmuştu (103). Daha sonra yine AVF2107 çalışmasının verilerinin diğer bir retrospektif analizi yapılmış ve yine K-RAS mutasyon durumunun prognostik değeri ortaya konmuş ve prediktif değeri olmadığı bulunmuştur (104).

Japon araştırmacılar tarafından HGCSG0801 çalışması verilerine ek istatistikler yapılarak mKRK'li hastalarda K-RAS mutasyon durumunun bevacizumab etkinliğini predikte edebilme değeri araştırıldı. Ancak hem mutasyon

olan hem de mutasyon olmayan hastalarda yanıt oranları, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları bezer bulundu (108).

Bu sonuçlar, mKRK birinci basamak tedavisinde 6 kür XELOX+bevacizumab sonrası hastaların progresyona kadar tek ajan bevacizumab veya XELOX+bevacizumab kullanımına randomize edildiği İspanyol MACRO çalışmasının verilerinin retrospektif analizinde tekrarlanmadı. Díaz-Rubio ve ark yaptıkları bu analizde XELOX+bevacizumab kullanan hastalarda K-RAS mutasyon durumunun hem prognostik ve hem de genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için prediktif önemi olduğunu savundular (109).

Bizim çalışmada, literatür verilerinin çoğunluğuyla uyumlu olarak tümörün K-RAS mutasyon durumunun mKRK tedavisinin ilk sıra tedavisinde kemoterapi ile beraber kullanılan bevacizumaba yanıtı predikte etmediği bulunmuştur. Bu çalışma primer metastatik hastalığa sahip olmaları nedeniyle adjuvan kemoterapi almayan bir hasta grubunda yapılmış olası nedeniyle ayrıcalıklıdır. Ancak retrospektif oluşu ve tümör yanıtı ile genel sağkalım verilerini içermemesi eksik yanlarıdır.

Tümör hücreleri üzerindeki reseptörleri VEGF'in direk olarak aktive ettiğini gösteren bazı çalışmalar olsa bile, anjiojenik tedavilerin primer etkisi vasküler endotel hücrelerdeki VEGF sinyalini bloke etmek olarak görünmektedir. Tümör ile ilişkili kan damarları malign değildir. Bu nedenle bunların hücreleri tümör hücrelerinde görüldüğü gibi K-RAS ve BRAF mutasyonu göstermezler. Bu farklılık, kolorektal kanserli hastalarda EGFR blokajı ile karşılaştırıldığında bevacizumab cevabının, MAPK yolağındaki mutasyonel duruma neden daha az bağımlı olduğunu büyük ihtimalle izah edebilir (105).

Günümüzde K-RAS ve BRAF mutasyonlarının bevacizumab yanıtı üzerine prediktif etkisi halen net değildir. Bu konu ile ilgili çalışmaların ve ayrıca diğer prediktif biyolojik, moleküler ve fonksiyonel belirteçlerin araştırılacağı diğer çalışmaların devamı gerekmektedir. Böylece hastalar daha ilk basamakta en uygun hedefe yönelik tedaviyi alabilecekleri için hem tedavi yanıtları arttıracak hem de gereksiz toksisite ve tedavi maliyetlerinin önüne geçilecektir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Halihazırda mKRK'in birinci sıra tedavi seçenekleri, cetuximab ve panitimumab gibi anti-EGFR veya bevacizumab gibi anti-anjiojenik ilaçlardan biri ile kemoterapinin kombine edilerek kullanılmasıdır. Kritik konu, bu biyolojik ajanlarla tedaviden fayda görecektir hasta seçimidir.

Bu konuya ışık getirebilecek bir çalışma olan ve mKRK birinci basamak tedavisinde FOLFİRİ şemasına cetuximab veya bevacizumab eklenmesini karşılaştıran FIRE-3 çalışmasının 2013 ASCO'da sunulan ilk sonuçlarında K-RAS mutasyonu bulunmayan 592 mKRK'li hastanın verileri analiz edilmiş ve yanıt oranları (%62 vs %58) ve progresyonsuz sağkalım (10.0 vs 10.3 ay) benzer bulunurken, cetuximab ile genel sağkalım faydası (28.8 vs 25 ay) saptanmıştır (112).

Sağkalım eğrilerindeki ayrılmanın 24. aya dek görülmemesi nedeniyle sağkalım faydasının sonraki tedavilerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın 2008'e dek alınan K-RAS mutant hasta populasyonunun analizinde ise cetuximab ile daha belirgin sağkalım faydası gösterildi (medyan genel sağkalım 33.1 vs 25.9 ay, ölüm için HR 0.70, $p = 0.01$) (113,114).

Devam eden US Intergroup trial C80405 çalışmasında ise K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda FOLFOX veya FOLFİRİ şemalarına bevacizumab veya cetuximab eklenmesinin sonuçları karşılaştırılacaktır.

Bu çalışmaların olgun sonuçları elde edilinceye dek bu sorunun net cevabı bilinmeyecektir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA K-RAS MUTASYON DURUMUNA GÖRE BEVACİZUMABIN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Murat ARAZ

İç Hastalıkları AD/ Tıbbi Onkoloji BD

Yan Dal Uzmanlık Tezi/ Konya, 2014

Fluorourasile dayalı kemoterapi ile beraber bevacizumab uygulaması mKRR'li hastalarda standart birinci basamak tedavidir. Ancak, günümüzde bu hastalarda bevacizumab kullanımının yararını öngörmeye kullanılabilecek bir biyomarker bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı K-RAS mutasyon durumunun bevacizumab yanıtına etkisini incelemektir.

Rezeke edilemeyen primer metastatik kanser nedeniyle ilk basamak tedavide FOLFİRİ+ Bevacizumab veya FOLFOX+ Bevacizumab almış 48 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Progresyonsuz sağkalıma (PFS) etkili olabilecek faktör Mann-Withney U testi ile karşılaştırıldı. Tümörün K-RAS durumuna göre hastaların median PFS'leri arasında fark saptanmadı ($p= 0.092$). PFS'ı etkileyen tek değişken idame bevacizumab uygulanması idi ($p<0.001$).

Literatürdeki yayınların çoğunu destekler şekilde bu çalışmada da tümörün K-RAS statusunun PFS için prediktif bir belirteç olmadığı sonucuna varıldı. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmelidir.

Anahtar Sözcükler: Bevacizumab, Kolorektal Kanser, K-RAS, Prediktif Belirteçler,

7. SUMMARY

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EVALUATION of EFFICACY of BEVACIZUMAB ACCORDING TO K-RAS MUTATION STATUS in PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

Bevacizumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy is standart first-line treatment for metastatic colorectal cancer. However, to date, there is no current predictive biomarker for the benefit of bevacizumab use for these patients. The purpose of the study is to evaluate the impact of K-RAS mutational status on bevacizumab effeciacy

We performed a retrospective analysis of 48 patients data who had FOLFIRI or FOLFOX plus bevacizumab in first line setting for primary metastatic unresectable colorectal cancer. Potential predictive factors for Progression Free Survival (PFS) were compared tith Mann Withney U test. Median PFS of patients was not different according to K-RAS status of tumors ($P=0.092$). The only predictive factor for PFS was maintance bevacizumab use ($P<0.001$).

The current study supports most of the publications in the literature that K-RAS status was not predictive factors for PFS.

Key Words: , Bevacizumab, Colorectal Cancer, K-RAS, Predictive Markers

8. KAYNAKLAR

- 1.Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11.
- 2.Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893.
- 3.Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6.
- 4.Wilmark AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 483.
- 5.Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 193.
- 6.Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 246.
- 7.Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669.
- 8.Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998; 115: 7.
- 9.Ponz de Leon M, Scapoli C, Zanghieri G, et al. Genetic transmission of colorectal cancer: exploratory data analysis from a population based registry. *J Med Genet* 1992; 29: 531.
- 10.Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694.
- 11.Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839.
- 12.Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993;75: 951.
- 13.Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982.
- 14.Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138: 560.
- 15.Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 793.
- 16.Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3039.
- 17.Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 794.
- 18.Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
19. Libutti SK, Teper JE, Saltz LB. Rectum Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA Eds. *Cancer*. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1285-1301.
- 20.Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979.
- 21.Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1052.
- 22.Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571.
- 23.Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939.
- 24.Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343.
- 25.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.
- 26.Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198.
- 27.Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102.
- 28.Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456.

29. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674.
30. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117.
31. QUASAR Collaborative Group et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020.
32. Willet CG, Tepper JE, Cohen AM. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3: 379.
33. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1: 104.
34. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213.
35. Sato H, Maeda K, Sugihara K, et al. High-risk stage II colon cancer after curative resection. *J Surg Oncol* 2011; 104: 45-52.
36. Willett C, Fung C, Kaufman D, Efrid J, Shellito P. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1112.
37. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 601.
38. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 242.
39. Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong AP. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1472.
40. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Myrvold HE, Soreide O. Total mesorectal excision for rectal cancer—what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003; 5: 471.
41. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731.
42. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-33.
43. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5124.
44. Desai DC, Zervos EE, Arnold MW, et al. Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 59.
45. Lonnew M, Reffad AM, Detry R, et al. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 915.
46. Apitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. RFA ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *EJSO* 2007; 33: 67-71.
47. Saltz L, Raben D, Minsky BD, et al. Rectal cancer: presentation with metastatic and locally advanced disease. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215(Suppl): 1491.
48. Heidelberger C, Chanakari NK, Danenberg PV, et al. Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663.
49. Libutti S, Saltz L, Tepper J. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 1100.
50. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8671.
51. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2274.
52. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808.

53. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999; 35: 1343
54. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696.
55. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059.
56. Pizzolato JF, Saltz LB. The camptothecins. *Lancet* 2003; 361: 2235.
57. Gandia D, Abigeres D, Armand JP, et al. CPT-11 induced cholinergic effects in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 196.
58. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 905.
59. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041.
60. Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25: 299.
61. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059.
62. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779.
63. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006.
64. Folkman J. Tumour angiogenesis: therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971; 285: 1182–6.
65. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 851–8.
66. Poon RT-P, Fan S-T, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1207–25.
67. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4–25.
68. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003; 98: 413–23.
69. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727–39.
70. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794–814.
71. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391.
72. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581.
73. Kabbavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60.
74. 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.
75. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. 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* 2007; 25: 1539.
76. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013.
77. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005392.

78. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116: 2610-21.
79. Diaz-Rubio E, Espana AG, Massuti B. Role of K-RAS Status in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Chemotherapy plus Bevacizumab: A TTD Group Cooperative Study. *Oncologist* 2012; 17(11): 1426-8.
80. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab+Capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab+XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: Phase 3 'Stop and Go' study results-A Turkish Oncology Trial. *Oncologist* 2013; 85(6): 328-35.
81. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3379.
82. Skillings JA, Johnson DH, Miller K, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; (abst 3019).
83. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19): 2277-85.
84. Rocha-Lima CM, Soares HP, Razez LE, Singal R. EGFR targeting of solid tumors. *Cancer Control* 2007; 14: 295-304.
85. 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.
86. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040.
87. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; 19: 92.
88. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007; 110: 980.
89. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658.
90. Zeng M, Kikuchi H, Pino MS, Chung DC. Hypoxia activates the K-ras proto-oncogene to stimulate angiogenesis and inhibit apoptosis in colon cancer cells. *PLoS One*. 2010 Jun 4; 5(6): e10966.
91. Jiang Y, Mackley H, Cheng H, Ajani JA. Use of K-Ras as a predictive biomarker for selecting anti-EGF receptor/pathway treatment. *Biomark Med*, 2010 Aug; 4(4): 535-41.
92. Chau I, Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when, and how? *Br J Cancer* 2009; 100: 1704-19.
93. Van Cutsem E, Kohne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408.
94. 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: 663.
95. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757.
96. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7: 6 (abst 10LBA).
97. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for K-RAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091.
98. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3644.

99. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109.
100. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1221.
101. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563.
102. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 672.
103. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *JNCI* 2005; 97: 981-9.
104. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: Analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14: 22–8.
105. Custodio A, Barriuso J, de Castro J, Martínez-Marín V, Moreno V, Rodríguez-Salas N, Feliu J. Molecular markers to predict outcome to antiangiogenic therapies in colorectal cancer: Current evidence and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 908–924.
106. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
107. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. K-RAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5931–7.
108. Sogabe S, Yuki S, Hayashi H, et al. Retrospective cohort study on the safety and efficacy of bevacizumab for metastatic colorectal cancer patients: the HGCSG0801 study- Efficacy of K-RAS mutational status. *J Clin Oncol* 2012. Abstr 680 (Gastrointestinal Cancers Symposium).
109. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. Role of K-RAS status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a TTD group cooperative study. *PLoS One* 2012; 7 (10): p. e47345.
110. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 2006 (Suppl. 10); 33: 1–7.
111. A. Bass. Impact of K-RAS and BRAF gene mutations on targeted therapies in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2728–9.
112. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of K-RAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013; 31: (abstract)(3506). <http://meetinglibrary.asco.org/content/110092-132> (Accessed on June 17, 2013).
113. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with K-RAS mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol* 2012; 23: 1693–9.
114. Heinemann V, et al. Analysis of K-RAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) K-RAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (abstract). Data presented at the 13th annual European Cancer Congress (ECC) , Amsterdam, the Netherlands, September 28, 2013. <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Searchable-Programme.aspx#anchorScpr> (Accessed on November 21, 2013).

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Diyarbakır'da doğdu. İlk-orta ve lise öğrenimini Diyarbakır'da, tıp eğitimini 1996-2002 yılları arasında İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tamamladıktan sonra, 2003 yılında İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iç hastalıkları asistanı olarak göreve başladı. 2009-2010 yılları arasında Şanlıurfa'nın Harran ilçesinde iç hastalıkları uzmanı olarak zorunlu hizmet görevini yaptı. 09.2010 tarihinde Selçuk Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Onkoloji bölümünde yan dal asistanı olarak göreve başladı ve bu görevine halen devam etmektedir.