

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

Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Bülent ERDOĞAN

**METASTATİK KOLON TÜMÖRÜ TANILI
HASTALARDA KLİNİK, DEMOGRAFİK, PATOLOJİK
ÖZELLİKLERLE POST-PROGRESYON SAĞ KALIM
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Engin ÖZEKİN

EDİRNE - 2019



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden daima faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. H. Ahmet TEZEL hocama, tez hazırlama sürecinde ve onkoloji pratiğinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Bülent ERDOĞAN hocama, dört yıllık asistanlık eğitimim boyunca iyi bir iç hastalıkları uzmanı olmam için elinden geleni yapan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma, Trakya Üniversitesi Hastanesi'ni evim gibi hissetmemi sağlayan tüm yardımcı sağlık çalışanı arkadaşlarıma, eğitimim boyunca varlıklarıyla her daim bana destek olan biricik eşim ve canım oğluma,

Teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ETİYOLOJİ	3
HİSTOPATOLOJİ	4
KLİNİK BULGULAR	5
TANI	5
TEDAVİ	7
PROGNOSTİK BELİRTEÇLER	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
BULGULAR	15
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	35
ÖZET	36
SUMMARY	37
KAYNAKLAR	39

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsiyo Embriyojenik Antijen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group – Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	: Ailesel Adenomatöz Polipozis
FDG-PET.	: Flurodeoksiglikoz-Pozitron Emisyon Tomografisi
FOLFİRİ	: Fluorourasil, Lökovorin, İrinotekan
FOLFOX	: Fluorourasil, Lökovorin, Oksaliplatin
FOLFOXIRI	: Fluorourasil, Lökovorin, Oksaliplatin, İrinotekan
GSK	: Genel Sağ Kalım
mGSK	: Metastaz Sonrası Genel Sağ Kalım
HNPCC	: Kalıtsal Polipozis Olmayan Kolorektal Kanser
KRK	: Kolorektal Kanser
mKRK	: Metastatik Kolorektal Kanser
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI	: Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografi
PSK	: Progresyonsuz Sağ Kalım
PSSK	: Progresyon Sonrası Sağ Kalım
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

TNM : Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
XELOX : Kapesitabin, Oksaliplatin



GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) erkeklerde en sık tanı alan üçüncü, kadınlarda en sık tanı alan ikinci kanser türüdür (1). Kanser nedeniyle ölümlerin dördüncü en sık nedenidir. Her yıl 1.8 milyondan fazla insan KRK tanısı alıp yaklaşık 600.000' i kaybedilmektedir (2). Görülme sıklığı dünya çapında farklılık göstermekte olup batı yaşam tarzıyla yakından ilişkilidir (3). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte ayrıca yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır.

Son yıllarda gelişen tedavi seçenekleriyle 5 yıllık sağ kalım gelişmiş ülkelerde %60'ın üzerine çıkmıştır (4). Sağ kalım süresi yaşla birlikte azalmaktadır. Sağ kalım süresi genç yaştaki kadınlarda erkeklere göre daha uzundur. Ayrıca hastalığın tanı anındaki evresi en önemli prognostik faktördür (5).

Akciğer kanseri gibi diğer kanserlerin aksine, KRK vakalarının çoğunda tek bir risk faktörü yoktur. İleri yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, sigara, alkol, obezite ve yüksek oranda işlenmiş kırmızı et tüketimi kolorektal kanserlere yakalanma riskini arttırmaktadır. Fiziksel aktivite, meyve sebze tüketimi, balık tüketimi, günlük gıda tüketimi, tahıl tüketimi ve aspirin kullanımının kolorektal kanserlere yakalanma riskini azalttığı ileri sürülmektedir (6).

Tedavinin temel taşları cerrahi, kemoterapi ve rektal kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapidir. Evre 1 hastalarda 5 yıllık sağ kalım %90'ın üzerindeyken evre 4 hastalarda bu oran %10'un altına inmektedir (2). Genel sağ kalım (GSK); progresyonsuz sağ kalım (PSK) ve progresyon sonrası sağ kalım (PSSK) birleşiminden oluşmaktadır. Bu nedenle progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler doğal olarak genel sağ kalım üzerine de

etkili olmaktadır. Biz de bu retrospektif çalışmada metastatik kolon kanseri tanılı hastalarda progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

2018 yılı verilerine göre kolon kanseri tüm dünyada en sık görülen 3. kanser olmakla birlikte; tüm dünyada kolon kanseri nedeniyle 551.269 hasta kaybedilmiştir (7). Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD) değerlendirildiğinde ise 2019 yılında 145.600 hastaya kolon kanseri tanısı konulması beklenmektedir. Kolon kanserine bağlı olarak 2019 yılında ABD’de 51.020 hastanın kaybedilmesi beklenirken; bu rakam kansere bağlı tüm ölümlerin % 8,4’ünü oluşturmaktadır (6).

Kolon kanseri riskini arttıran en önemli faktörlerden biri yaş olup; yeni tanı alan vakaların çoğu 50 yaşın üzerindedir. Hastaların %5-6’sı ise 30 yaşından daha önce tanı almaktadır. Genç hastaların büyük çoğunluğunda kalıtsal kolorektal kanseri sendromlarına bağlı olarak görülmektedir (8). Hastaların büyük bir çoğunluğu ileri evrede teşhis edilmektedir. İleri evre hastalarda ortalama sağ kalım oranları yüz güldürücü değildir. Lokalize hastalığı olan kolorektal kanser vakalarında 5 yıllık ortalama sağ kalım %90’lara ulaşmaktadır. Özellikle son on yılda, metastatik KRK (mKRK) hastalarında klinik sonuçlar iyileşmiştir. Bugün hem faz III hem de geniş gözlemsel çalışmalarda mKRK hastaları için ortanca genel sağ kalım ~30 ay olarak gerçekleşmektedir. Bu bulgu 20 sene öncesinin verileri göz önüne alındığında neredeyse iki katına çıkmıştır (9, 10).

ETİYOLOJİ

Çeşitli durumlar kolon kanserine yatkınlığı arttırmaktadır. Kolon kanserine yakalanma riskini arttıran tablolar; birinci derece akrabalarında kolorektal kanseri öyküsü olması, kolorektal adenom veya over kanseri öyküsü olması, ailesel adenomatoz polipozis (FAP) veya Lynch sendromu (kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser (HNPCC)) dahil olmak üzere kalıtsal kolorektal kanser öyküsü olması, Ülseratif kolit veya Crohn koliti olması, aşırı alkol

veya sigara kullanımı, Afrika kökenli Amerikalı olmak ve obezite olarak özetlenebilir (11-16).

Yaşam tarzı ve özellikle beslenme alışkanlıkları kolon kanseri etiolojisinde güçlü bir faktör olarak kabul edilmiştir. Kırmızı et tüketimi ve özellikle de işlenmiş et tüketimi çeşitli çalışmalarda % 15-50 oranında kolon kanseri gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (17).

HİSTOPATOLOJİ

Tüm kolorektal kanserler, adenomlardan veya displaziden köken alırlar ve invazyon ile farklı morfolojik yapılara dönüşürler. Proksimal veya sağ kolondaki tümörler genellikle polipoid veya ekzofitik kitleler olarak görülür. Gizli kanama veya açıklanamayan demir eksikliği anemisine sebep olabilirler (18). Buna karşılık distal veya sol kolonu tutan tümörler; barsak lümenini daraltarak kabızlık, ishal, ileus gibi semptomlara yol açabilir (19). Tanı anında barsak obstrüksiyonu veya perforasyonu olması prognoza genellikle kötü etki etmektedir (20).

Kolon ve rektumdaki tümörlerin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Diğer histolojik tipler (nöroendokrin neoplazmalar, hamartomlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar) nispeten az görülmektedir. Karsinomların yüzde 90'ından fazlasını ise adenokarsinomlar oluşturmaktadır(21). Ekstrasellüler müsin tümörün lokal olarak yayılmasına yardımcı olur. Bol miktarda hücre dışı müsin üreten tümörler (tümör kütesinin yüzde ≥ 50 'sini içeren müsin) müsinöz karsinomlar olarak sınıflandırılır. Bu histolojik tip, tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık yüzde 11 ila 17'sini oluşturur (22). Müsinöz karsinomlar, sıklıkla sağ kolon kanserlerinde görülürler. Tartışmalı olsa da neoadjuvan kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapiye karşı zayıf yanıt oranlarına sahip olabilirler (20, 23). Kolon kanserinin histopatolojik sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kolon Kanserlerinin Histopatolojik Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü Kolon Kanseri Sınıflaması
Adenokanser
Kribfirom komed-tip adenokanser
Medüller kanser
Mikropapiller karsinom
Müsinöz (kolloid) adenokarsinom (>50% müsinöz)
Serrated adenokanser
Taşlı yüzük hücreli kanser
Adenoskuamöz kanser
İğsi hücreli kanser
Skvamöz hücreli (epidermoid) kanser
Andiferansiye kanser

KLİNİK BULGULAR

Kolon kanseri olan hastalar rutin tarama programları sırasında veya obstrüksiyon, perforasyon, peritonit, gastrointestinal kanama gibi acil şikâyetlerle veya kanser şüphesi uyandıran semptomlarla karşımıza çıkabilir. Kolorektal kanser şüphesi uyandıran semptomlar ve bulgular; hemotakezya, melena, başka türlü açıklanamayan demir eksikliği anemisi, barsak alışkanlıklarına değişkenlikler olarak sayılabilir (24). Daha az sıklıkla görülen semptomlar abdominal distansiyon ve bulantı kusmadır. Bu bulgular obstrüksiyon belirtileri olabilir. Tüm bunlar arasında en sık görülen bulgu barsak alışkanlıklarındaki değişikliklerdir (25). Semptomatik hastalar arasında tümörün konumuna bağlı olarak klinik belirtiler farklılık gösterebilir. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklikler, sol taraf kolon kanserlerinde sağ tarafa göre daha sık görülen bir semptomdur. Sağ kolon kanserlerinde hematokezya sol kolon kanserlerine göre daha az sıklıkla saptanmaktadır (18). Sebebi bulunamayan demir eksikliği anemisi sağ taraf kolon kanserlerinde daha yaygın olarak izlenir (24). Çekal ve çıkan kolon tümörleri, diğer kolon bölgelerindeki tümörlerden dört kat daha yüksek ortalama günlük kan kaybına (yaklaşık 9 mL / gün) sahiptir (26). Karın ağrısı kolon tümörlerinin hepsinde karşımıza çıkabilir. Karın ağrısı parsiyel obstrüksiyon, peritoneal yayılım, intestinal perforasyon veya peritonite bağlı olarak karşımıza çıkabilir (27).

Hastalar ayrıca metastatik hastalık belirtileri ile de karşımıza çıkabilir. ABD 'deki hastaların yaklaşık yüzde 20'sinin tanı sırasında uzak metastatik hastalığı vardır (28). Kolorektal kanser lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra bitişik ve transperitoneal yollarla da yayılabilir. En yaygın metastaz bölgeleri bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Hastalar, bu metastaz bölgelerinin herhangi birine ait belirti veya semptomlar gösterebilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyumluk, supraklaviküler lenfadenopati veya periumblikal nodüllerin varlığı genellikle ileri ve metastatik hastalığı gösterir (25).

TANI

Kolorektal kanser tanısı çoğunlukla semptomların spesifik olmaması nedeniyle gecikebilmektedir. Tanıda laboratuvar, görüntüleme yöntemleri, kolonoskopi ve patoloji önemli rol oynamaktadır.

Laboratuvar Bulguları

Hastalarda sıklıkla demir eksikliği anemisi saptanmaktadır. Ayrıca karaciğer enzimlerinde yükseklik metastatik hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) bir serum glikoproteinidir ve günümüzde kolon kanseri için en yaygın kullanılan belirteçtir, kolorektal kanserin tedavi takibinde de önemli rol

oynamaktadır (29). CEA genellikle içi boş organ tümörlerinden salgılanır, özgüllüğü %36, duyarlılığı %87'dir. Kolorektal kanser dışında mide, pankreas ve küçük hücre dışı akciğer kanserinde de yüksek saptanabilir (30). Bir adhezyon molekülü olan CEA'nın metastaz oluşumuna katkıda bulunduğu, seviyesinin karaciğer metastazı insidansı ile korele olduğu gösterilmiştir (31). CEA tümör yükünün önemli bir göstergesidir. Ayrıca tedaviye direnç, nüks hastalık hakkında da yol göstericidir. Bu nedenle tanı anında bazal CEA düzeyi belirlenmesi ve takipte CEA düzeyi bakılması rutin onkoloji pratiğinde kullanılmaktadır (31).

Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi: Kolorektal kanser saptanmasında, tanıdan sonra evrelemede, metastaz değerlendirilmesinde, operabilite değerlendirmesinde, kemoterapi yanıt değerlendirilmesinde ve takipte bilgisayarlı tomografi (BT) önemli rol oynamaktadır. Her KRK tanısı alan hastaya kontrendikasyon yoksa toraks, batin ve pelvik BT çekilmesi önerilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme: Karaciğer metastazlarının saptanmasında BT' ye göre üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BT için kontrendikasyon mevcut ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır.

Pozitron emisyon tomografi (PET-CT): Sıklıkla tanı sonrası evrelemede kullanılır. Nüks ve rekürren hastalık değerlendirmesinde önemli rol oynamaktadır (32). Flurodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) tümöral lezyonların kötü huylu özelliklerini belirlemede, özellikle bir BT taraması ile kombine edildiğinde veya yüksek serum CEA seviyesiyle desteklendiğinde önemli rol üstlenmektedir (33).

Bilgisayarlı tomografi kolonografi: KRK taramasında ve tanısında kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir (34). Mayıs 2011' de yayınlanan bir meta analize göre invaziv kanser tespiti için kolonoskopi ile arasında fark olmadığı gösterilmiştir (34).

Kolonoskopi

Kolonoskopi KRK için en değerli tanı testidir. Lezyonunun yerini tespit etme, biyopsi alabilme ve polipektomi yapabilme olanağı sağlar. Kolon kanseri taramasında ve takibinde altın standart olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalar; kolonoskopi sonrası KRK gelişiminde %50 azalma ve KRK nedeni ölümlerde de %60 azalma olduğunu göstermektedir (35). En önemli eksiklikleri hasta uyumundaki zorluk ve endoskopiste bağlı sonuç değişkenlikleridir. Yapılan bir çalışmada yeni tanı alan sağ kolon tümörlü hastaların %6'sının tanı almadan önceki son 6 ay ile 3 yıl öncesine kadar kolonoskopi olduğu ve tümörün saptanamadığını göstermiştir (36).

Patoloji

Tedaviye başlamadan önce mutlaka primer tümörün veya metastatik lezyonun histopatolojik özellikleri belirlenmelidir. Rezektabl metastazik lezyondan rezeksiyon öncesi histopatolojik örnekleme gerekmemektedir (33).

Büyük çoğunluğu adenokarsinom (%95) olan kolorektal kanserlerin nadiren skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümör, sarkom veya lenfoma da olabileceği bilinmektedir. Patolojik olarak evreleme tümör dokusunun tübül oluşum seviyesi ve hücrel dizilimine göre yapılır. Grade 1 tümörler (iyi diferansiye) %15-20 , grade 2 tümörler (orta diferansiye) %60-70, grade 3 tümörler (kötü diferansiye) %15-20 sıklıkla görülmektedir (37).

TEDAVİ

Metastatik kolorektal kanserin tedavisinde güncel yaklaşım kombine sitotoksik tedavidir. Birinci basamak tedavide fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin (FOLFOX), fluorourasil, lökovorin, irinotekan (FOLFİRİ), kapesitabin, oksaliplatin (XELOX) gibi ikili sitotoksik ajanların yanında ayrıca fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin, irinotekan (FOLFOXIRI) üçlü sitotoksik kombinasyonu da önerilmektedir (38, 39). Kombine sitotoksik ajanlara ek olarak metastatik KRK tedavisinde hedefe yönelik ajanlar da önemli rol oynar.

Hedefe yönelik tedavilerde anti anjiyogenik ajanlar ve epidermal büyüme faktör reseptörü üzerine etkili ajanlar kullanılmaktadır.

Anti Anjiyogenik Tedaviler

Anjiyogenezin, kolorektal kanser büyümesinde, proliferasyonunda ve metastazında önemli rol oynadığı gösterilmiş ve mKRK tedavisi için potansiyel bir hedef olduğu belirlenmiştir (40).

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerine etkili bir monoklonal antikor olup metastatik kolon kanseri tedavisinde ilk basamakta kullanılmaktadır. Kombine sitotoksik tedaviye eklenen bevacizumabın hem progresyonsuz sağ kalım üzerine hem de genel sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (41). Bevacizumabın tromboz, kanama, hipertansiyon gibi yan etkileri mevcut olup ayrıca yara yeri iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinden dolayı operasyon öncesi veya sonrası ilaca 6 hafta ara verilmelidir.

Aflibercept yeni bir anti anjiyogenik tedavi ajanı olup mKRK'de etkili olduğu gösterilmiştir (40). Afliberceptin mKRK tedavisinde ikinci basamakta FOLFİRİ ile kombine edildiğinde hem PSK hem de GSK üzerine olumlu etkileri VELOUR çalışmasında gösterilmiştir (40). Afliberceptin ishal, hipertansiyon ve proteinüri gibi yan etkileri diğer anti anjiyogenez ajan olan bevacizumab ile benzer özellikler göstermektedir.

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Üzerine Etkili Tedaviler

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)metastaz ve anjiyogenez üzerine önemli rol oynamaktadır. Setüksimab ve panitumumab mKRK'de güncel tedavide kullanılan ve etkinlikleri gösterilmiş anti EGFR ajanlardır. Her iki ajan da RAS wild tip (KRAS ekson-2 mutasyonu olmayan) hastalarda etkilidir (42). Setüksimab ve panitumumab tedavisinin sitotoksik kemoterapilerle kombinasyonunda sitotoksik ajanın özelliği önemlidir. Kapesitabin ve oksaliptatin tedavisine anti EGFR ajanın eklenmesinin faydası gösterilememiştir o nedenle bu kombine tedaviden kaçınılmalıdır (43). Anti EGFR tedavinin FOLFOX veya FOLFİRİ kombinasyonlarına eklendiğinde etkili olduğu gösterilmiştir (43).

Cerrahi

Metastatik hastalıkta cerrahi tedavinin yeri sınırlıdır. İzole karaciğer veya akciğer metastazlarında metastazektomi yapılabilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının yeterli olması ve lezyonun ana damarsal yapılardan uzak olması durumunda karaciğer metastazektomisi mümkün olmaktadır (44).

PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

Kolorektal kanser teşhisi konulduktan sonra, lokal ve uzak hastalığın kapsamı, tedavi ve prognozu tartışmak için bir çerçeve sağlayacak şekilde belirlenmelidir. Biyopsi örneğinin gözden geçirilmesi, özellikle kanserli bir polip için klinik evreleme çalışmaları ve cerrahi rezeksiyon ihtiyacı hakkında karar vermeden önce önemlidir.

Evre

Hastalığın evrenmesi tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemine göre yapılmaktadır (45). TNM sınıflaması ve evrelemesi Tablo 2-3-4 ve 5'te gösterilmiştir. TNM sınıflamasından önce tedavi kararı verilirken Dukes veya Modifiye Astler- Coller sınıflamaları kullanılmaktaydı. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tümörün nodal tutulumunun olmadığını doğrulamak için kolon ve rektum kanserli hastalarda en az 12 lenf nodunun incelenmesini önermektedir. İncelenen lenf nodu sayısı, cerrahi rezeksiyon sırasındaki lenfovasküler mezenterik diseksiyonun agresifliğini ve lenf nodlarındaki patolojik tutulumun bir yansımaları göstermektedir (46, 47).

Bölgesel lenf nodu tutulumu, KRK'nin cerrahi rezeksiyonundan sonra sonucunun en güçlü belirteçlerinden biridir. Nodal yayılım olması, uzak organ metastazı riskini azaltmak için hem kolon kanseri hem de rektal kanserlerde adjuvan tedavi için bir endikasyondur (27, 48).

Tablo 2. Kolorektal Kanselerde TNM Evrelemesi Primer Tümör (T) Sınıflaması

Kolorektal Kanselerde TNM Evrelemesi	
T kategori	T Kriteri
T _x	Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok
T ₀	Primer tümör lehine bulgu yok
T _{is}	Karsinoma insitu, intramukozal karsinom
T1	Tümör submukozal tabakayı invaze eder ancak muskularis propriayı invaze etmemiştir
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir
T3	Muskularis propriadan perikolorektal dokulara yayılmıştır
T4	Tümör visseral peritonu invaze eder veya bitişik organ veya yapıya invaze olmuş veya yapışmıştır
T4a	Tümör visseral peritonu invaze etmiştir
T4b	Tümör doğrudan komşu organlara veya yapılara invaze olmuş veya yayılmıştır

Tablo 3. Kolorektal Kanselerde Bölgesel Lenf Nodları (N) Sınıflaması

N Kategori	N Kriteri
N _x	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Birle üç arasında bölgesel lenf nodunda pozitiflik mevcuttur. (Lenf nodlarında tümör 0,2 mm'den daha büyüktür) veya herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcuttur ve tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitifdir
N1b	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitifdir
N1c	Bölgesel lenf nodları pozitif değildir, ancak tümör depositleri vardır; bu depositler subseroza, mezenter veya perikolik, perirektal / mezorektal dokuların birinde yer almaktadır
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitifdir
N2a	Dörtle altı arasında bölgesel lenf nodu pozitifdir
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitifdir

Tablo 4. Kolorektal Kanserlerde Uzak Metastaz (M) Sınıflaması

M Katergori	M Kriter
M0	Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa veya periton metastaz mevcuttur
M1a	Periton metastaz olmaksızın bir bölge veya organ metastazı mevcuttur
M1b	Periton metastazı olmaksızın iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz mevcuttur
M1c	Tek başına periton yüzeyine metastazı veya periton ile birlikte organ metastazı mevcuttur

Tablo 5. TNM Evrelemesi

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1	T1-T2	N0	M0
EVRE 2A	T3	N0	M0
EVRE 2B	T4a	N0	M0
EVRE 2C	T4b	N0	M0
EVRE 3A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
EVRE 3B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
EVRE 3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
EVRE 4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
EVRE 4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
EVRE 4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Yaş

Kolorektal kanserler çoğunlukla 50 yaş üzerine tanı almaktadır. Bu nedenle tarama programları da 50 yaştan sonra başlamaktadır. Son yıllarda artan kolonoskopi kullanımı ve adenomların rezeksiyonu 50-75 yaşları arasındaki erişkinlerde KRK insidansını yılda en az % 4 azalttı ve erken lezyonların tespit edilmesini de iyileştirdi (49). Tartışmalı olsa da erken yaş çoğu literatürde 40 yaş altı olarak tanımlanmıştır (50, 51). Bugünkü verilerle yaş prognostik faktör kabul edilmemekle birlikte genç hastalarda ileri yaştaki hastalara göre tanı koymaktaki zorluğun prognozu kötü etkilediği gösterilmiştir (52).

Cinsiyet

Çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (53, 54).

Vasküler, Lenfatik ve Perinöral İnvazyon

Tedavi başarısı ve prognozu öngörmede evre dışında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Venül veya postkapiller lenfatikler veya venülleri temsil edebilen küçük damarlara invazyon önemli bir prognostik belirteçtir (55). Özellikle ektramural venleri içeren venöz invazyon ve lenfatik invazyon, bağımsız kötü prognostik faktörleri temsil etmektedir (56). Perinöral invazyon çoklu değişkenli analizlerde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (57, 58). Perinöral invazyon güncel kılavuzlara göre yüksek riskli kolon kanseri tanımlamasında yer alan etkenlerden biri olarak değerlendirilmiştir (59, 60). Cerrahi uygulanan tümörlerdeki tümörün sınırı evreden bağımsız olarak prognostik öneme sahiptir.

Tümör Yerleşimi

Kolorektal kanseri içeren birçok çalışmada primer tümör yerleşiminin KRK'de prognostik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir (61). Kolorektal kanseri olan 1.427.846 hastayı değerlendiren 66 çalışmayı içeren bir meta-analizde sol taraf yerleşimi olan tümörlerde kansere bağlı ölüm riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. (Hazard oranı 0,82 % 95 Güven Aralığı 0,79-0,84) (62). Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sağ kolon yerleşimli tümörlerin hem sol kolon yerleşimli tümörlere göre hem de rektum tümörlerine göre prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (63).

Serum Karsinoembriyjenik Antijen Düzeyi

Klinik faktörlerin hastalığın prognozuna kötü etki ettiği gösterilmiş olup bu klinik özellikler operasyon öncesi serum CEA yüksekliği, obstrüksiyon veya perforasyon varlığı olarak sayılabilir (64, 65).

Çeşitli çalışmalarda serum CEA seviyesinin 5.0 ng/ml'nin üzerinde olması tümör evresinden bağımsız olarak sağ kalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir

(64). CEA seviyesinin normalden yüksek olması hastaların evresinden bağımsız olarak bir kötü prognoz belirteçidir (66). Aynı evre hastalığı sahip olan hastalar arasında yüksek serum CEA seviyesine sahip hastalar ile normal serum CEA seviyesine sahip hastalar arasında yüksek CEA seviyesine sahip olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (67). İlgili çekici bir bulgu ise lenf nodu negatifliği olup serum CEA seviyesi yüksek olan hastaların (Hazard oranı 1,75 % 95 Güven Aralığı 1,48-2,09) lenf nodu pozitif olup serum CEA seviyesi normal olan hastalara (Hazard oranı 1,58 % 95 Güven Aralığı 1,30-1,91) göre daha kötü bir prognoza sahip olduklarıdır (67).

Performans Durumu

İleri evre kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi hastalığın ilerleyişini yavaşlatıp genel sağ kalım süresini uzatmaktadır (68). Hastalarda kemoterapi başlangıcı öncesi performans durumu kemoterapi yanıtıyla doğrudan ilişkilidir. Hastalar kemoterapi başlamadan önce Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. İki bin dokuz yılında yayınlanan bir meta analize göre ECOG performans durumu 2 olan hastalarda, performans durumu 0 veya 1 olanlara göre genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım daha kısa saptanmış ayrıca kemoterapi toksisitesi daha çok izlenmiştir (68).

Tümör Genetiği

Metastatik kolorektal kanseri tanısı alan hastalarda K-RAS, N-RAS, BRAF mutasyon tespiti rutin olarak yapılmakta olup hedefe yönelik tedavi açısından yol gösterici olmaktadır. Bu mutasyonların ilaç direncini ön görebileceği gösterilmiştir (69). Mart 2014' te yayınlanan bir meta analizde K-RAS, N-RAS veya BRAF mutasyonlarının ayrı ayrı veya birlikte mevcut olması hastaların hem progresyonsuz sağ kalımlarını (PSK) hem de genel sağ kalımlarını (GSK) kısalttığı gösterilmiştir(70). Sağ kalım üzerine olan bu etki ortaya çıkan tedavi direnciyle ilişkilendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaptığımız çalışma Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. (Ek-1)

Bu retrospektif çalışmamızda 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvurmuş ya da servisinde yatarak tedavi almış metastatik kolon kanseri tanılı en az iki seri kemoterapi almış sonrasında hastalık progresyonu nedeniyle tedavi seçeneği tükenip palyatif izleme alınmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde 350 hastanın dosya kayıtları incelendi. Çalışmaya metastatik kolon kanseri tanısı almış ve dosya verileri tam olan 87 hasta dahil edildi. 263 hasta dosya verileri eksik olduğundan çalışmadan çıkarıldı.

Veri toplanması sırasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden faydalanıldı. En son takiplerinden 6 aydan fazla süre geçen hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı ya da operasyon öncesi tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak alındı.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi, ECOG performans durumu, primer tümörün yeri, tümör histopatolojisi, evresi, genetik mutasyon analizi; K-RAS, N-RAS, BRAF durumu, metastaz durumu, tanı anı CEA değerleri, opere olanların lenf nodu diseksiyonu durumu, 1. 2. 3. seri kemoterapi ile tedavi yanıtları tespit edildi.

Çalışma verileri kaydedilirken; metastatik genel sağ kalım (mGSK); metastaz saptanma tarihinden ölüme veya son kontrol tarihine kadar geçen süre, progresyonsuz sağ kalım (PSK); tanı anında metastatik olan hastalarda ilk progresyonun tespit edildiği tarihe kadar geçen süre, progresyon sonrası sağ kalım (PSSK); tedavi seçenekleri tükenen ve palyatif izleme alınan hastalarda son progresyon tarihinden ölüm tarihine kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Yanıtlar; objektif yanıt; Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1'e göre kısmi yanıt veya tam yanıt olarak, hastalık kontrolü; RECIST 1.1'e göre objektif yanıt ve stabil yanıt olarak, progresyon RECIST 1.1'e göre progresse yanıt olarak tanımlandı.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Standart sapma (\pm) olarak belirtildi. Parametrik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması bağımsız değişken t testi ile yapıldı. Parametrik olmayan değişkenlerin birbiri ile ilişkileri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier analizleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz için Cox Regresyon analizi yapıldı. Güvenilirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi. Tüm veriler SPSS 22.0 paket programında kodlanarak girildi.

BULGULAR

HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya tanı anında yaşları 37 ile 79 arasında olan 87 hasta alındı. Ortanca yaş 63 saptandı. Hastaların 36'sı (%41,4) kadın, 51'i (%58,6) erkekti. Hastaların 34'ünün (%39,1) 60 yaş altı, 53'ünün (%60,9) 60 yaş üstü olduğu belirlendi.

Tanı anı ECOG performans durumuna göre hastaların 77'si (%88,5) ECOG 0-1, 10'u (%11,5) ECOG 2 ve üzerindedir.

Histopatolojik örneklemede hastaların 73'ünün (%83,9) adenokanser, 14'ünün (%16,1) müsinöz olduğu görüldü.

Yirmi sekiz (%32,2) hasta sağ kolon tümörü, 59 (%67,8) hasta sol kolon tümörüydü. Ayrıca hastaların 16'sının (%18,4) rektum tümörü olduğu görüldü.

Hastaların 41'inde (%47,1) RAS mutasyonu olduğu saptanırken 39 (%44,8) hastada KRAS, 3 (%3,4) hastada NRAS mutasyonu olduğu görüldü. Hastaların ortanca CEA değerlerinin 9.8 (3.3-71.4) ng/ml olduğu görüldü.

Hastaların yaşı, ECOG performans durumu, tümör yerleşimi ve histopatolojik özellikleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastalara ait demografik veriler, tümör yerleşimi ve histopatolojik özellikleri

Yaş, yıl	
Ortanca (Çeyrekler arası mesafe)	63 (58-70)
Cinsiyet	n (%)
Kadın	36 (41.4)
Erkek	51 (58.6)
ECOG* performans durumu	n (%)
0-1	77 (88.5)
2 ve üzeri	10 (11.5)
Histopatoloji	n (%)
Adenokanser	73 (83.9)
Müsinöz	14 (16.1)
Tümör yerleşimi	n (%)
Rektum	16 (18.4)
Kolon	71 (81.6)
Tümör yerleşim bölge	n (%)
Sağ	28 (32.2)
Sol	59 (67.8)
Mutasyonlar	n (%)
RAS	41 (47.1)
KRAS	39 (44.8)
NRAS	3 (3.4)
Bilinmeyen	9 (10.3)
CEA** ng/ml	
Ortanca (Çeyrekler arası mesafe)	9.8 (3.3-71.4)

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

** CEA: Karsino Embriyojenik Antijen

Hastaların tanı anında 11'i (%12,6) evre 2, 14'ü (%16,1) evre 3, 62'si (%71,3) evre 4'tü. Opere olan hastaların 22'sinde (%25,3) yeterli sayıda lenf nodu çıkarıldığı, 32'sinde (%36,8) yetersiz lenf nodu çıkarıldığı görüldü. Ayrıca tanı anında metastatik olmayıp küratif amaçlı opere edilen 15 (%17,2) hastada, lenf nodu metastazı saptanmadığı ancak yetersiz lenf nodu (<12) çıkarıldığı belirlendi.

Hastaların 62'si (%71,3) tanı anında metastatik olup 25'i (%28,7) tanı anında metastatik değildi. Altmış dokuz (%79,3) hastada karaciğer metastazı, 20 (%22,9) hastada akciğer metastazı, 7 (%8) hastada karsinomatozis peritonei, 2 (%2,3) hastada beyin metastazı olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların metastaz durumu ve tanı anında evresi

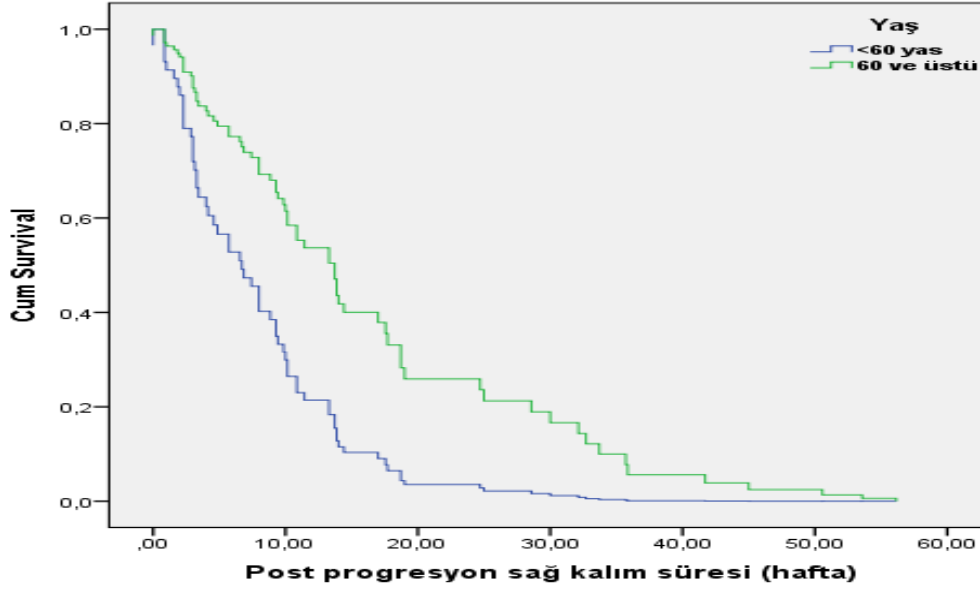
Tanı anında evre	n (%)
Evre 2	11 (12.6)
Evre 3	14 (16.1)
Evre 4	62 (71.3)
Çıkarılan lenf nodu sayısı	n (%)
<12	32 (36.8)
12 ve üstü	22 (25.3)
Nx, suboptimal lenf nodu durumu	n (%)
N (-), <12- (Nx)	15 (17.2)
Metastaz durumu	n (%)
Tanı anında metastatik olan	62 (71.3)
Tanı anında metastatik olmayan	25 (28.7)
Metastaz yeri	n (%)
Karaciğer	69 (79.3)
Akciğer	20 (22.9)
Karsinomatozis peritonei	7 (8.0)
Beyin	2 (2.3)

Hastalardan 49'unun (%56,3) 2 seri, 22'sinin (%25,3) 3 seri, 12'sinin (%13,8) 4 seri, 4'ünün (%4,6) 5 seri kemoterapi aldığı görüldü. Hastaların ortanca 2 seri (en az 2 en çok 5) kemoterapi aldığı görüldü.

PROGRESYON SONRASI SAĞ KALIM SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Altmış yaş altındaki hastaların ortalama progresyon sonrası sağ kalım süreleri (PSSK) 8 hafta, 60 yaş ve üzerindeki hastaların ortalama PSSK'si 10,8 hafta olarak saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,10$) (Şekil 1'de yaş ve PSS süresi arasındaki ilişki gösterilmiştir.). Altmış yaş ve üzerindeki 7 (%12,5) hasta 4 seri ve üzeri

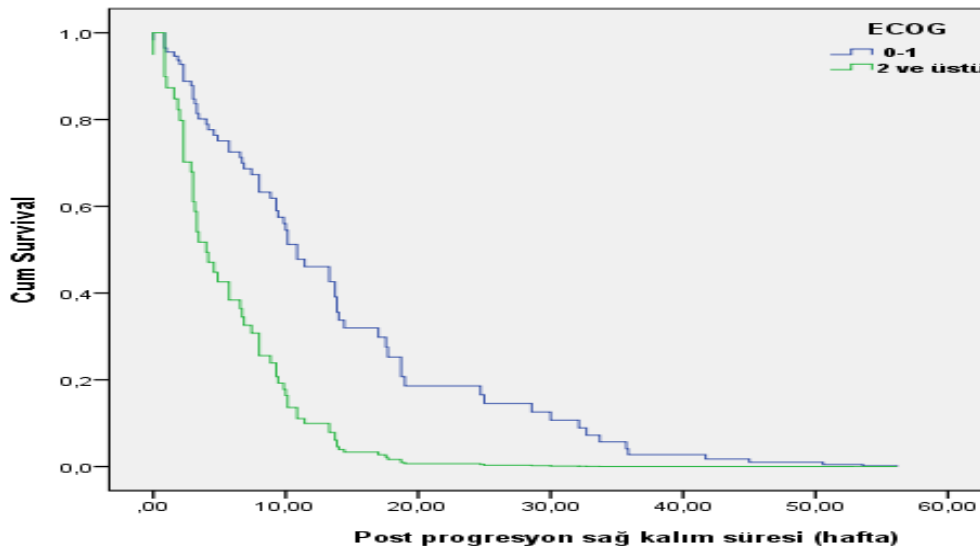
kemoterapi almışken, 60 yaş altındaki 11 (%35,5) hastaya 4 seri ve üzeri kemoterapi uygulandığı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).



Şekil 1: Yaş ile PSSK arasındaki ilişki

Kadınların ortalama PSSK' si 9,8 hafta iken erkeklerin PSSK' si 10 hafta saptandı ve cinsiyetin PSSK üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi ($p=0,24$).

Hastalar tanı anındaki ECOG performans durumuna göre ECOG 0-1 ve ECOG 2-3-4 olarak ayrıldı. ECOG 0-1 hastaların PSSK' si 10,8 hafta iken ECOG 2 olan hastaların PSSK' si 3,0 hafta olarak saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p=0,03$). Bu ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların ECOG-performans durumu ile PSSK arasındaki ilişki

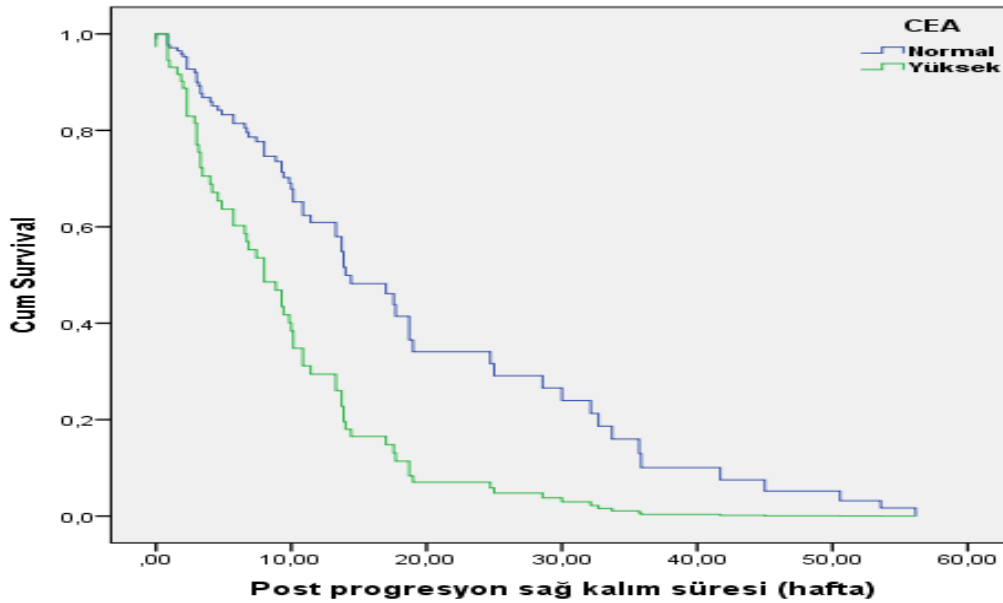
Adenokanser tanısı alanların 9,8 hafta, müsinöz kanser tanısı alanların 13,8 hafta PSSK' si olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmayarak histopatolojik farklılığın PSS üzerine etkisi olmadığı belirlendi (p=0,42).

Kolon kanseri olanların PSSK' si 10,8 hafta iken, rektumda bu değer 5,7 hafta olduğu görüldü ve rektum kanserinin kolon kanserine göre PSSK üzerine olumsuz etkisi olduğu saptandı (p=0,04).

Sağ kolon tümörlü hastaların PSSK' si 11,8 hafta iken sol kolon tümörlü hastaların PSSK' si 9,2 hafta olduğu görüldü (p=0,64).

RAS mutant hastaların PSSK' si 11,4 hafta, RAS wild tip hastaların PSSK' si 9,4 hafta saptandı (p=0,72).

Tanı anında CEA düzeyi 5 ng/mL ve altında olan hastaların PSSK' si 14,4 haftayken CEA düzeyi 5 ng/ml üzerinde olan hastaların PSSK' si 6,7 hafta saptandı. Tanı anında düşük CEA düzeyinin PSSK üzerine olumlu etkisi olduğu gösterildi (p= 0,005). Şekil 3'te CEA ile PSS süresi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bununla birlikte CEA düzeyi 5ng/ml ve altında olan hastaların mGSK' si 26,4 ayken, CEA düzeyi 5ng/ml üzerinde olan hastaların mGSK' si 19,1 ay olduğu görüldü(p=0,004). Yüksek CEA düzeyinin mGSK' yi kısalttığı saptandı. Hastaların demografik özelliklerine ve tümörün yerleşimi, histopatolojik özelliklerine göre PSSK sürelerinin istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 8' de gösterilmiştir.



Şekil 3. CEA düzeyi ile PSSK süresi arasındaki ilişki

Tablo 8.Hastaların demografik, klinik özellikleri ve tümör histopatolojik özelliklerine göre progresyon sonrası sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

	Ortanca, Hafta (%95 Güven aralığı)	P değeri
Yaş, yıl <60 ≥60	8.0 (4.5-11.4) 10.8 (7.5-14.1)	0.10
Cinsiyet Kadın Erkek	9.8 (6.9-12.7) 10.0 (7.3-12.6)	0.24
ECOG* performans statüsü 0-1 2 ve üzeri	10.8 (8.5-13.1) 3.0 (2.3-3.6)	0.03
Histopatoloji Adenokanser Müsinöz	9.8 (7.6-12.0) 13.8 (1.0-30.3)	0.42
Tümör yerleşimi Rektum Kolon	5.7 (1.0-15.7) 10.8 (7.2-14.4)	0.04
Tümör yerleşim bölge Sağ Sol	11.8 (8.7-14.9) 9.2 (7.1-11.4)	0.64
RAS mutasyonu RAS mutant RAS wild	11.4 (6.3-16.4) 9.4 (6.1-12.6)	0.72
CEA**, (ng/mL) Normal Yüksek (>5 ng/mL)	14.4 (7.9-20.8) 6.7 (3.1-10.2)	0.005

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group , ** CEA: Karsino Embriyojenik Antijen

Tanı anında evre 2 olan hastaların PSSK' si 13,8, evre 3 olan hastaların 11,8, evre 4 olan hastaların 8 hafta olarak saptandı ancak fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0,09). Opere olan ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalardan, çıkarılan lenf nodlarında metastaz saptanmayanların PSSK' si 10,8 hafta, metastaz saptananların PSSK' si 11,4 hafta olduğu görüldü (p=0,98). Tanı anında metastatik hastaların PSSK' si 8 haftayken, tanı anında metastastatik olmayan hastaların PSSK' si 13,3 hafta olduğu görüldü (p=0,12).

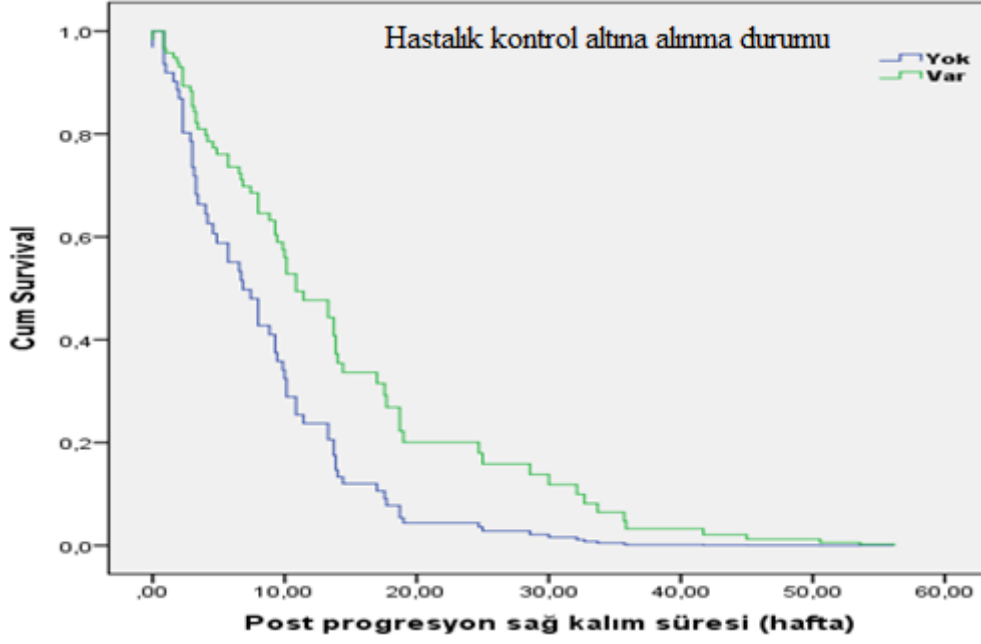
Tanı anında veya progresyon sürecinde karaciğer metastazı saptanan hastaların PSSK 'si 9,2 hafta, hiç karaciğer metastazı saptanmayan hastaların PSSK' si 28,5 hafta olduğu görüldü. Hastaların karaciğer metastazının olması PSSK' yi kısalttığı saptandı (p=0,03). Bununla birlikte karaciğer metastazı olan hastaların metastaz sonrası genel sağ kalım (mGSK) süresi 19,7 ayken, karaciğer metastazı olmayan hastaların mGSK' si 29,8 ay olarak saptandı (p=0,05). Hastaların karaciğer metastazının olması mGSK' yi kısalttığı görüldü.

Tanı anında veya progresyon sürecinde akciğer metastazı saptanan hastaların PSSK' si 11,4 haftayken saptanmayan hastaların PSSK' si 9,4 hafta olduğu görüldü ($p=0,25$). Tablo 9'da hastaların tanı anında metastaz durumu ve evrelerine göre PSSK süreleri arasında ilişki gösterilmiştir.

Tablo 9.Hastaların tanı anında metastaz durumları ve evreleri ile post progresyon sonrası sağ kalım süreleri arasındaki istatistiksel analiz

	Ortanca, Hafta (%95 Güven aralığı)	P değeri
Tanı anında evre		
Evre 2	13.8 (9.5-18.1)	0.09
Evre 3	11.4 (9.5-13.2)	
Evre 4	8.0 (6.0-9.9)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı		
<12	10.8 (9.7-11.9)	0.25
12 ve üstü	13.7 (3.1-24.2)	
Metastaz durumu		
Tanı anında metastatik	8.0 (6.0-9.9)	0.12
Tanı anında metastatik olmayan	13.3 (10.8-16.5)	
Karaciğer metastazı		
(+)	9.2 (6.8-11.7)	0.03
(-)	28.5 (9.0-48.1)	
Akciğer metastazı		
(+)	11.4 (4.8-18.0)	0.25
(-)	9.4 (7.4-11.4)	

Birinci seri kemoterapiyle hastalıkları kontrol altına alınan (progrese olmayan) hastaların PSSK' si 13,7 hafta, kontrol altına alınamayan hastaların PSSK' si 8 hafta olduğu belirlendi. Aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaştı ve hastaların 1. seri kemoterapi ile hastalıklarının kontrol altına alınmasının PSSK' yi uzattığı saptandı ($p<0,001$). Hastalıkları kontrol altına alınan ve alınamayan hastalar arasındaki PSSK ilişkisi Şekil 4'te gösterilmiştir. Bununla birlikte yaptığımız mGSK analizinde 1. seri KT ile hastalıkları kontrol altına alınan hastaların mGSK' si 25,8 ayken 1.seri KT ile hastalıkları kontrol altına alınamayan hastaların mGSK'si 16,7 ay olduğu görüldü ($p<0,01$). Aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaştı ve 1. seri KT ile hastalığı kontrol altına alınan mGSK üzerine olumlu etkisi olduğu gösterildi.



Şekil 4. Birinci seri KT ile hastalık kontrolü sağlanan ve sağlanmayan hastalar arasında PSSK İlişkisi

Birinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınan hastaların PSSK' si 13,7 haftayken, objektif yanıt alınamayanların PSSK' si 8 hafta olduğu görüldü. Birinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınmasının PSSK' yi uzattığı saptandı ($p=0,04$). Bununla birlikte birinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınan hastaların mGSK' si 27 ayken, objektif yanıt alınamayanların mGSK' si 16,7 ay olduğu görüldü ($p=0,01$). Birinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınmasının mGSK' yi uzattığı saptandı.

İkinci seri kemoterapide hastalıkları kontrol altına alınan hastaların PSSK' si 13,7 haftayken, hastalıkları kontrol altına alınamayan hastaların PSSK' si 8,8 hafta olduğu görüldü ($p=0,44$). Fark anlamlı düzeye ulaşmadığından ikinci seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınmasının PSSK üzerine etkisi olmadığı görüldü ancak ikinci seri kemoterapi ile hastalıkları kontrol altına alınan hastaların mGSK' si 29,3 ayken alınamayanların mGSK' si 16,8 ay saptandı ve aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaştı ($p=0,001$) ve ikinci seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınmasının mGSK' yi uzattığı görüldü.

İkinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınan hastaların PSSK' si 14 hafta, alınamayanların PSSK' si 9,2 hafta olduğu görüldü. İkinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınmasının PSSK' yi uzattığı saptandı ($p=0,004$) (Tablo 10.). Bununla birlikte ikinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınan hastaların mGSK' si 30,5 ayken objektif yanıt alınamayan hastaların mGSK' si 20,7 ay olduğu görüldü ($p=0,01$). İkinci seri kemoterapiye objektif yanıt alınmasının mGSK' yi uzattığı saptandı. Birinci ve ikinci seri kemoterapiye yanıt durumuna

göre sırasıyla PSSK süresi ilişkisi Tablo 10'da, mGSK süresi ilişkisi Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Birinci ve ikinci seri kemoterapiyle hastalık kontrol ve objektif yanıt durumuna göre progresyon sonrası sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

	Ortanca, Hafta (%95 Güven aralığı)	P değeri
1.seride hastalık kontrol durumu		
(+)	13.7 (10.4-17.0)	<0.001
(-)	8.0 (6.2-9.7)	
1.seride objektif yanıt durumu		
(+)	13.7 (9.9-17.4)	0.04
(-)	8.0 (5.5-10.4)	
2.seride hastalık kontrol durumu		
(+)	13.7 (9.6-17.7)	0.44
(-)	8.8 (6.7-11.1)	
2.seride objektif yanıt durumu		
(+)	14.0 (4.4-23.5)	0.04
(-)	9.2 (7.1-11.3)	

Tablo 11. Birinci ve ikinci seri kemoterapiyle hastalık kontrol ve objektif yanıt durumuna göre metastaz sonrası genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

	Ortanca, ay (%95 Güven aralığı)	P değeri
1. seride hastalık kontrol durumu		
(+)	25,8 (22,2-29,3)	<0,01
(-)	12,1 (8,1-16,2)	
1.seride objektif yanıt durumu		
(+)	27,0 (21,1-32,9)	0,01
(-)	16,7 (12,7-20,6)	
2. seride hastalık kontrol durumu		
(+)	29,3 (26,6-31,9)	0,001
(-)	16,8 (13,3-20,2)	
2. seride objektif yanıt durumu		
(+)	30,5 (25,2-35,9)	0,01
(-)	20,7 (17,1-24,3)	

Yapılan çok değişkenli analizler sonucunda tanı anında yaşın 60 ve üzerine olmasının, ECOG 0-1 olmasının, CEA düzeyinin 5 ng/ml' nin altında olmasının, 1. seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınabilmiş olmasının PSSK'yi uzattığı gösterilmiştir. Progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Progresyon sonrası sağ kalım süresini etkileyen faktörler

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (95%GA)	P değeri	HR (95%GA)	P değeri
Yaş, ≥60	0.69 (0.44-1.08)	0.10	0.40 (0.22-0.72)	0.002
Cinsiyet, Erkek	0.77 (0.49-1.20)	0.25	0.91 (0.53-1.54)	0.73
ECOG- 2 ve üzeri	2.05 (1.02-4.14)	0.04	2.98 (1.21-7.33)	0.01
Histopatoloji, Müsinöz	0.78 (0.43-1.42)	0.42		
Tümör yerleşim bölge Sağ	0.98 (0.56-1.43)	0.65		
Çıkarılan lenf nodu sayısı <12	1.40 (0.78-2.51)	0.25		
Metastaz durumu De novo	1.46 (0.89-2.41)	0.13		
Karaciğer metastazı (+)	1.77 (1.02-3.11)	0.04	1.37 (0.69-2.72)	0.36
Akciğer metastazı (+)	0.74 (0.44-1.24)	0.26		
RAS mutasyonu RAS mutant	0.92 (0.59-1.43)	0.72		
CEA Yüksek (>5 ng/mL)	1.98 (1.21-3.24)	0.006	2.46 (1.43-4.25)	0.001
1.seride hastalık kontrol durumu (+)	0.39 (0.23-0.66)	<0.001	0.51 (0.27-0.96)	0.03
Objektif yanıt I.seri (+)	0.63 (0.40-0.99)	0.04		

Hastanın tanı anında karaciğer metastazının olması ve CEA düzeyinin 5 ng/ml' nin üzerinde olmasının mGSK süresini kısalttığı görülmekle beraber diğer demografik ve klinik özellikler arasında istatistiksel fark olmadığı görülmektedir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalara ait demografik ve klinik özelliklere göre metastaz sonrası sağ kalım süreleri

	Ortanca, ay (%95 Güven aralığı)	P değeri
Yaş, yıl <60 ≥60	21,3(14,1-28,5) 20,8(17,0-24,6)	0,69
Cinsiyet Kadın Erkek	20,7(13,9-27,5) 22,5(17,8-27,2)	0,28
ECOG* performans statüsü 0-1 2 ve üzeri	22,5(18,6-26,4) 8,7(7,0-10,4)	0,15
Histopatoloji Adenokanser Müsinöz	22,1(17,7-26,5) 20,1(13,1-27,0)	0,33
Tümör yerleşimi Rektum Kolon	15,4(6,8-24,0) 22,5(19,3-25,6)	0,65
Tümör yerleşim bölge Sağ Sol	20,7(14,3-27,1) 23,4(17,4-29,4)	0,14
Tanı anında evre Evre 2 Evre 3 Evre 4	29,7(20,3-39,1) 18,4(4,6-32,3) 21,3(17,1-25,5)	0,38
Çıkarılan lenf nodu sayısı <12 12 ve üstü	20,1(13,0-27,1) 26,4(20,9-31,9)	0,36
Tanı anında metastaz (+) (-)	21,3(17,1-25,5) 20,7(13,7-27,6)	0,82
Karaciğer metastazı (+) (-)	19,7(15,0-24,3) 29,8(20,7-39,0)	0,05
Akciğer metastazı (+) (-)	20,1(9,3-30,9) 21,3(17,4-25,1)	0,93
RAS mutasyonu RAS mutant RAS wild	21,3(17,1-25,4) 22,1(16,7-27,6)	0,72
CEA**, n/n Normal Yüksek (>5 ng/mL)	26,4(18,6-34,2) 19,1(12,7-25,5)	0,004

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group , ** CEA: Karsino Embriyojenik Antijen

Ayrıca mGSK üzerine yapılan çok değişkenli analizler sonucunda karaciğer metastazı olması, CEA düzeyinin 5ng/ml' nin üzerinde olması ve ikinci seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınamamasının mGSK' yi kısalttığı gösterilmiştir (Tablo 14.).

Tablo 14. Metastaz sonrası genel sağ kalım süresini etkileyen faktörler

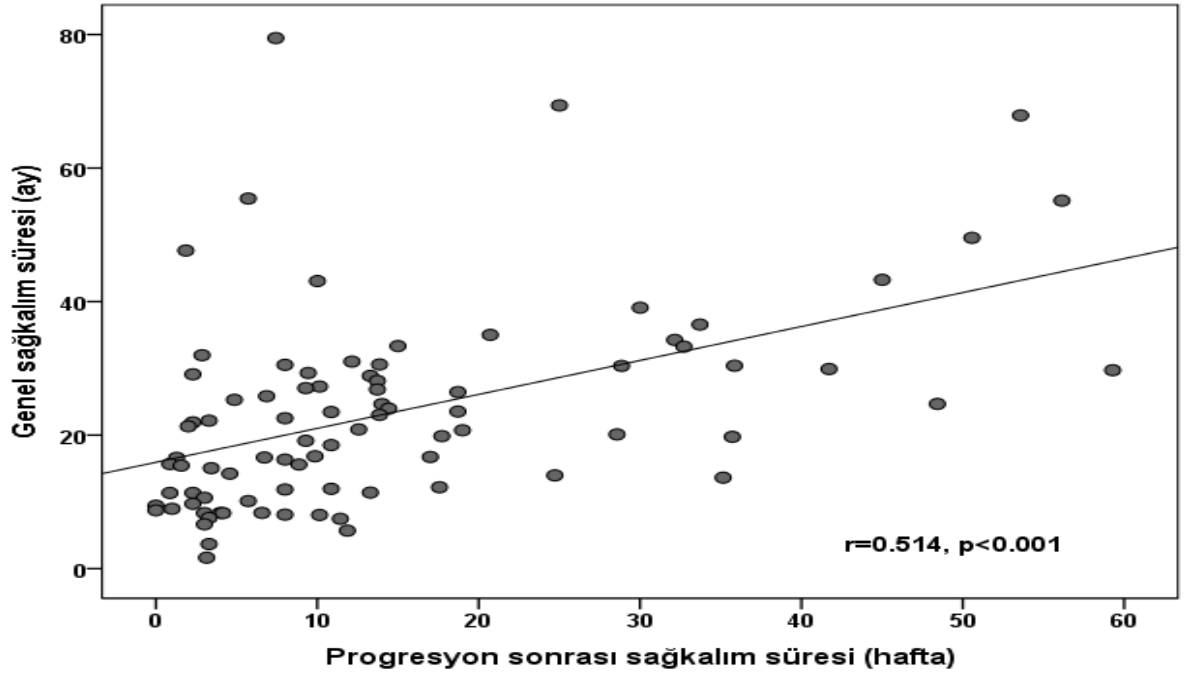
	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (95%GA)	P değeri	HR (95%GA)	P değeri
Yaş, ≥60	0,91 (0,58-1,42)	0,69	0,91(0,50-1,67)	0,77
Cinsiyet, Erkek	0,78(0,49-1,22)	0,28	0,78(0,43-1,41)	0,41
ECOG*- 2 ve üzeri	1,64(0,81-3,32)	0,16	0,57(0,17-1,85)	0,35
Histopatoloji, Müsinöz	1,33(0,73-2,44)	0,34		
Tümör yerleşim bölgesi Sağ	1,43(0,88-2,30)	0,31	1,60(0,86-2,99)	0,13
Çıkarılan lenf nodu sayısı <12	1,31(0,73-2,35)	0,36		
Metastaz durumu Tanı anı metastatik	1,05(0,64-1,74)	0,82		
Karaciğer metastazı (+)	1,73(0,98-3,05)	0,05	2,68(1,12-6,41)	0,02
Akciğer metastazı (+)	1,02(0,61-1,71)	0,93		
RAS mutasyonu RAS mutant	1,08(0,69-1,67)	0,72		
CEA** Yüksek (>5 ng/mL)	2,16(1,26-3,68)	0,005	2,38(1,29-4,37)	0,005

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group , ** CEA: Karsino Embriyojenik Antije

Tablo 14 Devam. Metastaz sonrası genel sağ kalım süresini etkileyen faktörler

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (95%GA)	P değeri	HR (95%GA)	P değeri
1.seriyle hastalık kontrol altına alınma (+)	0,32(0,19-0,54)	<0,01	0,65(0,30-1,40)	0,27
1.seride objektif yanıt alınma (+)	0,55(0,35-0,87)	0,001		
2.seriyle hastalık kontrol altına alınma (+)	0,43(0,26-0,71)	0,001	0,30(0,15-0,60)	0,001
2.seride objektif yanıt alınma (+)	0,49(0,28-0,87)	0,01		

Genel sağ kalım süresi progresyon sonrası sağ kalım süresi ile pozitif yönde anlamlı şekilde koreleydi ($r=0.514$, $p<0.001$). Medyan genel sağ kalım süresi 21,3 ay (%95 alt-üst sınır 18,1-24,6) olarak bulundu. Medyan progresyon sonrası sağ kalım süresi 10 hafta (%95 alt-üst sınır 8,1-11,8) olarak bulundu (Şekil 5).



Şekil 5. Progresyon sonrası sağ kalım ile genel sağ kalım korelasyon grafiği

TARTIŞMA

Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kolon kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından birinci sırada yer almaktadır (71). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almasına rağmen kolon kanserleri erken tanı ile kür sağlanan tümörlerdir (72). Son yıllarda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygın şekilde uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanılması, kolon kanserinin daha erken evrelerde yakalanmasını ve daha yüksek sağ kalım oranlarının elde edilmesini sağlamıştır (44, 73).

Genel sağ kalım (GSK); progresyonsuz sağ kalım (PSK) ve progresyon sonrası sağ kalım (PSSK) birleşiminden oluşmaktadır. Bu nedenle progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler doğal olarak genel sağ kalım üzerine de etkili olmaktadır. Yaptığımız analizde PSSK ile GSK' nin PSSK ile pozitif yönde korele olduğunu tespit ettik. Progresyon sonrası sağ kalım genel sağ kalımı etkilemesine rağmen progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler yeterince araştırılmamıştır. Ancak son yıllarda PSSK' yi etkileyen ve PSSK ile GSK arasındaki ilişkiyi irdeleyen makale sayısı artmaktadır (74-77). Biz de bu retrospektif çalışmada metastatik kolon kanseri tanılı hastalarda progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

Kolorektal kanser erkeklerde daha sık görülmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (53, 54). Bizim çalışmamızda kadınlarda PSSK 9,8 hafta, erkeklerde ise PSSK 10 hafta olarak tespit edildi. İki cinsiyet arasında PSSK açısından

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,24$). İki cinsiyet karşılaştırıldığında metastatik genel sağ kalımda da anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,28$).

İleri yaş ile kolon kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra kolon kanseri gelişme riski artmaya başlar ve bu risk her dekat sonrası katlanarak artar. Bazı araştırmacılar, genç yaşın kötü prognostik faktör olduğunu belirtmektedirler (78). Bunda, genç hastaların bir kısmında hastalığın daha agresif seyrettiği düşünülen herediter kolon kanserlerinin daha sık bulunmasının yanı sıra, başvuru esnasında semptomların çok belirgin olmaması ve bulguların daha geç ortaya çıkması nedeniyle genç hastaların genellikle daha ileri evrelerde tanı almasının da etkisinin olabileceği belirtilmiştir (79). Fietkau ve ark. tarafından 6016 hasta ile yapılan çalışmada, artan yaşla beraber kolon kanseri sıklığı artarken sağ kalım oranlarında anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir(80). Küçüköner ve ark. yapmış olduğu tek merkezli bir çalışmada yaş grubuna göre sağ kalım analizi incelendiğinde 60 yaş ve altında olan hasta grubunda genel sağ kalımının 60 yaş üzerinelere göre daha uzun olduğu saptanmıştır (81). Literatürün aksine bizim çalışmamızda yaş ile mGSK arasında ilişki tespit edilemedi. Ancak 60 yaş üzerinde olmanın uzun PSSK ile ilişkili olduğu çoklu analiz sonucunda tespit edildi. Altmış yaş ve üzeri hastalara daha az 4 seri ve üzerinde kemoterapi uygulanmıştı. Bunun nedeninin ileri yaşta kemoterapi toksisitesinden daha çok korkulduğu için kemoterapi tedavisini erken dönemde kesip hastaları palyatif izleme almamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu hastalarda mGSK değişmezken ileri yaşın uzun PSSK ile ilişkili olması bu yaklaşımın doğru olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde prognostik faktörlerin araştırıldığı birçok randomize klinik çalışmanın farklı klinik gruplarda ve farklı analiz yöntemleriyle gerçekleştirildiği dikkati çekmektedir. Bununla birlikte, tüm çalışmalarda başlangıç performans durumu prognostik faktör olarak bulunmuştur (82). Çalışmamızda ECOG performans durumu 0-1 olanlar ile ECOG performans durumu 2 olanlar arasında PSSK açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p =0,03$). ECOG 0-1 hastaların PSSK' si 10,8 hafta iken ECOG 2 olan hastaların PSSK' si 3,0 hafta olarak saptandı. Turkmen ve ark. mide kanserli hastalarda yaptıkları progresyon sonrası sağ kalım değerlendirme çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak tanı anında ECOG performans durumu iyi olan hastaların progresyon sonrası sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir(83).

Primer tümörün sağ tarafta olmasının metastatik kolorektal kanserli hastalarda, diğer olası tüm olumsuz prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağ kalımı azaltan bir etmen olduğu ortaya konulmuştur. Fakat, bu büyük çalışmalardan farklı olarak, bir çalışmada primer

tümörün palyatif cerrahisinin sağ kalım üzerine etkili bir faktör olduğu ve bu çalışmada sağ ve sol kolon kanserli hastaların prognostik özellikleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (84). Bir meta-analizde, metastatik kolon kanseri üzerinde yapılmış tüm lokalizasyona dayalı çalışma verileri toplanmıştır. Bu meta-analize göre, sağ taraf metastatik kolorektal kanserli hastalar sol tarafa göre anlamlı derecede sağ kalımı daha kısa saptanmıştır (85). Burton ve ark. (86), Park ve ark. (53), Wang ve ark. (87) yaptıkları çalışmalarda da tümörün yerleşim yerinin prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Sağ ve sol kolon kaynaklı tümörlerin tümör biyolojilerinin ve tedavi yanıtlarının farklılık göstermesine rağmen bizim hasta popülasyonumuzda sağ ve sol kolon kaynaklı tümörlerin hem mGSK hem de PSSK'ları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Yeterli disseksiyon yapıp, uygun sayıda lenf nodunun çıkartılması hastanın sağ kalımını etkileyen faktörlerin başında gelmektedir (88). Kolon kanserinde çıkarılan lenf nodu sayısının ne olması gerektiği konusunda farklı otoriteler tarafından farklı öneriler yapılmıştır (89, 90). 2007 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) sponsorluğunda düzenlenen bir panelde kolon kanseri hastalarında tam bir evreleme ve prognoz tayini için en az 12 adet lenf nodu çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (91). On ikiden az lenf nodunun çıkarılması erken evre kolon kanserinde kemoterapi kararı için kullanılan yüksek risk faktörlerinden bir tanesidir. Bizim çalışmamızda opere olan ama yetersiz lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda lenf nodu metastazının var olup olmamasına göre PSSK' si incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kolorektal kanserler seyri boyunca en sık karaciğere metastaz yapmaktadır, aynı zamanda nüks de en sık karaciğerde ortaya çıkmaktadır (92). Hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur, metastatik olmayan hastaların %50'sinde ise hastalığın seyri sırasında karaciğer metastazı gelişmektedir (93). Bizim çalışmamızda da tanı anında veya progresyon sürecinde karaciğer metastazı olan ve olmayanların PSSK' si değerlendirildiğinde karaciğer metastazı olmayan hastalarda PSSK' nin daha uzun olduğu bulundu ($p=0,03$). Bu fark çok değişkenli analizde kayboldu. Bu sonucun karaciğer metastazı olmayan hasta sayısının az olması ve karaciğer metastazının diğer prognostik faktörlerle ilişkili olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu bulgunun aksine akciğer metastazı olan ve olmayanlar arasında PSSK açısından anlamlı ilişki bulunamadı.

Kolorektal kanserlerde K-RAS mutasyonu ile ilgili yapılmış çalışmaların en önemlilerinden olan Christos ve ark. bir çalışmada K-RAS mutasyonu negatif (wild tip) hastalarda setuksimab monoterapisi ile destek tedavisine göre sağ kalımda anlamlı iyileşmeler göstermiştir (94). Sadece destek tedavisi alanlarda ise K-RAS durumu ile sağ kalım süreleri

arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda RAS mutant olan hastaların PSSK' si 11,4 hafta, RAS wild olan hastaların ise 9,4 hafta olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli türü daha agresif seyretmekte olduğu bilinmektedir. Han-Shiang ve ark tarafından 2082 vaka ile yapılan çalışmada müsinöz karsinomların müsinöz olmayanlara göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir (95). Kolon kaynaklı müsinöz adenokarsinomların nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda net veriler yoktur. Genel yaklaşım non-müsinöz kolorektal kanserler gibi tedavi edilmesi yönündedir (96). Bizim çalışmamızda 14 hasta (%16,1) müsinöz histopatolojideyken, 73 hasta (%83,9) müsinöz olmayan adenokanserdi ve iki grup arasında PSSK ve mGSK açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,42$ ve $p=0,34$).

Kolorektal kanserlerle mücadelede kanserin erken evrede yakalanması çok önemlidir. Erken evre KRK' lerde 5 yıllık sağ kalım % 90'ın üzerindeyken ileri evrelerde % 5'lere kadar düşmektedir (97, 98). Bizim çalışmamızda tanı anında evre 2 olan hastalarda PSSK 13,8 hafta, tanı anında evre 3 olanlarda 11,8 hafta, tanı anında evre 4 olanlarda 8 hafta saptanmış olup bu sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$). Adjuvan tedavi sonrası metastatik hale gelen ve tanı anında metastatik olan hastalar karşılaştırıldığında PSSK farklı bulunmadı ($p=0,12$). Süre açısından bakıldığında evre 4' ün PSSK süresi diğerlerine göre kısa olmasına rağmen anlamlı fark oluşturmamasının nedeni grupların evreler açısından homojen dağılmamasından olabilir. Adjuvan tedavi sonrası metastatik hale gelen ve tanı anında metastatik olan hastalar karşılaştırıldığında mGSK süreleri de benzerdi. Kolorektal kanserlerde metastaz geliştikten sonra hastalar ister adjuvan tedavi almış olsunlar ister tanıda metastatik olsunlar sağ kalım süreleri açısından benzer seyir gösterdiği belirlendi.

Preoperatif dönemde bakılan CEA düzeyinin yüksek bulunmasının tümör evresinden bağımsız olarak sağ kalım üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu bildirilmiştir (53, 87). CEA ayrıca kolon kanseri hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır (99, 100). Park ve ark. (53), Harrison ve ark. (101) tarafından yapılan çalışmalarda CEA yüksekliği kolon kanserinde kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur ve sağ kalımı etkilediği savunulmuştur. Bizim çalışmamızda $CEA < 5$ ng/ml olan hastaların PSSK' si 14,4 hafta bulunurken, $CEA > 5$ ng/ml olanların PSSK' si 6,7 hafta bulunmuş olup aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu. Bu hastaların PSSK' ya benzer olarak mGSK' ları da daha kısa bulundu. Çok değişkenli analizde CEA yüksekliğinin hem PSSK hem de mGSK için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Bu

bulgular bize CEA eksprese eden tümörlü hastaların palyatif dönemde de kısa sağ kalıma sahip olduğunu gösterdi.

Literatür incelendiğinde rektum primerli hastaların sağ kalım oranları kolondakilere göre daha düşük bulunmuştur (102, 103). Çalışmamızda primer tümör yerleşimi rektum olan hastalar ile primeri kolon olanlar arasında PSSK farkı değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı farklılık kolon kanseri lehine saptandı ($p=0,04$). Bu durumun büyük oranda peritoneal korunmadan yoksun olan ve anatomik olarak dar bir alanda yer alan rektum kanserlerinin palyatif dönemde progrese olan tümörün lokal invazyonun sebep olduğu fistülizasyon, hidronefroz gibi komplikasyonlarının erken dönemde sebep olduğu mortaliteden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 1. seri KT ile hastalıkları kontrol altına alınan ve objektif yanıt alınan hastaların PSSK' si alınamayanlar ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı derecede farklı bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,04$). Kontrol altına alınanların PSSK' si daha uzun bulundu. Benzer şekilde bu hastaların mGSK' ları da daha uzun bulundu (sırasıyla $p<0,01$ ve $p=0,01$). Turkmen ve ark.(83) mide kanserli hastaların PSSK' sini etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmada KT yanıtının PSSK' yi etkilemediği gösterilmiştir. Diğer yandan 2. seri KT ile kontrol altına alınanlar ve alınmayanların PSSK' si incelendiğinde ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,44$).

Çalışmamızda 1. seri KT ile objektif yanıt alınanların PSSK' si 13,7 haftayken objektif yanıt alınamayanların 8 hafta olduğu tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,04$). Aynı şekilde 2.seri KT ile objektif yanıt alınanların PSSK' si 14 haftayken alınamayanların 9,2 hafta olduğu tespit edilmiş olup aralarında anlamlı fark olduğu gösterildi ($P=0,004$). Kemoterapi ile tümör büyümesini kontrol altına almak hem mGSK' yi hem de PSSK' yi anlamlı olarak uzatmaktadır. Metastatik kolorektal kanserde birinci seri tedaviyle erken tümör küçülmesini sağlamak veya yanıt derinliğinin fazla olmasının PSSK ve GSK' yi uzattığı bilinmektedir(104). Bizim çalışmamız da birinci seri tedaviyle tümörü kontrol altına alınan palyatif tedaviye bırakılan hastaların bu dönemdeki sağ kalımlarını da uzattığını ortaya koymuştur.

Yaptığımız çok değişkenli analizler sonucunda tanı anında yaşın 60 ve üzerine olmasının, ECOG 0-1 olmasının, CEA düzeyinin 5 ng/ml' nin altında olmasının, 1. seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınabilmiş olmasının uzun PSSK ile ilişkili bağımsız faktörler olduğu gösterildi. Yapılan çok değişkenli analizler sonucunda karaciğer metastazı olması, CEA düzeyinin 5ng/ml üzerinde olması ve ikinci seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınamamasının kısa mGSK ile ilişkili bağımsız faktörler olduğu gösterildi.

Literatür incelendiğinde metastatik kolorektal kanserli hastalarda PSSK' yi izole olarak saptamayı amaçlayan çalışmaların sayısı çok azdır. Çalışmaların çoğunluğunda genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine yorumlar yapılmıştır. Bu özellik açısından çalışmamız metastatik kolorektal kanserli hastalarda PSSK açısından öncül çalışmalardan birisidir.

Çalışmamızın dezavantajları olarak retrospektif olması ve randomize kontrollü çalışma olmaması sayılabilir. Yedi yılı aşkın süre içerisinde merkezimize başvurmuş tüm hastaları içeriyor olması, araştırılan parametrelerin hasta dosyalarından eksiksiz aktarılması tek merkezli çalışma olması ve seçilmemiş hasta grubu olması çalışmamızın pozitif yanları olarak sayılabilir.



SONUÇLAR

1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvurmuş ya da servisinde yatarak tedavi almış metastatik kolon kanseri tanılı 87 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada progresyon sonrası sağ kalımını etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık. Çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. Yapılan çok değişkenli analizler sonucunda tanı anında yaşın 60 ve üzerine olmasının, ECOG 0-1 olmasının, CEA düzeyinin 5 ng/ml' nin altında olmasının, 1. seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınabilmiş olmasının uzun PSSK ile ilişkili olduğu gösterildi.
2. Yapılan çok değişkenli analizler sonucunda karaciğer metastazı olması, CEA düzeyinin 5ng/ml' nin üzerinde olması ve ikinci seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınamamasının kısa mGSK ile ilişkili olduğu gösterildi.
3. Müsinöz ve non-müsinöz karsinomlar arasında PSSK ve mGSK süreleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterildi.
4. Tümör lokalizasyonunun PSSK üzerine etkisi olmadığı gösterildi.
5. Altmış yaş ve üzeri hastalara daha az seride kemoterapi uygulandığı belirlendi.

ÖZET

Kolorektal kanser, kanser nedeniyle ölümlerin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler doğal olarak genel sağ kalım üzerine de etkili olmaktadır. Biz de bu retrospektif çalışmada metastatik kolon kanseri tanıli hastalarda progresyon sonrası sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

Bir Ocak 2010 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvurmuş ya da servisinde yatarak tedavi almış, metastatik kolon kanseri tanıli en az iki seri kemoterapi almış sonrasında hastalık progresyonu nedeniyle tedavi seçeneği tükenip palyatif izleme alınmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya tanı anında yaşları 37 ile 79 arasında olan 87 (36 kadın, 51 erkek) hasta alındı. Median progresyon sonrası sağ kalım süresi 10 hafta (%95 alt-üst sınır 8,1-11,8) olarak bulundu. Genel sağ kalım süresi progresyon sonrası sağ kalım süresi ile pozitif yönde anlamlı olarak koreleydi ($r=0.514$, $p<0.001$). Median genel sağ kalım süresi 21,3 ay (%95 alt-üst sınır 18,1-24,6) olarak bulundu.

Sonuç olarak tanı anında yaşın 60 ve üzerine olmasının, ECOG 0-1 olmasının, CEA düzeyinin 5 ng/ml' nin altında olmasının, 1. seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınabilmiş veya objektif yanıt alınabilmiş olmasının uzun progresyon sonrası sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca karaciğer metastazı olması, CEA düzeyinin 5ng/ml' nin üzerinde olması ve ikinci seri kemoterapiyle hastalığın kontrol altına alınamamasının kısa metastatik genel sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterildi.

Anahtar kelimler: Kolorektal kanser, progresyon sonrası sağ kalım, genel sağ kalım.

**THE ASSOCIATION BETWEEN POST-PROGRESSION SURVIVAL
AND CLINICAL, DEMOGRAPHIC, PATHOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH METASTATIC COLON
CANCER**

SUMMARY

Colorectal cancer is one of the most common causes of cancer deaths. Factors affecting post-progression survival, especially have an impact on overall survival. In this retrospective study, we aimed to determine the factors affecting survival after progression in patients with metastatic colon cancer.

Our study included patients who were admitted to medical oncology clinic of Trakya University between January 1, 2010 and December 31, 2017. We retrospectively evaluated patients who had at least two series of chemotherapy with metastatic colon cancer followed by best supportive care due to disease progression.

Eighty-seven patients (36 females, 51 males) aged between 37 and 79 years were included in the study. The median progression free survival was 10 weeks (95% lower-upper limit 8.1-11.8). Overall survival was significantly correlated with post progression survival

($r = 0.514$, $p < 0.001$). Median overall survival was 21.3 months (95% lower-upper limit 18.1-24.6).

In conclusion, it was shown that age 60 and over at the time of diagnosis, ECOG 0-1, CEA level less than 5 ng / mL, control of the disease with 1st line chemotherapy or objective response could prolong post progression survival. In addition, liver metastasis, CEA level above 5ng / mL and failure to control the disease with second line chemotherapy were shown to shorten median overall survival.

Key words: Colorectal cancer, post-progression survival, overall survival.

KAYNAKLAR

1. Zhao L, Bao F, Yan J, Liu H, Li T, Chen H, et al. Poor prognosis of young patients with colorectal cancer: a retrospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(8):1147-56.
2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014;383(9927):1490-502.
3. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2009;59(6):366-78.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2012;62(4):220-41.
5. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The lancet oncology.* 2010;11(2):165-73.
6. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon–Albright LA. Population-based family history–specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010;138(3):877-85.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
8. Strum WB, Boland CR. Clinical and Genetic Characteristics of Colorectal Cancer in Persons under 50 Years of Age: A Review. *Dig Dis Sci.* 2019.
9. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.

10. Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, Shahrestanaki E, Pirouzi A, Khalili F, et al. Survival Rate of Colorectal Cancer in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(1):13-21.
11. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(10):2406-15.
12. Laiyemo AO, Doubeni C, Pinsky PF, Doria-Rose VP, Bresalier R, Lamerato LE, et al. Race and colorectal cancer disparities: health-care utilization vs different cancer susceptibilities. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(8):538-46.
13. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958-72.
14. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e53916.
15. Imperiale TF, Juluri R, Sherer EA, Glowinski EA, Johnson CS, Morelli MS. A risk index for advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(3):471-8.
16. Srinivasan R, Yang Y-X, Rubin SC, Morgan MA, Lewis JD. Risk of Colorectal Cancer in Women With a Prior Diagnosis of Gynecologic Malignancy. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2007;41(3):291-6.
17. Y Peterson C. Risk Factors for Colorectal Cancer. *MOJ Surgery.* 2015;2(2).
18. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *BJS.* 1993;80(10):1327-9.
19. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(1):67-73.
20. Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Prognostic Significance of Preoperative Bowel Obstruction in Stage III Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2011;18(9):2432-41.
21. Green JB, Timmcke AE, Mitchel IWT, Hicks TC, Gathright JB, Ernest Ray J. Mucinous carcinoma—Just another colon cancer? *Diseases of the Colon & Rectum.* 1993;36:49-542.
22. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, et al. Primary Mucinous Adenocarcinomas and Signet-Ring Cell Carcinomas of Colon and Rectum. *Oncology.* 1994;51(1):30-4.
23. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *Journal of Surgical Oncology.* 2000;73(2):70-4.

24. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How Does Colorectal Cancer Present? Symptoms, Duration, and Clues to Location. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(10):3039-45.
25. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2005;93(4):399-405.
26. Macrae FA, St. John DJB. Relationship Between Patterns of Bleeding and Hemocult Sensitivity in Patients with Colorectal Cancers or Adenomas. *Gastroenterology*. 1982;82(5):891-8.
27. Chen T-M, Huang Y-T, Wang G-C. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):164.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(1):7-30.
29. McKeown E, Nelson DW, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Current approaches and challenges for monitoring treatment response in colon and rectal cancer. *Journal of Cancer*. 2014;5(1):31.
30. Chevinsky AH, editor CEA in tumors of other than colorectal origin. *Seminars in surgical oncology*; 1991: Wiley Online Library.
31. Hartley M, Marshall JL. CEA. *Cancer Therapeutic Targets*. 2017:143-55.
32. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(7):779-84
33. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25(suppl_3):iii1-iii9.
34. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405.
35. Müller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer: a case-control study among veterans. *Archives of internal medicine*. 1995;155(16):1741-8.
36. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102.
37. Özellikleri DGKKP. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*. 2003:413-20.

38. De Gramont Ad, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):2938-47.
39. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1670-6.
40. Wang T-F, Lockhart AC. Aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2012;6:CMO. S7432.
41. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
42. Schmoll H, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology*. 2012;23(10):2479-516.
43. Tveit K. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The Nordic VII study (NCT 00145314), by the Nordic colorectal cancer biomodulation group. *Ann Oncol*. 2010;21(8):viii9LBA20.
44. Kuzu M, Cerrahi DAKKK. Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler) *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği*. 2003:427-50.
45. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengrad JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(2):93-9.
46. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000;124(7):979-94.
47. Abbassi-Ghadi N, Boshier PR, Goldin R, Hanna GB. Techniques to increase lymph node harvest from gastrointestinal cancer specimens: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology*. 2012;61(4):531-42.
48. Markowitz SD. Cancer bypasses the lymph nodes. *Science*. 2017;357(6346):35-6.
49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5-29.

50. Fazeli MS, Adel MG, Lebaschi AH. Colorectal carcinoma: a retrospective, descriptive study of age, gender, subsite, stage, and differentiation in Iran from 1995 to 2001 as observed in Tehran University. *Diseases of the colon & rectum*. 2007;50(7):990-5.
51. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World journal of surgery*. 2004;28(6):558-62.
52. Campos FG. Colorectal cancer in young adults: A difficult challenge. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(28):5041.
53. Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World journal of surgery*. 1999;23(7):721-6.
54. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(2):193-7.
55. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer. *Cancer*. 2012;118(3):628-38.
56. Hogan J, Chang KH, Duff G, Samaha G, Kelly N, Burton M, et al. Lymphovascular Invasion: A Comprehensive Appraisal in Colon and Rectal Adenocarcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(6):547-55.
57. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer. *Cancer*. 2011;117(7):1415-21.
58. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, Beorlegui C, Rosenstone S, Sola JJ, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I–II Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(4):1077-84.
59. III ABB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3408-19.
60. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
61. Karim S, Brennan K, Nanji S, Berry SR, Booth CM. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(10):1386-92.

62. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Survival Prognosis in Right vs Left Primary Side in Colon Cancer*. *Survival Prognosis in Right vs Left Primary Side in Colon Cancer*. *JAMA Oncology*. 2017;3(2):211-9.
63. Schrag D, Weng S, Brooks G, Meyerhardt JA, Venook AP. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
64. WOLMARK N, FISHER B, WIEAND HS, HENRY RS, LERNER H, LEGAULT-POISSON S, et al. The Prognostic Significance of Preoperative Carcinoembryonic Antigen Levels in Colorectal Cancer: Results from NSABP Clinical Trials. *Annals of Surgery*. 1984;199(4):375-82.
65. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *Inclusion of C Stage Into the AJCC Staging of Colon Cancer*. *Inclusion of C Stage Into the AJCC Staging of Colon Cancer*. *JAMA Surgery*. 2015;150(8):747-55.
66. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, et al. C-stage in Colon Cancer: Implications of Carcinoembryonic Antigen Biomarker in Staging, Prognosis, and Management. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(8):689-97.
67. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *Preoperative vs Postoperative CEA and Colon Cancer Outcome*. *Preoperative vs Postoperative CEA and Colon Cancer Outcome*. *JAMA Oncology*. 2018;4(3):309-15.
68. Teixeira MC, Marques DF, Ferrari AC, Alves MFS, Alex AK, Sabbaga J, et al. The effects of palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with an ECOG performance status of 3 and 4. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(1):52-7.
69. Vaughn CP, ZoBell SD, Furtado LV, Baker CL, Samowitz WS. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2011;50(5):307-12.
70. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica*. 2014;53(7):852-64.
71. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57(1):43-66.
72. SÖKMEN S. Kolorektal Kanserde Prognoz. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9(1):57-64.

73. Sonuçları AÖKKT. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği. 2003:457-63.
74. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(11):1958-62.
75. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2012;24(1):186-92.
76. Imai H, Mori K, Wakuda K, Ono A, Akamatsu H, Shukuya T, et al. Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer. *Annals of thoracic medicine*. 2015;10(1):61.
77. Mansmann UR, Sartorius U, Laubender RP, Giessen CA, Esser R, Heinemann V. Deepness of response: A quantitative analysis of its impact on post-progression survival time after first-line treatment in patients with mCRC. *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
78. Aykan N, Kanser K. Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). Klinik Onkoloji İstanbul: Sonuç Tic Ltd Şti. 2000:90-5.
79. Mitry E, Benhamiche A-M, Jouve J-L, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in a well-defined French population. *Diseases of the colon & rectum*. 2001;44(3):380-7.
80. Fietkau R, Zettl H, Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004;180(8):478-87.
81. Küçüköner M, Kaplan MA, İnal A, Urakci Z, Nas N, Isikdogan A. Kolorektal kanserler: tek merkez 12 yıllık sonuçları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(2):208-12.
82. Mitry E, Douillard J-Y, Van Cutsem E, Cunningham D, Magherini E, Mery-Mignard D, et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Annals of Oncology*. 2004;15(7):1013-7.
83. Turkmen E, Erdogan B, Kodaz H, Hacibekiroglu I, Onal Y, Uzunoglu S, et al. Post progression survival analysis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer patients after second-line treatment. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2016;79(2):211-5.
84. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Results from a large population-based cohort study. *Cancer*. 2014;120(5):683-91.

85. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of oncology*. 2017;28(8):1713-29.
86. Burton S, Norman A, Brown G, Abulafi A, Swift R. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surgical oncology*. 2006;15(2):71-8.
87. Wang W-S, Chen P-M, Chiou T-J, Liu J-H, Fan FS, Lin T-C, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(36):1590-4.
88. Parnaby C, Scott N, Ramsay G, MacKay C, Samuel L, Murray G, et al. Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection. *British journal of cancer*. 2015;113(2):212.
89. AA K. Kolorektal Kanserde Histopatoloji, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9:25-7.
90. TERZİ C, ÜNEK T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2004;9(1):71-80.
91. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. *American cancer society: Cancer facts and figures*. Atlanta: American Cancer Society. 2005.
92. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Yu CS, Kim TW, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *Journal of surgical oncology*. 2013;108(1):9-13.
93. Manfredi S, Bouvier A, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2006;93(9):1115-22.
94. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-65.
95. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World journal of surgery*. 1999;23(12):1301-6.
96. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Communications*. 2019;39(1):13.
97. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
98. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, Ayten R, Kanat BH, Binnetoğlu K, et al. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(4):724-31.

99. Benek S, Tatar C, Kocakusak A, Ozer B, Kizilkaya MC, Aydin H. The effect of demographic, biochemical and pathological parameters on survival in colorectal cancer. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2016;23(4):414-9.
100. Boonpipattanapong T, Chewatanakornkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(7):592-5.
101. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(1):55-9.
102. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(3):732-9.
103. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;124(5):1007-13.
104. Colloca GA, Venturino A, Guarneri D. Early tumor shrinkage after first-line medical treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical oncology*. 2019;24(3):231-40.

EKLER



EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2018/44	
	PROTOKOL ADI	Metastatik Kolon Tümörü Tanılı Hastalarda Klinik, Demografik ve Patolojik Özelliklerle Post-Progressyon Sağkalım Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNYANI / ADI	Doç. Dr. Bülent ERDOĞAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02/35	Tarih: 05.02.2018	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Bülent ERDOĞAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mehmet Engin ÖZEKİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistika.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOÇAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E (H)	(E) H	
Avukat Gonül ÜSTÜN Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	Mazeretli
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL

Dekan a.
Dekan Yard.