



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İ HASTALIKLARI KLİNİğİ

METASTATİK KOLOREKTAL
KANSERLERDE HASTALIKSIZ
SAğKALIM VE GENEL SAğKALIMA
ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Nurbanu ERBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2025



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METASTATİK KOLOREKTAL
KANSERLERDE HASTALIKSIZ
SAĞKALIM VE GENEL SAĞKALIMA
ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Nurbanu ERBAY

Doç. Dr. Gökmen Umut ERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. KOLON ANATOMİSİ.....	3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.4. PATOGENEZ.....	7
2.5.TANI VE EVRELEME.....	7
2.6.PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	10
2.7 TEDAVİ.....	10
2.7.1 Primer Hastalık	11
2.7.2 Metastatik Hastalık Tedavisi.....	12
2.7.3 Takip.....	13
3-GEREÇ VE YÖNTEM	14
4-BULGULAR.....	16
5-TARTIŞMA.....	31
6-SONUÇ.....	37
7-KAYNAKÇA.....	38

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren , mesleki yaklaşımını her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye ve emek veren tüm hocalarıma,

Tez sürecinde bana kıymetli zamanını ayırarak mesleki ve bilimsel anlamda çok değerli bilgiler kazandıran saygıdeğer hocam Doç. Dr. Gökmen Umut Erdem'e,

Asistanlık sürecimi birlikte geçirdiğim , her zorluğumda yanımda olan ve bu süreci benim için anlamlı kılan sevgili arkadaşlarım Mustafa Onur Yerli, Belkıs Bakır, Merve Tor, Beyza Canan Özkan Kardeş, Zozan Özçalımlı, Melis Kurşun, Çağla Ecem Kılıç ve Yasemin Alp'e,

Hem zor hem de güzel anlarımda içten sohbetleri ve yapıcı önerileri ile hep yanımda olan sevgili dostlarım Pelin Demiral, Esra Kudu, Rumeysa Çelebi'ye,

Hayatım boyunca desteklerini, sevgilerini daima hissettiren, kendimi bulma yolculuğumda yol gösteren ve en büyük ilham kaynağım olan canım annem Emine Erbay ile canım babam Fazıl Erbay'a,

Kardeşim diyebilmekten mutluluk duyduğum, işine olan sevgisiyle her zaman bana örnek olan ve varlığı ile bana güç veren canım ablam Burçin Merve Erbay'a sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

BRAF	:V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAR	: CRP albümin oranı
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CIMP	: CpG Adacık Metilasyon Fenotipi
CIN	: Kromozomal İnstabilite
CRP	: C reaktif protein
ECOG	: Performans Durumu
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FOLFIRI	: Folinik Asit,Florourasil,İrinotekan
FOLFOX	: Oksaliptatin, Lökovorin, Florourasil
GA	: Güven aralığı
HR	: Hazard oranı(Hazard Ratio)
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
KRK	: Kolorektal Kanser
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkojen Homolog
mKRK	: Metastatik Kolorektal Kanser
MLR	: Monosit lenfosit oranı
MMR	: Yanlış eşleşme onarım
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
NRAS	: Neuroblastoma RAS Viral Onkojen Homolog
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
OS	: Genel sağkalım(Overall Survival)
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım(Progression Free Survival)
PLR	: Platelet lenfosit oranı
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
TNM	:Tümör, Lenf nodu ve Metastaz
XELOX	: Oksaliptatin, Kapesitabin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer tümör

Tablo 2. Bölgesel Lenf Nodları (N)

Tablo 3. Metastaz

Tablo 4.TNM Evrelemesi

Tablo 5. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Tablo 6. Tümör ve cerrahi özellikleri

Tablo 7. Tümör ve Tedavi Özellikleri

Tablo 8. Hastalara Ait Biyobelirteçler

Tablo 9. Klinik Veriler ve Tümör Özelliklerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 10. Tümör ve Tedavi Özelliklerine Göre Genel Sağkalım

Tablo 11. Biyobelirteçlere Göre Genel Sağkalım

Tablo 12. Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Tablo 13. Klinik Veriler ve Tümör Özelliklerine Göre Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 14. Tümör ve Tedavi Özelliklerine Göre Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 15. Biyobelirteçlere Göre Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 16. Progresyonsuz Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tümör Derecesi ile OS İlişkisi

Şekil 2. Konversiyon Cerrahisi ile OS İlişkisi

Şekil 3. Ca-19-9 Düzeyi ve OS İlişkisi

Şekil 4. Metastaz Bölge Sayısı ve PFS İlişkisi



ÖZET

Metastatik Kolorektal Kanselerde Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, metastatik kolorektal kanser tanısı almış hastaların klinik verilerini, uygulanan tedavi yöntemlerini ve bu tedavilerin hastaliksız sağkalım (PFS) ile genel sağkalım (OS) üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne Temmuz 2020 - Temmuz 2024 tarihleri arasında başvuran ve metastatik kolon kanseri tanısı alan 111 hastanın yaş, cinsiyet, komorbidite, performans durumu, tanı ve metastatik tanı tarihleri, operasyon tarihleri, patolojik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri, adjuvan kemoterapi öyküleri, mutasyon durumları, metastaz özellikleri, uygulanan tedaviler ve tedaviye verilen yanıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 111 hasta analiz edilmiştir; ortanca yaş 60 yıl olup, hastaların %63,1'i erkekti. Olguların %72,1'inde sol kolon tümörü, %82'sinde ise senkron metastatik hastalık mevcuttu. Hastaların %55'inde RAS mutasyonu ve %78,4'ünde karaciğer metastazı saptanırken, primer tümör rezeksiyonu %77,5 hastada gerçekleştirilmiş, tanı anında metastazektomi ve konversiyon cerrahisi oranları ise sırasıyla %11,7 ve %17,1 olarak belirlenmiştir. Birinci basamak tedaviye yanıt olarak hastalık kontrol oranı %89,2 olup, medyan PFS ve OS sırasıyla 12,8 ay ve 31,7 ay olarak bulunmuştur. İyi-orta diferansiye tümöre sahip olmak (HR: 3.60, P=0.006), konversiyon cerrahisi uygulanması (HR: 10.81, P=0.02) ve tanı anında Ca-19-9 düzeyinin normal olması (HR: 3.39, P<0.001) genel sağkalım açısından bağımsız iyi prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. PFS açısından ise, tanı anında Ca-19-9 düzeyinin normal olması (HR: 1.58, P=0.04) ve yalnızca bir metastaz bölgesinin bulunması (HR: 1.78, P=0.01) bağımsız iyi prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Sonuç: Metastatik kolorektal kanserli hastalarda iyi-orta diferansiyasyon, konversiyon cerrahisi uygulanması ve normal Ca-19-9 düzeyi genel sağkalımı; normal Ca-19-9 düzeyi ve tek metastaz bölgesinin varlığı ise hastaliksız sağkalımı bağımsız olarak olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, metastazektomi, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım



ABSTRACT

FACTORS AFFECTING PROGRESSION-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical data of patients diagnosed with metastatic colorectal cancer, the treatment modalities applied, and the effects of these treatments on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Materials and Methods: The clinical records of 111 patients diagnosed with metastatic colon cancer who presented to the Medical Oncology Outpatient Clinic of Basaksehir Cam and Sakura City Hospital between July 2020 and July 2024 were retrospectively reviewed. Data collected included age, sex, comorbidities, performance status, date of diagnosis and metastatic diagnosis, date of surgery, pathological features, laboratory values at diagnosis, history of adjuvant chemotherapy, mutation status, characteristics of metastases, treatments received, and treatment responses.

Results: A total of 111 patients were analyzed; the median age was 60 years, and 63.1% were male. Left-sided colon tumors were present in 72.1% of cases, and 82% had synchronous metastatic disease. RAS mutation was detected in 55% of patients, and 78.4% had liver metastases. Primary tumor resection was performed in 77.5% of patients, while the rates of metastasectomy and conversion surgery at diagnosis were 11.7% and 17.1%, respectively. The disease control rate with first-line therapy was 89.2%, and the median PFS and OS were 12.8 months and 31.7 months, respectively. Well to moderately differentiated tumors (HR: 3.60, P=0.006), undergoing conversion surgery (HR: 10.81, P=0.02), and normal Ca-19-9 levels at diagnosis (HR: 3.39, P<0.001) were identified as independent favorable prognostic factors for overall survival. For PFS, normal Ca-19-9 levels at diagnosis (HR: 1.58, P=0.04) and the presence of a single metastatic site (HR: 1.78, P=0.01) were determined as independent favorable prognostic factors.

Conclusion: In patients with metastatic colorectal cancer, well to moderately differentiated tumors, conversion surgery, and normal Ca-19-9 levels at diagnosis

independently improve overall survival, while normal Ca-19-9 levels and the presence of a single metastatic site independently improve progression-free survival.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, metastasectomy, overall survival, progression-free survival



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık gördüğümüz kanserlerden birdir ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. KRK tüm malignite hastalıkları içinde görülme sıklığı olarak 3. sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedenlerinin arasında ise 2. sırada yer almaktadır (1).

Hastaların yaklaşık %15-30'u metastaz ile başvurmakta, başlangıçta lokalize hastalığı olanların ise %20-50'sinde metastaz gelişmektedir. Metastazların en sık görüldüğü yerler sırasıyla karaciğer, ardından akciğer, periton ve uzak lenf nodlarıdır (2).

Kolorektal kanser risk faktörlerinde çoklu sebepler yer almaktadır. Alkol alımı, tütün kullanımı, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları (meyve, sebze ve rafine edilmemiş bitkisel gıdalar açısından düşük, kırmızı et, işlenmiş gıdalar ve yağ açısından yüksek diyetler) gibi yaşam tarzına ilişkin sebepler yer almaktadır. Ayrıca genetik faktörler, ailede malignite öyküsü ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi yatkınlık oluşturan nedenler bulunabilir. Kolorektal karsinom tanısı alan hastalarda evre, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen en önemli özelliktir (2).

Evre dışında, tümörün boyutu, bölgesel lenf nodu sayısı, vasküler invazyon varlığı, küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör olup olmaması, preoperatif CEA (karsinoembriyonik antijen) düzeyi ve tümörün histolojik derecesi de prognozu etkileyen önemli parametreler arasında yer almaktadır.

Tümörün anatomik lokalizasyonu üzerine yapılan çalışmalar, sol kolon yerleşimli tümörlerin daha iyi bir prognozla ilişkili olabileceğini ortaya koysa da, bazı araştırmalarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle sol taraflı kolorektal tümörlerin daha iyi seyir gösterebileceği düşünülmekle birlikte, bu konudaki görüş birliği henüz netleşmemiştir.

Kanserler üzerine genetik faktörlerin etkisi de günümüzde çalışmaların konusu olmaktadır. RAS mutasyonunun metastatik KRK(mKRK)' da prognostik ve prediktif değere sahip olduğu düşünülmektedir. KRAS (Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog) ve NRAS (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)' lı tümörler, anti-EGFR (anti-Epidermal growth faktör reseptör) tedavisine yanıt vermez. Uyumsuzluk

onarımı (MMR) durumu ile KRAS, NRAS ekzon 2, 3 ve 4 ile BRAF mutasyonlarının test edilmesi, mKRRK tanısı alan tüm hastalarda, birinci basamak tedavi seçimi açısından önemli olduğundan önerilmektedir (2).

Metastatik kolon karsinomu tanısı ile tedavi edilen hastalarımızda hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye 2020 kanser istatistiklerine göre kolorektal kanserler kadınlarda ve erkeklerde üçüncü sıradaki yerini korumaktadır. Sıklığı erkeklerde yüz binde 24,1 iken kadınlarda yüz binde 13,3'tür. Bir yılda yaklaşık 18.825 kişiye kolorektal kanser tanısı konulmuştur (3).

Genel olarak kolorektal kanser vakalarının son zamanlarda dengelenme veya azalma eğiliminde olmasına karşın, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avustralya gibi birçok yüksek gelirli ülkede genç yetişkinlerde (tanı anında 50 yaşın altında olanlar) kolorektal kanserde bir artış olduğunu belgeleyen çok sayıda güncel rapor bulunmaktadır ve bu ülkelerde görülme sıklığı yılda %1-4 oranında artmaktadır(1)(4)(5).

2.2 KOLON ANATOMİSİ

Kolon, terminal ileumun ardından yer alan ve ileoçekal valv aracılığıyla çekuma açılarak başlayan, rektumda sonlanan yaklaşık 150 cm uzunluğunda bir sindirim sistemi organıdır. Bu yapı, sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olmak üzere beş ana bölümden meydana gelir.

Kolonun çeşitli bölümleri embriyolojik olarak farklı kaynaklardan gelişmektedir. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ (veya proksimal) yarısı orta bağırsaktan (midgut) köken alırken; transvers kolonun sol (veya distal) yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ise alt bağırsaktan (hindgut) gelişimini sürdürmektedir. Bu embriyolojik ayırım klinik olarak da önem taşımakta olup, genellikle orta bağırsaktan köken alan yapılar "sağ kolon", alt bağırsaktan gelişen yapılar ise "sol kolon" olarak adlandırılmaktadır.

Çekum, kolonun başlangıç segmentidir. Ortalama 6 cm uzunluğunda ve 7,5–8,5 cm genişliğinde olan bu yapı, kalın bağırsağın en geniş çaplı bölümünü oluşturur. Geniş lümeni ve ince duvar yapısı nedeniyle kolon tıkanıklıklarında perforasyona en yatkın bölge olarak kabul edilir. Kolonun diğer bölümlerinde ise lümen çapı giderek daralmaktadır. Çıkan kolon, çekumun devamı olarak yukarı doğru uzanır ve karaciğerin sağ alt lobuyla komşuluk gösteren bölümde yer alır. Yaklaşık 20 cm

uzunluğundadır. Bu bölüm, sağ kolonun üst kıvrımı olan hepatik fleksura ile transvers kolona bağlanır. Transvers kolon, hepatik fleksuradan başlayarak karın boşluğunda sağdan sola doğru ilerler ve dalağın önünde sol kıvrımı oluşturarak aşağıya yönelir; bu sol açığa splenik fleksura adı verilir. Splenik fleksuradan sonra pelvise doğru uzanan kısım inen kolon olarak sınıflandırılır ve ortalama 25 cm uzunluğundadır. Kas tabakasının en kalın olduğu kolon segmentidir. Bu bölgeler, periton ile çevrilidir. Sigmoid kolon ise rektumdan önce gelen bölümdür ve rektosigmoid bileşkede sonlanır. Rektum, bu bileşkedeki başlayarak yaklaşık 3–4 cm uzunluğundaki anal kanal ile devam eder ve anüs ile dış ortama açılır (6).

Kalın bağırsağın arteriyel beslenmesi, esas olarak üst ve alt mezenterik arterler tarafınca sağlanmaktadır. Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı, üst mezenterik arterin dalları ile kanlanırken, transvers kolonun sol kısmı ile inen ve sigmoid kolon ise alt mezenterik arterin dallarından beslenir. Rektum ve anal kanalın beslenmesinde ise özellikle üst rektal arter önemli rol oynar. Kalın bağırsağın venöz drenajı, arterlerle aynı isme sahip venler aracılığıyla sağlanır. Bu venler, üst ve alt mezenterik venlerin birleşmesiyle portal ven sistemine katılır (7)(8).

2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

Kolorektal kanserin oluşumunda hem kalıtsal yatkınlık hem de çevresel etkiler belirleyici rol oynamaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu sporadik nitelikte olup, yaklaşık %75’inde ailevi bir öykü bulunmamaktadır. Batı toplumlarında bireylerin yaşam boyu kolorektal kanser geliştirme riski yaklaşık %3-5 düzeyindedir. Ancak aile bireylerinde kolorektal kanser öyküsünün bulunması, bireysel riskin anlamlı ölçüde artmasına neden olmaktadır. Sporadik olgularda bu risk artışı, genellikle düşük penetranslı genetik değişikliklerle ilişkilendirilir. Mevcut veriler, kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %15-20’sinde pozitif bir aile öyküsünün bulunduğunu göstermektedir (9).

Kolon kanserinin risk faktörleri arasında beslenme, adenom ve kanser öyküsü, çevresel faktörler, ailede öyküsü ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi yatkınlık oluşturan hastalıklar bulunabilir (10).

Yaş: KRK ile yaş arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Hastalık genellikle 50 yaş sonrasında tanı almakta olup, KRK’ye bağlı mortalite vakalarının %90’ından

fazlası bu yaş grubunda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda genel popülasyonda KRK insidansında azalma eğilimi izlenmesine rağmen, son birkaç on yılda yapılan çalışmalar, 50 yaş altındaki bireylerde hastalığın görülme sıklığında artış olduğunu ortaya koymaktadır (11).

Cinsiyet: Amerikan Kanser Derneği'ne göre, erkeklerin kolorektal kansere yakalanma riski kadınlara kıyasla yaklaşık %30 daha fazladır. Ayrıca, kolorektal kanser tanısı alan erkeklerde prognoz daha kötü seyretmekte olup, mortalite oranı kadınlara göre yaklaşık %40 daha yüksektir (12).

Sigara: Sigara, kolorektal kanser de dâhil olmak üzere birçok kanser türünün gelişiminde kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar, sigara içen bireylerde kolorektal kanser gelişme riskinin içmeyenlere kıyasla 2 ila 3 kat arttığını ve bu riskin, maruz kalınan doz ve sürenin artmasıyla birlikte daha da yükseldiğini göstermektedir (13).

Beslenme: KRK insidansını azaltmada etkili olduğu düşünülen bazı beslenme odaklı koruyucu faktörler; meyve, sebze ve lif açısından zengin beslenme, folat, kalsiyum, süt ürünleri, D vitamini, B6 vitamini, magnezyum alımı, balık ve sarımsak tüketimidir (14).

Karbonhidrat, protein, toplam yağ, trans yağ, kolesterol, B12 vitamini, doymuş yağ asitleri ve demir gibi besin öğeleri pro-inflamatuar özellik göstermekte ve KRK riskini artırabilmektedir (15).

Diyabet ve Obezite: Birçok gözlemsel çalışmada, obezite ile kolorektal kanser arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde her 5 kg/m²'lik vücut kitle indeksi (VKİ) artışıyla kolorektal kanser riskinde %20–30, kadınlarda ise yaklaşık %10 oranında bir artış olduğu bildirilmiştir (16).

Tip 2 diyabeti olan bireylerde, diyabeti olmayan popülasyona kıyasla kolorektal kanser gelişmesi riski yaklaşık iki ya da üç kat daha fazla olmaktadır (17) (18).

Genetik: Kolorektal kanser olgularının yaklaşık %5–10'u herediter kolorektal kanser sendromları ile ilişkilidir. Bu sendromlar arasında en yaygın olanı Lynch sendromudur. Lynch sendromu, başta *MLH1* ve *MSH2* olmak üzere DNA tamirinde görevli mismatch repair (MMR) genlerinde meydana gelmiş olan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. İkinci en sık gözlenen kalıtsal sendrom ise familial

adenomatoz polipozis (FAP)'tir. FAP, Wnt sinyal yolağının önemli bir düzenleyicisi olan *APC* genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Bu sendroma sahip bireylerde çok sayıda kolorektal adenom izlenir ve genç yaşlarda kolorektal kanser gelişme riski oldukça yüksektir. Daha nadir görülen bir diğer herediter sendrom ise Peutz-Jeghers sendromudur. Bu tablo, *MUTYH* genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar ve serrated polipozis ile juvenil polipozis gibi lezyonlarla karakterizedir (19).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları: Kronik inflamasyonun tümör gelişimini ve ilerlemesini desteklemesi nedeniyle, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan bireylerde KRK gelişme riski sağlıklı bireylere kıyasla yaklaşık 2 ila 6 kat daha fazladır. KRK riski, İBH'nin süresiyle birlikte hastalığın anatomik yayılımı ve şiddeti arttıkça yükselmektedir (20) (21) (22).

Mikrobiota: Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, bağırsak mikrobiyotasının kanser de dahil olmak üzere birçok patolojik sürecin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiyotası (mikrobiyom), insan gastrointestinal sisteminde yerleşik olarak bulunan ve bakteriler, virüsler, mantarlar ile protozoalardan oluşan çeşitli mikroorganizmaların büyük bir topluluğudur. Sağlıklı bireylerde bu mikrobiyota; besinlerin metabolizması ve emilimi, ilaçların metabolize edilmesi ve yabancı maddelerin (ksenobiyotiklerin) uzaklaştırılması gibi işlevlerde rol oynamaktadır. Ayrıca, normal bağırsak mikrobiyotası bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunmasında, patojenlere karşı savunmada ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli görevler üstlenir. Kolorektal kanserli bireylerin mikrobiyomu üzerine yapılan güncel araştırmalar, normal bağırsak mikrobiyotasındaki bileşim ve fonksiyon değişikliklerinin bu kanserin başlamasına, ilerlemesine ve yayılmasına neden olabileceğini göstermektedir. Bakterilere ait toksik metabolitlerin DNA hasarına yol açtığı, hücre döngüsünü etkilediği, bağışıklık yanıtını tetiklediği ve bağırsak bariyeri fonksiyonunu bozduğu saptanmıştır. Bu durum, intestinal mikrobiyota dengesinin bozulmasına yol açmakta ve kolorektal kanser gelişimine uygun bir mikroskobik ortamın oluşmasına katkı sağlamaktadır (23) (24) (25) (26) (27).

2.4 PATOGENEZ

Kolorektal kanser, genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimiyle normal kolonik mukozanın adenoma ve ardından adenokarsinoma dönüşmesiyle karakterize edilen çok aşamalı bir süreçtir (28) (29). KRK gelişiminde üç ana moleküler yol tanımlanmıştır: kromozomal instabilite (CIN), MSI ve CpG adacık metilasyon fenotipi (CIMP). Bu yollar sırasıyla KRK vakalarının yaklaşık %85, %15 ve %17'sinden sorumludur (30). CIN yolunun başlangıcını genellikle APC genindeki bir mutasyon oluşturur. Süreç, KRAS onkogeninin aktive olması ve TP53 geninin inaktive olmasıyla devam eder. Bu durum genellikle adenomdan kansere ilerleyen tipik bir gelişim sürecine karşılık gelir (31). RAS gen ailesi (KRAS, NRAS ve HRAS), hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalması gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen sinyal yollarında kritik rol oynar. KRAS mutasyonları, KRK'nin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir etkiye sahiptir. KRAS mutasyonları, genellikle GTPaz aktivitesini bozar ve RAS proteinlerinin sürekli aktif kalmasına neden olur, bu da hücre proliferasyonunun kontrolsüz olarak artışına yol açar (32).

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %35-45'inde KRAS mutasyonları görülmektedir. KRAS mutasyonu pozitif olan hastalar, anti-EGFR monoklonal antikor tedavilerine (cetuximab ve panitumumab) yanıt vermezler. Bu nedenle, metastatik kolorektal kanser tedavisinde RAS mutasyon durumu mutlaka değerlendirilmelidir (33) (34). MSI, DNA tamir genlerindeki (örneğin MLH1, MSH2) mutasyonlar veya metilasyonlar sonucu oluşur ve özellikle Lynch sendromu ile ilişkilidir. MSI pozitif tümörler, genellikle daha iyi prognoz gösterir ve immünoterapilere daha duyarlıdır (30). CIMP, genellikle BRAF mutasyonları ile ilişkilidir ve sessil serrated adenomlar üzerinden gelişen KRK'lerde sık görülür (35).

2.5 TANI VE EVRELEME

KRK'nin erken evrede tespiti, hastalığın tedavi edilebilirliğini artırır ve mortaliteyi azaltır (36). Amerikan Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), ortalama risk taşıyan bireyler için KRK taramasına 45 yaşında başlanmasını önermektedir. USPSTF, 45-49 yaş arası yetişkinlerde taramanın orta düzeyde fayda sağladığını, 50-75 yaş arası yetişkinlerde ise yüksek düzeyde fayda sağladığını belirtmektedir (37).

Türkiye’de tarama 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda 2 yılda bir gaitada gizli kan testi, 10 yılda bir Kolonoskopi ile yapılmaktadır (38).

Tanı için görsel inceleme yöntemi kolonoskopi ve esnek sigmoidoskopidir (37).Kolonoskopi yüksek tanı doğruluğuna sahip olması sayesinde hem tümörün lokalizasyonu değerlendirilebilir hem de işlem sırasında alınan biyopsi ile histopatolojik inceleme yapılabilir. Ayrıca moleküler profileme açısından da değerli bilgiler elde edilebilir. Kolonoskopi, tanı koymanın yanı sıra endoskopik polipektomi gibi müdahalelerle aynı seansta tedavi olanağı da sunması açısından benzersiz bir yaklaşımdır. Bu sayede adenomların çıkarılması, kolorektal kanser görülme sıklığını ve buna bağlı ölümleri azaltmada etkili olabilmektedir (39).

Kolorektal kanserli bireylerde tanı konulduğu sıradaki evreleme, hem hastanın prognozu hem de uygulanacak tedavi yaklaşımı üzerinde belirleyici bir rol oynar. Bu bağlamda, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından geliştirilmiş olan tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflaması, dünya genelinde en yaygın kullanılan evreleme sistemidir (40).

Kolorektal kanser lokal, transperitoneal, hematojen ve lenfatik yollar ile yayılabilmektedir. En yaygın metastaz bölgeleri ; bölgesel lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerlerdir.

Tablo 1 : Primer tümör

TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre dair herhangi bir bulgu yoktur
Tis	Karsinoma in situ (mukoza içinde sınırlı tümör); lamina proprianın tutulumu vardır ancak muskularis mukoza’yı geçmemiştir.
T1	Tümör, muskularis mukoza’yı geçerek submukozaya invaze olmuştur, ancak muskularis propria’ya ulaşmamıştır.
T2	Tümör, muscularis propria’ya invaze olmuştur.
T3	Tümör, muscularis propria’yı aşarak perikolorektal dokulara yayılmıştır.
T4	Tümör, viseral peritona invaze olmuş ya da komşu organ veya yapılara invazyon veya adherens göstermiştir.
T4a	Tümör, viseral peritonun yüzeyine doğru invazyon göstermiştir (örneğin, tümöre bağlı bağırsak perforasyonu veya inflamasyonla ilişkili alanlardan viseral peritona sürekli invazyon).
T4b	Tümör, doğrudan komşu organ veya yapılara invazyon göstermiş ya da onlara yapışmıştır.

Tablo 2 : Bölgesel Lenf Nodları (N)

N Kategorisi	Tanım
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yoktur.
N1	1-3 lenf nodu pozitifdir veya tümör depozitleri vardır ancak tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir.
N1a	1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N1c	Hiçbir lenf nodu pozitif değildir ancak subserozada, mezenterde veya peritoneal olmayan perikolik/perirektal dokularda tümör depozitleri mevcuttur.
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitifdir.
N2a	4-6 lenf nodu pozitifdir.
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu pozitifdir.

Tablo 3: Metastaz

M Kategorisi	Tanım
M0	Uzak metastaz saptanmamıştır (patologlar tarafından atanmaz).
M1	Bir veya daha fazla uzak bölge/organ ya da periton yüzeyinde metastaz vardır.
M1a	Periton dışındaki tek bir uzak organ/bölgede metastaz vardır.
M1b	Periton dışındaki iki veya daha fazla organ/bölgede metastaz vardır.
M1c	Periton yüzeyine metastaz vardır, yalnız başına ya da diğer organ metastazlarıyla birlikte olabilir.

Tablo 4: TNM Evrelemesi (40)

T (Tümör)	N (Lenf Nodları)	M (Metastaz)	Evre Grubu
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	IVC

2.6 PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Evre: İlk tanı anındaki hastalık evresi, KRK'nin en önemli prognostik göstergesidir. Cerrahi olarak çıkarılabilen lokalize KRK'li hastaların 5 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık %90 olduğu, cerrahi tedavi fırsatını kaybeden ileri KRK hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranının ise yaklaşık %10'a düştüğü bildirilmiştir (41).

Bu nedenle evreleme sistemi, sadece tedavi seçiminde değil, aynı zamanda hasta ve hekim açısından prognozun öngörülmesinde de temel bir araçtır.

Tümör Lokalizasyonu: Sağ ve sol kolon kanserleri makroskopik görünümleri açısından farklılıklar gösterse de, mikroskopik düzeyde benzer özellikler taşırlar ve bölgesel hastalıkla başvuran olgularda prognozları genellikle benzerdir (42).

Ancak, metastatik hastalık durumunda sağ kolon kaynaklı primer tümöre sahip hastaların daha kötü prognoza sahip olabileceğini gösteren bazı veriler bulunmaktadır (43).

Tümör Patolojisi: Histolojik derece ya da tümör derecesi, tümörün ne ölçüde farklılaştığını gösterir ve kolorektal kanserde evreleme sisteminden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilen bir faktördür (44).

Histolojik tip ise genel olarak kolorektal adenokarsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmez; ancak, taşlı yüzük hücreli, kötü diferansiye veya diferansiyasyon göstermeyen tümörler gibi bazı yüksek dereceli alt tipler bu durumun istisnasıdır (45).

İnvazyon ve Cerrahi Sınır: Lenfovasküler ve perinöral invazyon, kolorektal kanserde tümörün çevre dokulara yayılım potansiyelini gösteren önemli patolojik bulgulardır ve bu durumlar genellikle daha agresif bir biyolojik davranış ve kötü prognozla ilişkilidir. Cerrahi sınırların durumu da hastalığın seyrini doğrudan etkiler; pozitif cerrahi sınırlar, yani rezeksiyon hattında tümör hücrelerinin bulunması, lokal nüks riskini artırırken, negatif sınırlar daha iyi bir klinik gidişatla ilişkilidir.

Tümör Belirteçleri: Tümör belirteçleri arasında en sık kullanılan CEA, özellikle preoperatif dönemde yüksek saptandığında, daha ileri hastalık ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir

Moleküler Faktörler: KRAS, NRAS ve BRAF gibi genetik mutasyonlar ile MSI durumu gibi moleküler belirteçler, hem tedavi seçimini yönlendirmekte hem de hastalığın seyri hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu parametrelerin bütüncül

değerlendirilmesi, kolorektal kanserin yönetiminde kişiselleştirilmiş yaklaşımın temelini oluşturur.

Hastaya Ait Faktörler: Hastanın yaşı, performans durumu, eşlik eden hastalıklar gibi bireysel faktörler de tedavi yanıtı ve genel prognoz üzerinde önemli rol oynar.

2.7 TEDAVİ

Kolorektal kanser tedavisi, cerrahi, sistemik kemoterapi ve gerekirse radyoterapi gibi modalitelerin multidisipliner kullanımını gerektirir. Erken evrelerde küratif tedavi mümkünken, metastatik hastalıkta amaç yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Son yıllarda kemoteraplere ek olarak moleküler hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapiler geliştirilmiş, böylece tümör biyolojisine göre kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri oluşmuştur (46).

Evre I hastalarda tek başına cerrahi (segmental kolektomi) yeterlidir. Adjuvan tedavi gerekmez (47).

2.7.1 Primer hastalık tedavisi

Tedavi, hastalığın evresine göre şekillendirilir. Evre I hastalarda cerrahi tedavi (kolektomi veya uygun durumlarda lokal eksizyon) yeterli olurken, adjuvan tedaviye ihtiyaç duyulmaz (48).

Evre II hastalarda tedavi cerrahi ile başlar; düşük riskli T3N0M0 olgularda yalnızca takip önerilirken, yüksek riskli T3N0M0 veya T4N0M0 hastalarda 6 ay kapesitabin, 5-FU(Fluorourasil)/folinik asit ya da 3–6 ay XELOX/FOLFOX (oksaliplatin, kapesitabin / oksaliplatin, lökovorin, fluorourasil) adjuvan kemoterapisi tercih edilebilir. Yüksek risk faktörleri; çıkarılan lenf nodu sayısının yetersiz olması, lenfovasküler ya da perinöral invazyon varlığı, tümör perforasyonu, cerrahi sınırın pozitif bulunması, intestinal obstrüksiyonla başvuru ve kötü diferansiyasyon paterni olarak tanımlanmaktadır (48).

Ancak MSI-H olan hastalarda, prognozun iyi olması ve kemoterapiden sınırlı fayda nedeniyle adjuvan tedavi genellikle uygulanmaz (48).

Düşük riskli evre II hastalar için takip bir seçenek olsa da, orta ve yüksek riskli hastalar için kemoterapi önerilir (49).

Evre III hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi tüm hastalara önerilir. Düşük riskli (T1–3, N1) olgularda 3 ay XELOX veya 3–6 ay FOLFOX tedavisi tercih edilirken; yüksek riskli (T4, N1–2 veya T herhangi, N2) hastalarda 6 ay XELOX ya da FOLFOX standart tedavidir (48).

2.7.2. Metastatik hastalık tedavisi

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde mevcut olan birçok antineoplastik ilaç sınıfı ve bir düzineden fazla ilaç, henüz kesinleşmemiş çeşitli kombinasyonlar ve sıralamalarla çok sayıda tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu ajanlar arasında floropirimidinler(5-florourasil) ,kapesitabin, , irinotekan, oksaliplatin, anti-EGFR ajanları (örneğin setuksimab veya panitumumab), anti-VEGFR ajanları (örneğin bevacizumab ve ramucirumab), rekombinant füzyon proteini aflibersept, tirozin kinaz inhibitörlerinden regorafenib, TAS-102(trifluridin/tipirasil) gibi antimetabolitler ve immunoterapi temelli tedaviler (örneğin nivolumab ve pembrolizumab) yer almaktadır (48).

Metastatik hastalığın yönetimi, metastazın lokalizasyonu, sayısı, rezeke edilebilirliği ve tümörün moleküler özelliklerine göre belirlenir. Eğer yalnızca karaciğer ve/veya akciğerde sınırlı sayıda senkron metastaz mevcutsa ve bu odaklar cerrahi olarak çıkarılabiliyorsa, primer tümörle birlikte senkron veya ardışık şekilde kolektomi ve metastaz rezeksiyonu planlanır. Bu hastalarda rezeksiyon sonrası 6 aya tamamlanacak şekilde adjuvan FOLFOX veya XELOX kemoterapisi uygulanması önerilir. Metastazlar başlangıçta rezeke edilemeyecek durumda ise, hastaya sistemik tedavi başlanır. Standart rejimler arasında FOLFOX, FOLFIRI (Folinik Asit/Florourasil/İrinotekan), XELOX veya uygun hastalarda FOLFOXIRI(Folinik asit/Flurourasil/Oksaliplatin/İrinotekan) yer alır. Bu rejimlere, tümörün moleküler profiline göre hedefe yönelik ajanlar eklenebilir: Bevacizumab, tüm hastalarda kullanılabilirken; anti-EGFR ajanlar olan panitumumab veya setuximab yalnızca KRAS/NRAS/BRAF mutasyonu olmayan ve sol kolon kaynaklı tümörlerde tercih edilir. Uygulanan sistemik tedavi sonrası her 2 ayda bir rezektabilite durumu yeniden değerlendirilir. Eğer metastazlar cerrahiye uygun hâle gelirse, rezeksiyon gerçekleştirilir ve adjuvan tedavi ile tamamlanır. Ancak metastazlar rezeke edilemeyecek durumda kalmaya devam ederse, sistemik tedaviye devam edilir.

Karın içi (abdominal veya peritoneal) metastazlarda obstrüksiyon bulgusu yoksa doğrudan sistemik tedavi verilirken; tıkanıklık mevcutsa veya yakın riski varsa, palyatif amaçlı kolon rezeksiyonu, ostomi açılması, bypass veya stent yerleştirme gibi girişimlerle birlikte sistemik tedavi planlanır. Bu algoritmalar dahilinde tedavi edilen metastatik hastalarda, moleküler profillemenin yönlendirdiği kişiselleştirilmiş yaklaşımlar prognoz üzerinde belirleyici olmaktadır (48).

FOLFOX, XELOX veya FOLFIRI rejimlerine ek olarak anti-VEGF ve anti-EGFR ajanlarıyla tedavi gördükten sonra hastalığı ilerleyen ve ileri kemoterapiye uygun olan hastalar, kurtarma tedavisi olarak regorafenib veya TAS-102(trifluridin/tipirasil) açısından değerlendirilebilirler. Alternatif olarak, MSI-H/dMMR tümörler için immünoterapi birinci ve sonraki basamaklarda onaylanmıştır (48).

2.7.3. Takip

Kolorektal kanserde cerrahi sonrası takip stratejisi, hastalığın evresine ve bireysel risk faktörlerine göre belirlenmektedir. Evre I hastalarda görüntüleme yöntemleri rutin olarak önerilmez ve yalnızca semptom gelişmesi veya rekürrens/metastaz şüphesi durumunda uygulanmalıdır. Evre II ve III hastalarda toraks, batin ve pelvis BT her 6–12 ayda bir olmak üzere toplamda 5 yıl boyunca yapılmalı, 12 aydan daha kısa aralıklarla yapılan takipler için kanıt düzeyi 2B olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda FDG-PET/BT rutinde önerilmez. Evre IV hastalarda ise daha yoğun bir görüntüleme takibi gereklidir. Toraks, batin ve pelvis BT ilk 2 yıl boyunca her 3–6 ayda bir, sonrasında ise her 6–12 ayda bir yapılmalıdır. Ayrıca bu hastalarda termal ablasyon, radyoyembolizasyon gibi karaciğere yönelik lokal tedaviler sonrası yanıt değerlendirmesi veya seri CEA düzeylerinde artış saptanması durumunda FDG-PET/BT, FDG-PET/MR ya da kontrastlı MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri düşünülebilir (48).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, metastatik kolorektal kanser tanısı alan hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalıma etki eden faktörleri incelemek amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne Temmuz 2020 - Temmuz 2024 tarihleri arasında başvuran, metastatik kolon kanseri tanılı 111 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan (20.11.2024 tarihli, karar no: 2024/36) onay almış olup, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Metastatik kolorektal kanser tanısı için TNM evrelemesi esas alınmış; tanı anında veya takip sırasında uzak metastaz gelişerek TNM evrelemesinde evre IV kolon kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise ek bir malignite tanısı olması ve hastanın 18 yaşından küçük olmasıdır.

Çalışma kriterlerine uyan hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, performans durumları, tanı ve metastatik tanı tarihleri, operasyon tarihleri, patolojik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri, adjuvan kemoterapi öyküleri, mutasyon durumları, metastaz özellikleri, takiplerinde exitus olan hastaların exitus tarihleri ve hayatta olan hastaların en son poliklinik kontrol tarihleri kaydedilmiştir. Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri anti-EGFR ve anti-VEGF grubu olarak sınıflandırılmış; tedaviye verdikleri en iyi yanıt durumu ve tedavi sonrası progresyon durumları da kaydedilmiştir.

PFS, tedavi başlangıç tarihinden progresyon tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. OS, tanı tarihinden tümöre bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyon/ölüm olmayan olgularda son kontrol tarihi dikkate alınmıştır.

İSTATİSTİK

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics v22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılmıştır. Hasta özellikleri, sürekli değişkenler için medyan ve kategorik değişkenler için ise frekans dağılımları ile özetlenmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını değerlendirmek için

log-rank testi kullanılmıştır. Mortalite ve progresyon ile bağımsız olarak ilişkili anlamlı faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizleri yapılmıştır. Değişkenler önce tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Çok değişkenli model, adım adım geriye doğru seçim yöntemiyle oluşturulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak belirlenmiş ve bu değerin altında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 111 hasta dahil edilmiştir. Tanı anındaki yaş ortancası 60 olup, yaşlar 25-84 aralığındadır. Hastaların 70'i erkek (%63,1), 41'i kadındır (%36,9). Vücut kitle indeksi ortancası 25,9'dur (17-40). Performans durumu değerlendirildiğinde, hastaların 65'inde ECOG skoru 0 (%58,6), 46'sında ise skor 1 veya 2'dir (%41,4). Diabetes mellitus 20 hastada (%18), hipertansiyon ise 35 hastada (%31,5) mevcuttur. Kırk altı hasta sigara kullanmakta olup (%41,4), 14 hastada alkol kullanımı vardır (%12,6). Ailede kanser öyküsü 37 hastada mevcuttur (%33,3). (Tablo 5)

Tablo 5.Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Parametreler	Medyan(Aralık)	N(%)
Tanı Anındaki Yaş	60 (25-84)	
Cinsiyet		
Kadın		41 (36.9)
Erkek		70 (63.1)
Vücut Kitle İndeksi	25.9 (17-40)	
ECOG		
0		65 (58.6)
1-2		46 (41.4)
Diabetes Mellitus		
Yok		91 (82)
Var		20 (18)
Hipertansiyon		
Yok		76 (68.5)
Var		35 (31.5)
Sigara		
Yok		65 (58.6)
Var		46 (41.4)
Alkol		
Yok		97 (87.4)
Var		14 (12.6)
Aile Kanser Öyküsü		
Yok		74 (66.7)
Var		37 (33.3)

Tümör, hastaların 80'inde (%72,1) sol kolonda, 31'inde (%27,9) ise sağ kolonda yerleşmiştir. Tanı anında olguların %77,5'i evre 4, %16,3'ü evre 3, %6,3'ü evre 2 olarak belirlenmiştir; metastazların %82'si senkron, %18'i metakron izlenmiştir. Histopatolojik olarak olguların %88,3'ünde adenokarsinom, %10,8'inde müsinöz karsinom, %0,9'unda taşlı-yüzük hücreli karsinom saptanmıştır. Farklılaşma derecesi iyi %14,4, orta %55,9, kötü %9,9 olup, veri eksikliği %19,8'dir. Genetik analizlerde toplam RAS mutasyon oranı %55, BRAF mutasyonu %3,6, MSI pozitifliği

%3,6, HER2 pozitifliği %2,7 olarak bulunmuştur. Primer tümör rezeksiyonu hastaların %77,5'ine (n=86) uygulanmış; tanı anında metastazektomi %11,7, konversiyon cerrahisi %17,1 oranında gerçekleştirilmiştir. Metastatik bölge sayısı tek olan olgular %70,3, birden fazla olanlar %29,7'dir. Metastaz yerleşimi olarak 87 (%78,4) olguda karaciğer, 30 (%27) olguda akciğer metastazı tespit edilmiştir. (**Tablo 6**)



Tablo 6. Tumor ve cerrahi özellikleri

Parametreler	N(%)
Tumor Lokalizasyonu	
Sağ kolon	31 (27.9)
Sol kolon	80 (72.1)
Tanı anında evre	
2	7 (6.3)
3	18 (16.3)
4	86 (77.5)
Metastaz	
Metakron	20(18.0)
Senkron	91 (82.0)
Tanı Histolojisi	
Adenokarsinom	98 (88.3)
Müsinöz Karsinom	12 (10.8)
Taşlı Yüçük Hücreli	1 (0.9)
Tumor Grade	
İyi Diferansiye	16 (14.4)
Orta Diferansiye	62 (55.9)
Kötü Diferansiye	11 (9.9)
Bilinmiyor	22 (19.8)
Genetik Mutasyonlar	
KRAS	
Wild	56 (50.5)
Mutant	55 (49.5)
KRAS Wild Hastada NRAS	
Wild	50 (89.3)
Mutant	6 (10.7)
RAS	
Wild	50 (45.0)
Mutant	61 (55.0)
BRAF	
Wild	105 (94.6)
Mutant	4 (3.6)
Bilinmiyor	1 (1.8)
Mikrosatellit İnstabilite	
MSI	4 (3.6)
MSS	104 (93.7)
Bilinmiyor	3 (2.7)
Her-2	
Negatif	108 (97.3)
Pozitif	3 (2.7)
KC Metastaz	87 (78.4)
AC Metastaz	30 (27.0)
Metastaz Bölge Sayısı	
1	78 (70.3)
1'den fazla	33 (29.7)
Tanı Anında Metastazektomi	
Var	13 (11.7)
Yok	98 (88.3)
Primer Tumor Operasyon	
Var	86 (77.5)
Yok	25 (22.5)
Konversiyon Cerrahisi	
Var	19 (17.1)
Yok	92 (82.9)

Adjuvan tedavi hastaların %92'sine uygulanmıştır. Birinci basamakta en sık kullanılan rejim FOLFOX/XELOX/FOLFIRI+anti-VEGF (Bevacizumab) olup, 65 hastada uygulanmıştır (%58.6). Otuz üç hastada (%29.7) FOLFOX/FOLFIRI/XELOX+anti-EGFR (Cetuximab/Panitumumab), 11 hastada (%9.9) FOLFOX/XELOX tercih edilmiştir. Yanıt dağılımında tam yanıt %6.3, kısmi yanıt %69.4, stabil hastalık %13.5 ve progresyon %10.8 gözlenmiştir; ilk üç ayda %10.8 hastada progresyon gelişmiştir. **(Tablo 7)**

İkinci basamak tedaviye geçilen 77 hastanın (%90.6) büyük çoğunluğunda FOLFOX/XELOX/FOLFIRI+anti-VEGF uygulanmıştır (n=58; %75.3). On hastada (%13) anti-EGFR kombinasyonları uygulanmıştır. Bu evrede tam yanıt 2 (%2.6), kısmi yanıt 28 (%36.4), stabil hastalık 9 (%11.7), progresyon ise 38 (%49.4) hastada izlenmiştir. İkinci basamak sonrası 67 hastada progresyon gelişmiş (%87), yalnızca 10 hastada gelişmemiştir (%13). **(Tablo 7)**

Üçüncü basamak tedavi uygulanan hasta sayısı 41'dir (%61.2). En sık uygulanan rejim Regorafenib olup 30 hastada kullanılmıştır (%73.2); diğer rejimler arasında Rechallenge FOLFOX/FOLFIRI (%17,1) ve FOLFOX/FOLFIRI+Bevacizumab (%9,8) yer almaktadır. En iyi yanıtlar %7,3 kısmi yanıt, %22 stabil hastalık ve %70,7 progresyon şeklindedir. Bu evreden sonra progresyon oranı %80,5'tir. Takip süresince hastaların %48,6'sı kaybedilmiş, %51,4'ü yaşamını sürdürmektedir. Takip süresince 54 hasta ex olmuş (%48.6), 57 hasta ise yaşamını sürdürmektedir (%51.4). **(Tablo 7)**

Tablo 7. Tümör ve Tedavi Özellikleri

Parametreler	N(%)
Adjuvan Tedavi	
Aldı	24(92)
Almadı	2(8)
Birinci Basamak Tedavi	
FOLFOX/XELOX	11 (9.9)
FOLFOX/XELOX/FOLFİRİ+Bevacizumab	65 (58.6)
FOLFOX/FOLFİRİ+Setuximab/Panitumumab	33(29.7)
Pembrolizumab	1 (0.9)
FOLFİRİ	1 (0.9)
Birinci Basamak Tedavi	
Anti EGFR	33 (29.7)
Anti-VGEF	65 (58.6)
İmmunoterapi	1 (0.9)
Yok	12 (10.8)
Birinci Basamak En İyi Yanıt	
Tam Yanıt	7 (6.3)
Kısmi Yanıt	77 (69.4)
Stabil	15(13.5)
Progrese	12 (10.8)
İlk üç ay progresyon	
Yok	99(89.2)
Var	12(10.8)
Birinci Basamak Sonrası Progresyon	
Yok	26 (23.4)
Var	85 (76.6)
İkinci Basamak Kt	
Yok	8 (9.4)
Var	77 (90.6)
İkinci Basamak Kt	
FOLFOX/XELOX/FOLFİRİ+ANTİVGEF	58 (75.3)
FOLFOX/FOLFİRİ+Setuximab/panitumumab	10 (13)
FOLFİRİ	2(2.6)
Regorafenib	4(5.2)
Nivolumab	1(1.3)
Trastuzumab+Pertuzumab	1(1.3)
Dabrafenib+Trametinib+Setuksimab	1(1.3)
İkinci Basamak En İyi Yanıt	
Tam Yanıt	2 (2.6)
Kısmi Yanıt	28 (36.4)
Stabil	9 (11.7)
Progrese	38(49.4)
İkinci Basamak Sonrası Progresyon	
Yok	10 (13)
Var	67 (87)
Üçüncü Basamak Kt	
Yok	26 (38.8)
Var	41 (61.2)
Üçüncü Basamak Kt	
Regorafenib	30 (73.2)
Rechallenge FOLFOX/FOLFİRİ	7 (17.1)
FOLFİRİ /FOLFOX+ Bevasizumab	4 (9.8)
Üçüncü Basamak Kt En İyi Yanıt	
Kısmi Yanıt	3 (7.3)
Stabil	9 (22)
Progrese	29 (70.7)

Üçüncü Basamak Kt Sonrası Progresyon	
Yok	8 (19.5)
Var	33 (80.5)
Exitus	
Yok	57 (51.4)
Var	54 (48.6)

Hastaların laboratuvar verilerine göre biyobelirteçlerin medyan (minimum–maksimum) değerleri şu şekildedir ; CRP/Albumin oranı (CAR): 0.32 (0–12.7), Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR): 2.89 (0.3–53.7), Monosit/Lenfosit oranı (MLR): 0.36 (0.1–2.3), Platelet/Lenfosit oranı (PLR): 182.1 (53.2–817.8), CEA: 12.2 (0.3–5734), CA 19-9: 25 (2–10000). **(Tablo 8)**

Tablo 8. Hastalara Ait Biyobelirteçler

Parametreler	Medyan(Arahk)
CRP Albumin Oranı(CAR)	0.32 (0-12.7)
Nötrofil Lenfosit Oranı(NLR)	2.89 (0.3-53.7)
Monosit Lenfosit Oranı(MLR)	0.36(0.1-2.3)
Platelet Lenfosit Oranı(PLR)	182.1(53.2-817.8)
CEA	12.2(0.3-5734)
Ca-19-9	25 (2-10000)

Hastaların OS süresi çeşitli klinik ve histopatolojik parametrelere göre incelenmiştir. Medyan takip süresi 24.5 ay iken , medyan OS 31.7 ay olarak tespit edilmiştir.

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; tanı anındaki yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, vücut kitle indeksi, diyabet mellitus, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, tanı evresi, tümör yerleşimi ve tümör histolojisi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$). **(Tablo 9)**

Sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip parametre olarak tümör derecesi, saptanmıştır. İyi ve orta derecede diferansiye tümörlere sahip hastalarda medyan sağkalım 36.5 ay iken, kötü diferansiye tümörlerde bu değer anlamlı düzeyde düşerek 18.5 aya inmiştir ($p<0.001$). **(Tablo 9)**

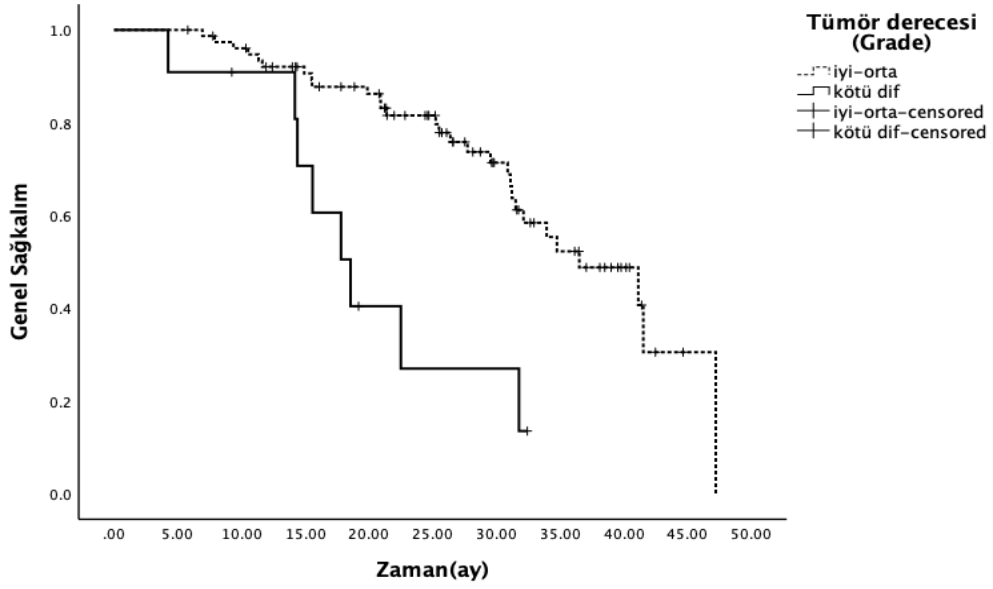
Tablo 9. Klinik Veriler ve Tümör Özelliklerine Göre Genel Sağkalım

Parametreler	Medyan Sağkalım(ay)	Tek Değişkenli Analiz P değeri
Tanı Anındaki Yaş (yıl)		
<60 yaş	32.1	0.64
≥60 yaş ve üzeri	31.2	
Cinsiyet		
Kadın	32.1	0.83
Erkek	31.2	
ECOG		
0	31.5	0.72
1-2	36.5	
Vücut Kitle İndeksi		
<26	32.1	0.54
≥26	31.2	
Diyabet Mellitus		
Yok	31.7	0.28
Var	28.7	
Hipertansiyon		
Yok	31.7	0.93
Var	36.5	
Sigara		
Yok	36.5	0.15
Var	31.1	
Alkol		
Yok	31.7	0.70
Var	33.9	
Tanıda Evre		
2 ve 3	31.5	0.89
4	32.1	
Tümör Yeri		
Sağ Kolon	34.7	0.69
Sol Kolon	31.7	
Tümör Grade		
İyi-Orta Diferansiye	36.5	<0.001
Kötü Diferansiye	18.5	
Tanı Histolojisi		
Adenokarsinom	31.5	0.49
Müsinöz	39.2	

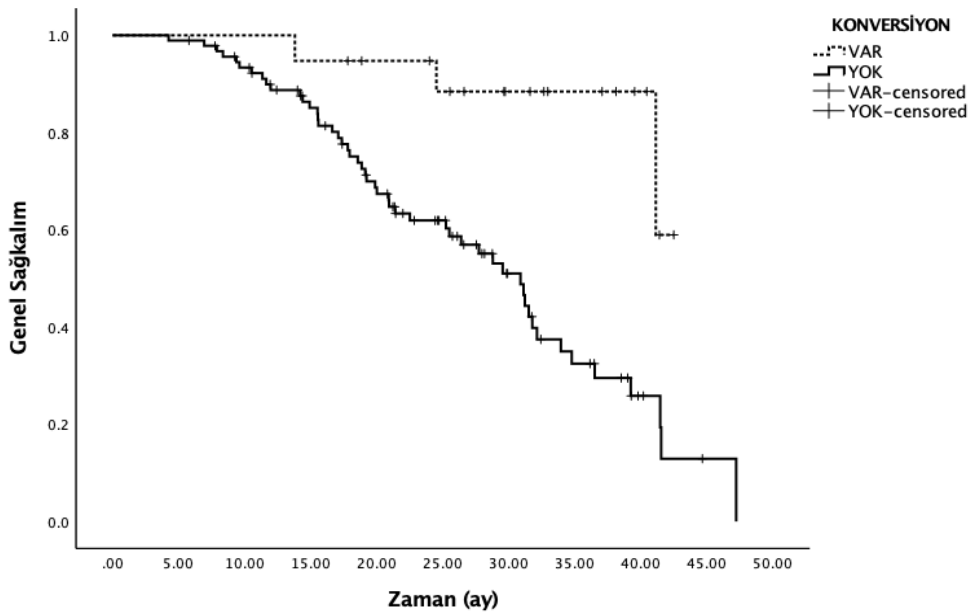
Primer tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda medyan sağkalım 34.7 ay iken, rezeksiyon uygulanmayan hastalarda bu süre 20.8 ay olarak saptanmıştır (P=0.002). Konversiyon cerrahisi uygulanan hastalarda median OS değeri ulaşılamamışken (NR), uygulanmayan hastalarda bu değer 30.8 aydır (P=0.001). (Tablo 10)

Tanı anında metastazektomi yapılan hastalarda sağkalım 33.9 ay, yapılmayanlarda ise 31.1 ay olarak hesaplanmış (P=0.01); tek metastatik bölgeye sahip hastalarda sağkalım 34.7 ay iken, birden fazla bölgesi olanlarda bu süre 24.5 aydır (P=0.02). (Tablo 10)

Karaciğer veya akciğer metastazı varlığı, RAS/BRAF mutasyon durumu, mikrosatellit instabilitesi, HER2 pozitifliği ve birinci basamak tedavide tercih edilen biyolojik ajan türü (anti-VEGF vs. anti-EGFR) ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$). (Tablo 10)



Şekil.1 Tümör Derecesi ile OS İlişkisi



Şekil.2 Konversiyon Cerrahisi ile OS İlişkisi

Tablo 10. Tümör ve Tedavi Özelliklerine Göre Genel Sağkalım

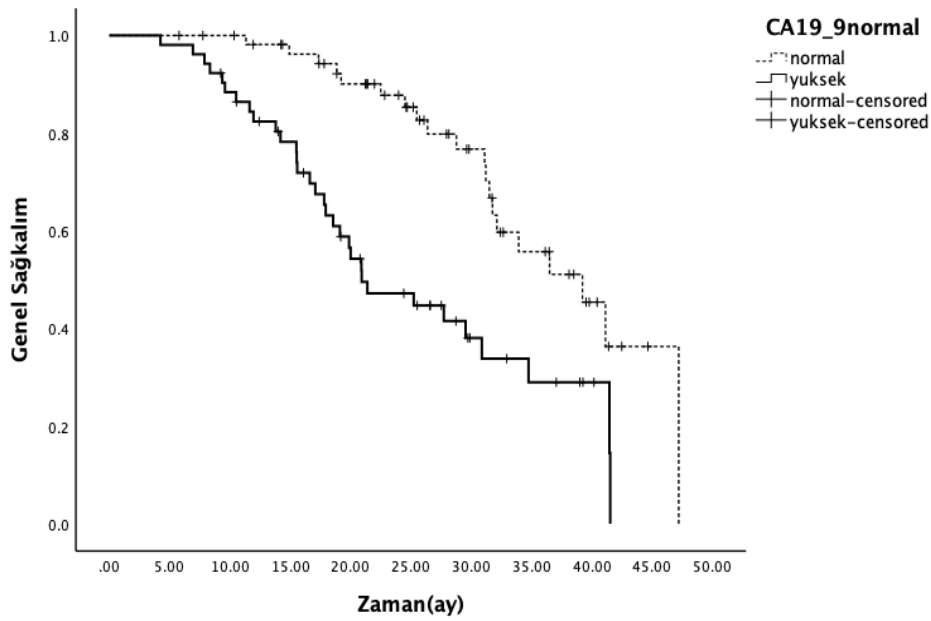
Parametreler	Medyan Sağkalım(ay)	Tek Değişkenli Analiz P değeri
Metastaz		
Metakron	31.5	0.95
Senkron	32.1	
Primer Tümör Operasyon		
Yok	20.8	0.002
Var	34.7	
Metastaz Bölge Sayısı		
1	34.7	0.02
>1	24.5	
KC Metastaz		
Yok	39.2	0.18
Var	31.2	
AC Metastaz		
Yok	32.1	0.71
Var	27.7	
Tanı Anında Metastazektomi		
Yok	31.1	0.01
Var	33.9	
Konversiyon Cerrahisi		
Var	NR	0.001
Yok	30.8	
Genetik Mutasyonlar		
RAS		
Wild	31.7	0.71
Mutant	34.7	
BRAF		
Wild	31.7	0.79
Mutant	17.8	
Mikrosatellit İnstabilite		
MSS	31.5	
MSI	41.1	0.17
Her-2		
Negatif	32.1	
Pozitif	31.1	0.83
Birinci Basamak KT		
Anti VGEF	31.2	0.86
Anti EGFR	31.5	

Genel sağkalım açısından CAR, NLR, MLR, PLR ve tanı öncesi bazal CEA düzeylerine göre gruplandırılan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 11)

Tanı anında CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda sağkalım anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Normal düzeyde CA 19-9'a sahip hastalarda medyan sağkalım 39.2 ay iken, yüksek düzeye sahip hastalarda bu süre yalnızca 20.9 aydır ($P<0.001$). (Tablo 11)

Tablo 11. Biyobelirteçlere Göre Genel Sağkalım

Parametreler	Medyan Sağkalım(ay)	Tek Değişkenli Analiz P değeri
CRP Albumin Oranı(CAR)		
<0.32	34.7	0.12
≥0.32	30.8	
Nötrofil Lenfosit Oranı(NLR)		
<2.89	31.2	0.77
≥2.89	32.1	
Monosit Lenfosit Oranı(MLR)		
<0.36	31.2	0.33
≥0.36	36.5	
Platelet Lenfosit Oranı(PLR)		
<182	30.8	0.79
≥182	32.1	
CEA		
Normal	39.2	0.09
Yüksek	30.8	
Ca-19-9		
Normal	39.2	<0.001
Yüksek	20.9	



Şekil.3 Ca-19-9 Düzeyi ve OS İlişkisi

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan tümör derecesi, primer tümör operasyonu, tanı anında metastazektomi uygulanması, metastaz bölge sayısı, konversiyon cerrahisi ve Ca-19-9 düzeyleri çok değişkenli analize de dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde; tümör derecesinin iyi-orta olması (HR: 3,60; %95 GA:

1,457–8,919; p=0,006), bazal Ca-19-9 düzeyinin normal olması (HR: 3,39; %95 GA: 1,650–6,972; p<0,001) ve konversiyon cerrahisi uygulanmış olması (HR: 10,81; %95 GA: 1,461–80,019; p=0,02) OS üzerinde bağımsız olarak **olumlu etkili faktörler** olarak saptanmıştır. (**Tablo 12**)

Tablo 12. Genel Sağlık Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Parametreler	P değeri	Hazard Oranı(HR)	Güven Aralığı(GA)
Tümör Grade (İyi-orta/Kötü diferansiyel)	0.006	3.60	1.457-8.919
Primer Tümör Operasyonu (Yok/Var)	0.19	1.79	0.746-4.296
Tanı Anında Metastazektomi (Yok/Var)	0.578	1.80	0.224-14.573
Metastaz Bölge Sayısı (1/≥1)	0.48	2.09	1.007-4.338
Konversiyon Cerrahisi (Var/Yok)	0.02	10.81	1.461-80.019
Ca-19-9 (Normal/Yüksek)	<0.001	3.39	1.650-6.972

Çalışmada medyan PFS 12.8 ay olarak tespit edilmiştir. Tanı anındaki yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, vücut kitle indeksi, diyabet, hipertansiyon, sigara, alkol kullanımı, evre, tümör yeri, tümör derecesi ve histolojik alt tip gibi çeşitli klinik ve demografik parametrelerin PFS üzerine etkileri incelendiğinde tek değişkenli analizde bu değişkenlerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0.05). (**Tablo 13**)

Tablo 13. Klinik Veriler ve Tümör Özelliklerine Göre Progresyonsuz Sağkalım

Parametreler	Medyan PFS (ay)	Tek Değişkenli Analiz P değeri
Tanı Anındaki Yaş (yıl)		
<60 yaş	12.0	0.53
≥60 yaş	13.7	
Cinsiyet		
Kadın	12.4	0.71
Erkek	12.8	
ECOG		
0	12.8	0.56
1-2	12.4	
Vücut Kitle İndeksi		
<26	13.8	0.26
≥26	11.5	
Diyabet Mellitus		
Yok	13.5	0.26
Var	10.9	
Hipertansiyon		
Yok	12.8	0.98
Var	13.3	
Sigara		
Yok	13.5	0.41
Var	12.8	
Alkol		
Yok	11.7	0.34
Var	15.7	
Tanıda Evre		
2 ve 3	13.8	0.91
4	12.4	
Tümör Yeri		
Sağ Kolon	10.2	0.27
Sol Kolon	13.8	
Tümör Grade		
İyi -Orta Diferansiye	13.9	0.12
Kötü Diferansiye	13.7	
Tanı Histolojisi		
Adenokarsinom	13.5	0.18
Müsinöz	10.2	

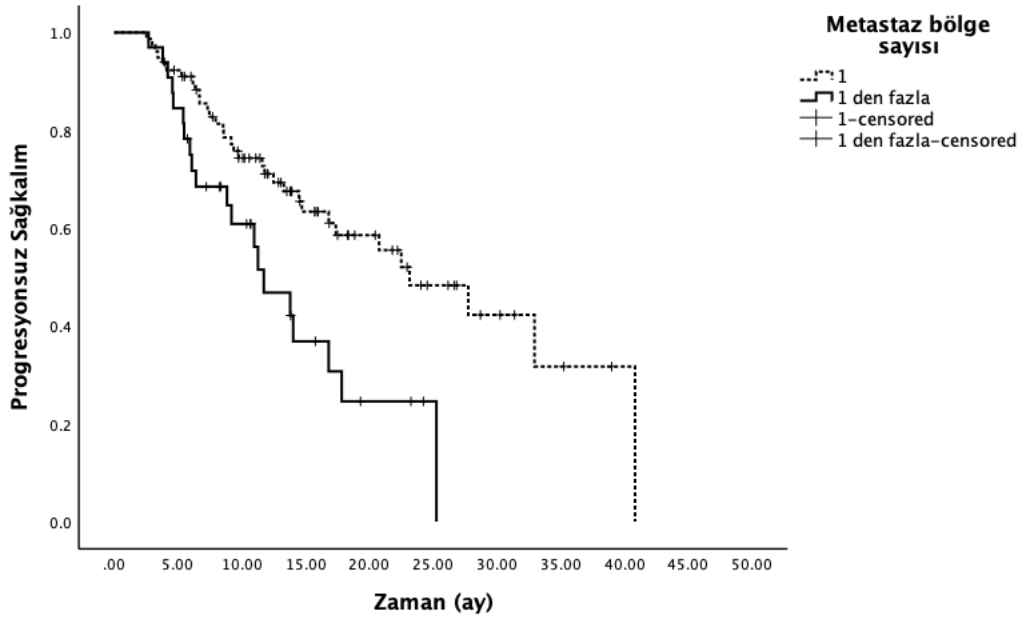
Genetik mutasyonlar (RAS, BRAF, MSI durumu), uygulanan tedavi rejimleri, senkron/metakron metastaz ayrımı, primer tümöre yönelik cerrahi, tanı anında metastazektomi uygulanması, karaciğer ve akciğer metastazı varlığı ile PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşılık, metastaz bölge sayısının birden fazla olması PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etkilemiştir (P=0,001). Tek bölge metastazı olan hastalarda medyan PFS 14,4 ay iken, birden fazla metastaz bölgesi olan hastalarda bu süre 10,6 ay olarak bulunmuştur. Konversiyon cerrahisi uygulanan hastalarda medyan PFS 16,8 ay, uygulanmayanlarda

ise 11,5 ay olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P=0,03).

(Tablo 14)

Tablo 14. Tümör ve Tedavi Özelliklerine Göre Progresyonsuz Sağkalım

Parametreler	Medyan PFS (ay)	Tek Değişkenli Analiz P değeri
Metastaz		
Metakron	22.2	0.35
Senkron	12.4	
Primer Tümör Operasyon		
Var	13.5	0.52
Yok	9.3	
Metastaz Bölge Sayısı		
1	14.4	0.001
≥1	10.6	
KC Metastaz		
Yok	13.8	0.48
Var	12.4	
AC Metastaz		
Yok	13.5	0.13
Var	11.2	
Tanı Anında Metastazektomi		
Var	18.3	0.07
Yok	12.4	
Konversiyon Cerrahisi		
Var	16.8	0.03
Yok	11.5	
Genetik Mutasyonlar		
RAS		
Wild	13.3	0.55
Mutant	11.7	
BRAF		
Wild	12.4	0.23
Mutant	11.4	
Mikrosatellit İnstabilite		
MSS	12.0	0.37
MSI	13.8	
Her-2		
Wild	12.8	0.58
Mutant	14.4	
Birinci Basamak KT		
Anti-EGFR	16.0	0.18
Anti-VGEF	11.5	



Şekil.4 Metastaz Bölge Sayısı ve PFS İlişkisi

Progressyonsuz sağkalım ile CAR, NLR, MLR, PLR, CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Bu parametrelerden yalnızca CA 19-9 yüksekliği, PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz etkiledi. Normal CA 19-9 düzeyine sahip hastalarda medyan PFS 14.02 ay iken, yüksek CA 19-9 seviyelerinde bu süre 10.6 aya geriledi. Diğer parametrelerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 15)

Tablo 15. Biyobelirteçlere Göre Progresyonsuz Sağkalım

Parametreler	Medyan PFS (ay)	Tek Değişkenli Analiz P değeri
CRP Albumin Oranı(CAR)		
<0.32	13.9	0.38
≥0.32	12.4	
Nötrofil Lenfosit Oranı(NLR)		
<2.89		0.54
≥2.89	10.7	
	13.7	
Monosit Lenfosit Oranı(MLR)		
<0.36	11.2	0.15
≥0.36	13.8	
Platelet Lenfosit Oranı(PLR)		
<182	11.4	0.39
≥182	13.8	
CEA		
Normal	14.7	0.27
Yüksek	12.0	
Ca-19-9		
Normal	14.02	0.007
Yüksek	10.6	

Çok değişkenli analizde konversiyon cerrahisi, metastaz bölge sayısı ve Ca-19-9 düzeyi değerlendirilmiş; bunlar arasında yalnızca metastaz bölge sayısı ($p=0,01$; HR: 1,78; %95 GA: 1,112–2,862) ve Ca-19-9 düzeyi ($p=0,04$; HR: 1,58; %95 GA: 1,009–2,488) PFS üzerinde anlamlı bulunmuştur. (**Tablo 16**)

Tablo 16. Progresyonsuz Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

Parametreler	P değeri	Hazard Oranı(HR)	Güven Aralığı(GA)
Konversiyon Cerrahisi	0.06	1.81	0.974-3.361
(Var/Yok)			
Metastaz Bölge Sayısı ($1 \geq 1$)	0.01	1.78	1.112-2.862
Ca-19-9 (Normal/Yüksek)	0.04	1.58	1.009-2.488

5-TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünya genelinde en sık görülen 3. kanser olması ve kansere bağlı mortalitede 2. sırada yer alması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların önemli bir bölümünde hastalık seyrinde metastaz gelişmekte olup , metastatik hastalık seyri kötüdür (1) (2).

Metastatik KRK genellikle karaciğer, akciğer ve periton gibi organlara yayılım göstermektedir. mKRK'nin tedavisinde amaç, kür sağlamak mümkün olmadığından hastalığın progresyonunu yavaşlatmak, yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini korumaktır. Çalışmamızda, iyi-orta diferansiye tümöre sahip olmak (HR: 3.60, P=0.006), konversiyon cerrahisi uygulanması (HR: 10.81, P=0.02) ve tanı anında Ca-19-9 düzeyinin normal olması (HR: 3.39, P<0.001) genel sağkalım açısından bağımsız iyi prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. PFS açısından ise, tanı anında Ca-19-9 düzeyinin normal olması (HR: 1.58, P=0.04) ve yalnızca bir metastaz bölgesinin bulunması (HR: 1.78, P=0.01) bağımsız iyi prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Hastaların %63'ü erkek olup, ortalama yaş 60,0'dı. Tümörlerin çoğunluğu sol tarafta (%70) yer almaktaydı ve hastaların %55'i RAS mutasyonuna sahipti. Çoğu hastada tek bir metastatik bölge bulunmakta olup, bu odak genellikle karaciğerdeydi. Hastaların yaklaşık %77'si primer tümör rezeksiyonu geçirmişken, %11,7'sine tanı anında metastazektomi uygulanmış, %17'sine ise konversiyon cerrahisi yapılmıştı. Literatür ile uyumlu olarak medyan OS ve PFS sırasıyla 31,7 ve 12,8 ay olarak bulunmuştur (50).

Tümörün patolojik derecelendirmesi (grade), tümör hücrelerinin ne derece farklılaştığını gösterir ve bu özellik, hastalığın biyolojik davranışını doğrudan etkilemektedir. Literatürde farklı çalışmalarda tümör derecesinin sağkalım üzerinde etkili olan bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (51,52) (53–55). Uzak metastazı olan 126 KRK hastasını içeren bir çalışmada, diferansiye histolojiye sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, diferansiye olmayan histolojiye sahip hastalarda hazard oranı 3.226 (GA %95: 1.558–6.711) olarak bulunmuştur (53). Çalışmamızda da, iyi ve orta derecede diferansiye tümöre sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, kötü diferansiye tümöre sahip hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kısa bulunmuş (18,5 ay vs. 36,5 ay) ve hazard oranı 3,60 (P=0,006) olarak saptanmıştır. İyi diferansiye

tümörler (düşük-derece) daha yavaş büyüme ve yayılma eğilimindeyken, kötü diferansiye tümörler (yüksek-derece) agresif klinik seyir gösterir(56).

Konversiyon cerrahisi, başlangıçta teknik olarak rezektabl olmayan metastatik lezyonların, sistemik kemoterapi ile tedavi sonrasında rezektabl hale gelmesi durumunda uygulanan cerrahi girişimi tanımlar. mKRK tanılı hasta verileri ile yapılan bir çalışmada primer tümör opere hastalar , kemoterapi sonrası konversiyon cerrahisi yapılmış hastalar ve yalnız kemoterapi ile tedavi edilmiş hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında en uzun sağkalım süresi primer tümör opere hastalar olarak gözlenirken , kemoterapi sonrası konversiyon cerrahisi yapılan hastaların sağkalım süresi sadece kemoterapi ile takip edilen hastalardan anlamlı olarak uzun saptanmıştır (57). 530 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada sistemik tedavi sonrasında rezeksiyona uygun hale gelerek cerrahi uygulanan hastalarda medyan sağkalım süresinin sadece sistemik tedavi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu bildirilmiştir(CAIRO5)(58). Farklı bir çalışmada kemoterapi ile rezeksiyona uygun hale getirildikten sonra konversiyon cerrahisi uygulanan hastaların genel sağkalımında iyileşme olduğu gösterilmiştir($P=0.021$) (59). Bizim çalışmamızda da konversiyon cerrahisi uygulanan hastaların sağkalımı uygulanmayan hastalara göre uzun saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($P=0.02$, HR:10.81 , GA:1.461-80.019). Bu veri literatür ile uyumlu olup hastaların takibi açısından yol göstericidir. Sistemik tedaviyle hastalığı kontrol altına alınarak rezektabl hale gelen hastalarda, konversiyon cerrahisinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi ve uygun hastalarda uygulanması; yalnızca genel sağkalımı uzatmakla kalmayıp, aynı zamanda semptom kontrolü sağlanması ve tedavi stratejisinin bireyselleştirilmesi açısından da önemli klinik katkılar sunmaktadır.

Ca-19-9 ve CEA gibi tümör markerları kolon kanseri takibinde ve tedavi yanıtını değerlendirmede yol gösterici parametrelerdir. Daha önce yapılan çalışmalar ile Ca-19-9 değerinin evreden bağımsız olarak genel sağkalımı kısalttığı gösterilmiştir (60) (61). Retrospektif bir çalışmada, tek başına CEA yüksekliği prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır. Tanı anında CA19-9 yüksekliği, evre IV kolorektal kanserli hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (62). Çalışmamızda Ca-19-9 düzeyi normal sınırdan olan hastaların genel sağkalımı 39.2 ay iken , yüksek olan hastaların sağkalımı 20.9 ay olarak tespit edilmiş, çok değişkenli analiz ile bu veriler

anlamli bulunmuştur ($P < 0.001$, HR:3.3). Ca19-9 yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olmasının altında yatan muhtemel nedenler arasında; tümör biyolojisinin daha agresif olması, metastatik hastalık yükünün artması, kemoterapiye yanıtızlık ve bazı moleküler alt tiplerle ilişki olasılığı yer almaktadır (63). Literatürde mKRR tanıli hastalarda progresyonsuz sağkalım üzerine yapılmış çalışmalarda da Ca-19-9 yüksekliği progresyonsuz sağkalımı anlamli şekilde kısaltmaktadır (64,65). Bizim çalışmamızda Ca-19-9 yüksekliğinin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($P=0.04$).

Aseptomatik, tedavi edilemez evre IV kolorektal kanserli hastalarda primer tümör rezeksiyonunun sağkalım üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır (66). Kemoterapötik stratejilerle karşılaştırıldığında, bazı çalışmalar primer lezyonun rezeksiyonunun genel sağkalımda anlamli bir iyileşme sağlamadığını bildirmiştir (67,68). Buna karşın, sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (69)(70). Örneğin evre IV kolorektal kanserli 215 hasta ile yapılan bir çalışmada primer tümör rezeksiyonu uygulanan grupta genel sağkalım 29,5 ay iken, yalnızca kemoterapi alan tümör rezeksiyonu uygulanmamış grupta 14,2 ay olarak gözlemlenmiştir ($P < 0,001$). Cerrahi uygulanan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 9,85 ay, cerrahi uygulanmayan grupta ise 7,06 ay olarak hesaplanmıştır ($P=0,001$)(71).

Çalışmamızda ise hastaların %82'si tanı anında senkron metastaz ile başvurmuş olup, %77,5'i primer tümör operasyonu, %11,7'si ise tanı anında metastazektomi operasyonu geçirmiştir. Primer tümör operasyonu uygulanan hastalarda sağkalım 34,7 ay iken, opere edilmeyen hastalarda bu süre 20,8 ay olarak tespit edilmiştir. Ancak, bu fark çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır. Ek olarak, primer tümörün çıkarılmasının, primer tümörün oluşturduğu metastazı inhibe eden faktörlerin veya bağışıklık yanıtlarının ortadan kaldırılması yoluyla metastazların büyümesini teşvik edebileceğine dair bir hipotez de bulunmaktadır (72). Literatürde, primer tümör rezeksiyonunun sağkalım üzerine olan etkisinin çoğunlukla retrospektif analizlerde anlamli bulunduğu, ancak randomize kontrollü çalışmaların sınırlı olduğu dikkate alındığında, bizim çalışmamızda anlamli bir fark saptanmamış olması bu tartışmalı alanın bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Kolorektal kanserin ilk tanısı sırasında hastaların %17 ile %18'inde senkron (eşzamanlı) metastaz saptanmaktadır (73) (74). Mevcut kılavuzlar, küratif rezeksiyon mümkünse ,kontrol edilemeyen ekstrahepatik metastazlar yoksa , kalan karaciğerin fonksiyonunun yeterli ise ve hastanın cerrahiye tolere edebilecek durumdaysa karaciğer metastazına rezeksiyon uygulanmasını önermektedir (2)(48). Metastatik, RAS negatif , birinci basamakta setuksimab tedavisi alan 758 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri açısından metastazektomi lehine , metastaz yerinden bağımsız , istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (75). Literatürde metastazektominin genel sağkalım üzerine olumlu etkisini gösteren farklı çalışmalar da mevcuttur (76,77). Ancak metastazektominin genel sağkalım üzerine etkisi açısından farklı sonuçlar gösteren çalışmalar da bulunmakta olup , 31,172 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında evre IV kolon kanseri hastalarında sadece primer tümör rezeksiyonu yapılan hastalar ile primer tümör rezeksiyonu ile birlikte metastazektomi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında, iki grup arasında mortalite açısından bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, medyan sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde metastazektomi uygulanmayan hastalar lehine bulunmuştur (70). Çalışmamıza katılan 111 hastanın 13'ü kemoterapi öncesinde metastazektomili olup, bu hastaların genel sağkalımı 33.9 ay iken, metastazektomi uygulanmayan hastalarinki 31.1 ay olarak saptanmıştır (P=0.578). Her ne kadar literatürde metastatik kolorektal kanserli hastalarda uygun vakalarda metastazektomi genellikle önerilse de, farklı hasta grupları ve çalışma tasarımlarına bağlı olarak sonuçlar arasında çelişkiler bulunabilmektedir. Metastazektominin kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası (konversiyon cerrahisi) olarak uygulanması gibi değişkenler sağkalım sonuçlarını etkileyebilmektedir ve literatürdeki ilgili çalışmalarda bu ayrımın net yapılmamış olması çalışmaların sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bu nedenle, metastazektomi kararı hasta bazında, klinik özellikler ve multidisipliner değerlendirme doğrultusunda verilmelidir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık görülen uzak metastaz bölgesi karaciğer olup, bunu akciğer takip etmiştir (54). Sağ taraf tümörü olan hastaların, sol taraf kolorektal kanserli hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu raporlanmıştır (78–81). Bu klinik özelliklerdeki farklılığın altında yatan nedenin, tümörlerin moleküler profillerindeki farklılıklar olduğu düşünülmektedir (82). Ishihara ve ark.

(2014), tümör lokalizasyonunun prognostik değerinin hasta alt grupları arasında farklılık gösterebileceğini bildirmiş; özellikle, sağ taraf tümörlerin palyatif rezeksiyon sonrası anlamlı derecede daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, ancak R0 rezeksiyon sonrası bu ilişkinin görülmediğini göstermiştir (80). Bu bulgular, radikal rezeksiyonun, tümör lokalizasyonundaki biyolojik farklılıklardan daha belirleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir. SEER kohort çalışmasının verileri geriye dönük olarak incelenerek 227,637 hasta dahil edilen bir çalışmada, sol kolon tümörlerinin, evreden bağımsız olarak sağ kolon tümörlerinden daha uzun hastalısız sağkalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir (83). Genel sağkalım üzerine yapılan 2475 hastanın verilerinin dahil edildiği başka bir çalışmada evre 1 , 2 ve 3 hastalarda sol kolon anlamlı uzun sağkalıma sahip tespit edilmesine rağmen , subgrup olarak evre 4 hastalar değerlendirildiğinde sol ve sağ kolon sağkalımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (84). Bizim çalışmamızda da sağ ve sol kolon genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu farklılık çalışmamızdaki genel hasta sayısının düşük olması ve çalışmamıza dahil edilen sağ kolon tümör sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Takip süresinin nispeten kısa olması da sağkalım farklarını saptamada kısıtlayıcı faktörler olabilir.

Metastatik kolon kanserli hastalarda RAS , BRAF mutasyonları ,MSI durumu prognozu etkileyen önemli genetik belirteçlerdir. Literatürdeki çalışmalar BRAF mutant , MSI ve RAS mutant hastaların genel sağkalımlarının , mutasyon olmayan hastalara göre daha kısa olduğunu göstermektedir (85–89). Çalışmamıza katılan hastaların %55 'i RAS mutant , %3.6 'sı BRAF mutant,%3.6'sı MSI olarak tespit edilmiştir. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlendirildiğinde bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. (P değeri sırası ile ; 0.71 ,0.79, 0.17) Çalışmamızda RAS mutasyonunun genel sağkalım üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması; hasta popülasyonunun özellikleri, örneklem büyüklüğünün sınırlılığı ve tedavi yanıtlarındaki heterojenlik gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir. Literatürde RAS mutasyonu sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilendirilse de, bazı retrospektif serilerde benzer şekilde sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (90) . Ayrıca, RAS negatif grubun moleküler açıdan homojen olmaması; örneğin, MSI yüksekliği, HER2 amplifikasyonu ve BRAF dışı gen füzyonları gibi değişkenleri içermesi, bu grupta sağkalım sürelerinin olumsuz etkilenmesine ve

dolayısıyla iki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına neden olmuş olabilir. Buna ek olarak, MSI pozitif ve BRAF mutant hasta sayılarının azlığı da, bu moleküler değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesini kısıtlamış olabilir.

Metastaz sayısının sağkalım üzerindeki etkisi, literatürde iyi tanımlanmış prognostik belirleyicilerden biridir. Literatürde metastaz bölge sayısının genellikle genel sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmış, çoklu metastatik tutulumun sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (91). Örneğin, 1115 mKRK hasta ile yapılan bir çalışmada tek metastatik bölgeye sahip hastaların medyan genel sağkalımı 21,2 ay iken, iki metastatik bölgesi olanlarda bu süre 16,7 aya, üç veya daha fazla bölge tutulumu olanlarda ise 13,1 aya kadar düşmektedir ($p < 0,001$) (92). Ancak, progresyonsuz sağkalım ile metastaz bölge sayısı arasındaki ilişkiye dair literatürdeki veriler sınırlıdır. Çalışmamızda, metastaz bölge sayısı ile genel sağkalım değerlendirildiğinde, tek bölge metastazı olan hastalarda genel sağkalım 34,7 ay, birden fazla bölgeye metastazı olan hastalarda ise 24,5 ay olarak bulunmuştur. Ancak, bu fark çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0,48$). Buna karşılık, metastaz bölge sayısının progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir ($P=0,01$). Bu bulgu, metastaz yaygınlığının hastalığın kontrol altında tutulma süresini doğrudan etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, literatürde az sayıda ele alınmış olan metastaz yaygınlığı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkiye katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın hasta sayısının azlığı, tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olması ile alt gruplardaki (örneğin sağ kolon tümörü ve BRAF mutant hastalar) hasta sayısının sınırlı olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayan önemli faktörlerdir.

6-SONUÇ

Çalışmamızda, metastatik kolorektal kanserin agresif doğasına rağmen, hastaların genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleri üzerinde belirli klinik ve tedaviye ilişkin faktörlerin anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle, iyi-orta derecede diferansiye tümöre sahip olmak, konversiyon cerrahisi uygulanması ve tanı anında Ca-19-9 düzeyinin normal olması, genel sağkalımı anlamlı şekilde artıran başlıca faktörler olarak belirlenmiştir. Progresyonsuz sağkalım açısından ise, tanı anında Ca-19-9 düzeyinin normal olması ve yalnızca bir metastaz bölgesinin bulunması, PFS'yi anlamlı şekilde uzatan etmenler olarak saptanmıştır.



7-KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74:229–63.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology.* 2023 Jan;34:10–32.
3. Türkiye Kanser İstatistikleri , 2020. 2020.
4. Chambers AC, Dixon SW, White P, Williams AC, Thomas MG, Messenger DE. Demographic trends in the incidence of young-onset colorectal cancer: a population-based study. *British Journal of Surgery.* 2020 Apr;107:595–605.
5. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut.* 2019 May;68:1820–6.
6. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi .* 2004;9(1).
7. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi Sancak B, Cumhur M. . 3rd ed. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2004.
8. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 4th ed. Vol. 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.
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. *Annals of Oncology.* 2016 Aug;27:1386–422.
10. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E. *Harrison's Internal Medicine.* 17th ed. Biberoglu K, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2003;
11. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkerai Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets.* 2020 Nov;22:998–1009.
12. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019.* Atlanta, GA, USA; 2017.
13. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Vol. 10, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2001. p. 725–31.
14. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. Vol. 11, *Nutrients.* MDPI AG; 2019.
15. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary inflammatory index and colorectal cancer risk—a meta-analysis. *Nutrients.* 2017 Sep;9.
16. Thrift AP, Gong J, Peters U, Chang-Claude J, Rudolph A, Slattery ML, et al. Mendelian randomization study of body mass index and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2015 Jul;24:1024–31.

17. Peeters PJHL, Bazelier MT, Leufkens HGM, De Vries F, De Bruin ML. The risk of colorectal cancer in patients with type 2 Diabetes: Associations with treatment stage and obesity. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38:495–502.
18. Yao C, Nash GF, Hickish T. Management of colorectal cancer and diabetes. Vol. 107, *Journal of the Royal Society of Medicine*. SAGE Publications Ltd; 2014. p. 103–9.
19. Vasen HFA. Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007. p. 113–26.
20. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services. Vol. 18, *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2005. p. 133–40.
21. Gandomani HS, Yousefi SM, Aghajani M, Mohammadian-Hafshejani A, Tarazoj AA, Pouyesh V, et al. Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomedical Research and Therapy*. 2017 Oct;4:1656.
22. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. Vol. 23, *Techniques in Coloproctology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019. p. 3–13.
23. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
24. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 690–704.
25. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. Vol. 69, *Molecular Aspects of Medicine*. Elsevier Ltd; 2019. p. 93–106.
26. Sánchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, Laborda-Illanes A, Ordóñez R, Medina JA, et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. Vol. 12, *Cancers*. MDPI AG; 2020.
27. Wieczorska K, Stolarek M, Stec R. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Where Are We? Where Are We Going? Vol. 19, *Clinical Colorectal Cancer*. Elsevier Inc.; 2020. p. 5–12.
28. Kasi A, Handa S, Bhatti S, Umar S, Bansal A, Sun W. Molecular Pathogenesis and Classification of Colorectal Carcinoma. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2020 Sep;16:97–106.
29. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. Vol. 35, *Chinese Journal of Cancer*. Landes Bioscience; 2016.
30. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. Vol. 27, *Advances in Anatomic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 20–6.
31. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Vol. 13, *Cancer Biology and Medicine*. Cancer Biology and Medicine; 2016. p. 120–35.
32. Saeed O, Lopez-Beltran A, Fisher KW, Scarpelli M, Montironi R, Cimadamore A, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: Pathogenesis, testing guidelines and treatment implications. *J Clin Pathol*. 2019 Feb;72:135–9.

33. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:1626–34.
34. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of ras mutations in cancer. Vol. 72, *Cancer Research*. 2012. p. 2457–67.
35. Grady WM, Markowitz SD. The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening. *Dig Dis Sci*. 2015 Mar;60:762–72.
36. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68:250–81.
37. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 1965–77.
38. <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-tarama/ulkemizde-kanser-tarama-programlari> [Internet]. Kanser Tarama Testleri.
39. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *New England Journal of Medicine*. 2012 Feb;366:687–96.
40. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald 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 Cancer J Clin*. 2017 Mar;67:93–9.
41. <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> [Internet]. Colorectal Cancer Survival Rates | Colorectal Cancer Prognosis.
42. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Nov;29:4401–9.
43. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 2015 Mar;121:830–5.
44. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Current Oncology*. 2021 Dec;28:5356–83.
45. Cotan HT, Emilescu RA, Iaciu CI, Orlov-Slavu CM, Olaru MC, Popa AM, et al. Prognostic and Predictive Determinants of Colorectal Cancer: A Comprehensive Review. Vol. 16, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
46. Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on Targeted Therapy and Immunotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. Vol. 13, *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
47. Chakrabarti S, Peterson CY, Sriram D, Mahipal A. Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions. Vol. 12, *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 808–32.

48. National Comprehensive Cancer Network. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer.
49. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020 Oct;31:1291–305.
50. Carles Pericay, Ana Fernández Montes, Vicente Alonso Orduña. Real-World Outcomes in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in Spain: The RWD-ACROSS Study. 2023.
51. Kuai L, Zhang Y, Luo Y, Li W, Li XD, Zhang HP, et al. Prognostic Nomogram for Liver Metastatic Colon Cancer Based on Histological Type, Tumor Differentiation, and Tumor Deposit: A TRIPOD Compliant Large-Scale Survival Study. *Front Oncol*. 2021;11:604882.
52. Wuxiao ZJ, Zhou HY, Wang KF, Chen XQ, Hao XB, Lu Y Da, et al. A prognostic model to predict survival in stage III colon cancer patients based on histological grade, preoperative carcinoembryonic antigen level and the neutrophil lymphocyte ratio. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16:747–51.
53. Sudo M, Furuya S, Shimizu H, Nakata Y, Iino H, Shiraishi K, et al. Long-term outcomes after surgical resection in patients with stage IV colorectal cancer: A retrospective study of 129 patients at a single institution. *World J Surg Oncol*. 2019 Mar;17.
54. Liu Z, Xu Y, Xu G, Baklaushev VP, Chekhonin VP, Peltzer K, et al. Nomogram for predicting overall survival in colorectal cancer with distant metastasis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec;21.
55. Wang J, Li S, Liu Y, Zhang C, Li H, Lai B. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med*. 2020 Jan;9:361–73.
56. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. Vol. 3, *Journal of Gastrointestinal Oncology*. Pioneer Bioscience Publishing; 2012. p. 153–73.
57. Ohira G, Endo S, Imanishi S, Tochigi T, Maruyama T, Hayano K, et al. Prognosis and predictive factors of conversion surgery for initially unresectable advanced colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2024 Dec;409.
58. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, de Groot JWB, Droogendijk H, Helgason HH, et al. First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2024 Nov;
59. Chrabaszcz S, Rajeev R, Witmer HDD, Dhiman A, Klooster B, Gamblin TC, et al. A Systematic Review of Conversion to Resectability in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Chemotherapy Trials. Vol. 45, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 366–72.
60. Takakura Y, Ikeda S, Imaoka Y, Urushihara T, Itamoto T. An elevated preoperative serum carbohydrate antigen 19-9 level is a significant predictor for peritoneal dissemination and poor survival in colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2015 May;17:417–25.
61. Thomsen M, Skovlund E, Sorbye H, Bolstad N, Nustad KJ, Glimelius B, et al. Prognostic role of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in metastatic colorectal cancer: A BRAF-mutant subset with high CA 19-9 level and poor outcome. *Br J Cancer*. 2018 Jun;118:1609–16.

62. Kawamura H, Honda M, Takano Y, Kinuta S, Kamiga T, Saji S, et al. Prognostic Role of Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 in Stage IV Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2022 Aug;42:3921–8.
63. Zhou W, Yang F, Peng J, Wang F, Lin Y, Jiang W, et al. High pretreatment serum CA19-9 level predicts a poor prognosis for patients with stage III colon cancer after curative resection and adjuvant chemotherapy. *J Cancer.* 2019;10:3810–8.
64. Fackche NT, Schmocker RK, Nudotor R, Kubi B, Cloyd JM, Grotz TE, et al. Preoperative CA 19-9 Predicts Disease Progression in Colorectal Peritoneal Metastases Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: An Analysis from the US HIPEC Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2024 May;31:3314–24.
65. Nie Y, Liu S, Ye H, Guo F, Jin X, Ye S. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 19–9 in overall survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology .* 2025 Dec;23.
66. Louis de Mestier, Gilles Manceau. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;
67. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: Immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14:766–70.
68. Michel P, Roque I, Di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Tenière P, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: Should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:434–7.
69. Xu J, Ma T, Ye Y, Pan Z, Lu D, Pan F, et al. Surgery on primary tumor shows survival benefit in selected stage IV colon cancer patients: A real-world study based on SEER database. *J Cancer.* 2020;11:3567–79.
70. Lemini R, Attwood K, Almeray T, Gunn J, Yeager TE, Elias AW, et al. Is metastasectomy a worthy option?-the role of surgery in metastatic colon cancer to liver and lungs. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Dec;10:1032–48.
71. Urvay S, Eren T, Civelek B, Kilickap S, Yetiysigit T, Ozaslan E. The role of primary tumor resection in patients with stage IV colorectal cancer with unresectable metastases. *Journal of BUON.* 2020 Apr;25:939–44.
72. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJM, Baum M, Gukas ID. The effects of surgery on tumor growth: A century of investigations. Vol. 19, *Annals of Oncology.* Oxford University Press; 2008. p. 1821–8.
73. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: A SEER based study. *Oncotarget.* 2015;6:38658–66.
74. Reboux N, Jooste V, Goungounga J, Robaszkievicz M, Nousbaum JB, Bouvier AM. Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases from Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022 Oct;5:E2236666.
75. Chen CC, Chang SC, Chang YY, Lin BW, Chen HH, Hsieh YY, et al. Survival benefit of metastasectomy in first-line cetuximab therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a nationwide registry. *Am J Cancer Res.* 2023;13:6333–45.

76. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. In: *Annals of Surgery*. 2004. p. 818–27.
77. <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S014702722030132X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS014702722030132X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F> [Internet]. Metastasectomy and BRAF mutation; an analysis of survival outcome in metastatic colorectal cancer RSS Download PDF.
78. Zheng C, Jiang F, Lin H, Li S. Clinical characteristics and prognosis of different primary tumor location in colorectal cancer: a population-based cohort study. *Clinical and Translational Oncology*. 2019 Nov;21:1524–31.
79. Suthanathan AE, Bhandari M, Platell C. Influence of primary site on metastatic distribution and survival in stage IV colorectal cancer. *ANZ J Surg*. 2018 May;88:445–9.
80. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, et al. Prognostic impact of tumor location in stage IV colon cancer: A propensity score analysis in a multicenter study. *International Journal of Surgery*. 2014;12:925–30.
81. Ahmed S, Pahwa P, Le D, Chalchal H, Chandra-Kanthan S, Iqbal N, et al. Primary Tumor Location and Survival in the General Population With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun;17:e201–6.
82. Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun;21:6470–8.
83. Ulanja MB, Asafo-Agyei KO, Neelam V, Beutler BD, Antwi-Amoabeng D, Governor SB, et al. Survival trends for left and right sided colon cancer using population-based SEER database: A forty-five-year analysis from 1975 to 2019. *Cancer Med*. 2024 Apr;13.
84. Asghari-Jafarabadi M, Wilkins S, Plazzer JP, Yap R, McMurrick PJ. Prognostic factors and survival disparities in right-sided versus left-sided colon cancer. *Sci Rep*. 2024 Dec;14.
85. Chibaudel B, André T, Tournigand C, Louvet C, Benetkiewicz M, Larsen AK, et al. Understanding the Prognostic Value of Primary Tumor Location and KRAS in Metastatic Colorectal Cancer: A Post Hoc Analysis of the OPTIMOX3 DREAM Phase III Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Sep;19:200-208.e1.
86. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011 Oct;117:4623–32.
87. Trunk A, Braithwaite M, Nevala-Plagemann C, Pappas L, Haaland B, Garrido-Laguna I. Real-World Outcomes of Patients With BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer Treated in the United States. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022 Feb;20:144–50.
88. Tang W, Liu Y, Ji M, Liu T, Chen Y, Zhuang A, et al. Association of RAS/BRAF Status and Prognosis of Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1002 Consecutive Cases. *Ann Surg Oncol*. 2022 Jun;29:3593–603.

89. Sutherland RL, Boyne DJ, Brenner DR, Cheung WY. The Impact of BRAF Mutation Status on Survival Outcomes and Treatment Patterns among Metastatic Colorectal Cancer Patients in Alberta, Canada. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec;15.
90. Sun DC, Shi Y, Wang YR, Lv Y, Yan H, Mao H, et al. KRAS mutation and primary tumor location do not affect efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy in stage IV colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2017 Dec;7.
91. Ge Y, Xiang R, Ren J, Song W, Lu W, Fu T. A Nomogram for Predicting Multiple Metastases in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Large Population-Based Study. *Front Oncol*. 2021 May;11.
92. Oh SC, Lee MA, Lee SC, Hong JH, Park YS, Byun JH, et al. The impact of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer: A Korean cancer study group co12-04 study. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2019 Jan;34:165–77.

