

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

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN ADJUVAN KEMOTERAPİSİNDE  
OKZALİPLATİN İÇEREN KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİK VE YAN  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. NESLİHAN DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. UĞUR COŞKUN**

**ANKARA 2010**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın destek ve ilgilerini gördüğüm, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Sindel başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tez çalışmalarımnda katkılarından ve desteğinden dolayı tez hocam Prof. Dr. Uğur Coşkun'a, çalışmamın istatistik incelemesinde emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Ramazan Yıldız'a, Dr. Nedim Turan, Dr. Bülent Çetin'e ve değerli asistan arkadaşlarıma;

Bugüne kadar her zaman sevgi ve sonsuz destekleri ile yanımda olan aileme en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Dr. Neslihan Doğan

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
1. ŞEKİLLER GRAFİKLER TABLOLAR.....	iii
2 SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
4. GENEL BİLGİLER .....	2
4.1. Epidemiyoloji.....	2
4.2. Etyoloji .....	3
4.3. Kolorektal Karsinogenez .....	7
4.4. Lokalizasyon .....	9
4.5. Klinik Özellikler .....	9
4.6. Erken Tanı ve Klinik Tarama Metodları.....	10
4.7. Histolojik Tipler .....	11
4.8. Histolojik Grade .....	12
4.9. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler.....	13
4.10. Tümör Yayılması ve Metastaz .....	14
4.11. Kolorektal Karsinomda Evre.....	15
4.12.Kolorektal Karsinomda Prognoz.....	18
4.13. Kolorektal Karsinomda Tanı .....	23
4.14. Kolorektal Karsinomda Tedavi .....	24
4.14.1. Kolon Kanserinde Adjuvan Tedavi.....	28
4.14.2. Rektum Kanserinde Tedavi.....	34
4.14.3. Sistemik Tedavide Güncel Yaklaşımlar .....	37
5. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	40
5.1. Takip Protokolü.....	41
5.2. İstatistiksel Analiz .....	41

<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>43</b>
<b>6.1. Hastalar ve Tedavi .....</b>	<b>43</b>
<b>6.2. Toplam Sağkalım Analizi .....</b>	<b>46</b>
<b>6.3. Hastalısız Sağkalım Analizi.....</b>	<b>47</b>
<b>6.4. Güvenlik .....</b>	<b>49</b>
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>55</b>
<b>9. ÖZET .....</b>	<b>56</b>
<b>10. SUMMARY.....</b>	<b>58</b>
<b>11. KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## 2. ŞEKİLLER GRAFİKLER TABLOLAR

Tablo 1: Kolorektal karsinomda evreleme .....	17
Şekil 1: TNM evreleme sisteminin sematik gösterimi .....	18
Tablo 2: Hasta karakteristikleri .....	43
Tablo 3: FOLFOX <sub>4</sub> kemoterapi Şeması .....	44
Tablo 4: FOLFOX <sub>6</sub> kemoterapi Şeması .....	44
Tablo 5: FLOX kemoterapi Şeması .....	45
Tablo 6: XELOX kemoterapi Şeması .....	45
Şekil 2: Tüm hastaların toplam sağkalım eğrisi (OS) .....	46
Şekil 3: Hastaların evrelerine göre sağkalım eğrisi (OS) .....	47
Şekil 4: Tüm hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi (DFS) .....	48
Şekil 5: Hastaların evrelerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi (DFS) .....	49

## **1. SİMGELER VE KISALTMALAR**

**KRK:** Kolorektal kanser

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**EGFR:** Epidermal büyüme faktörü reseptörü

**OD:** Otozomal dominant

**HNPCC:** Herediter nonpolipozis kolon kanser

**FAP:** Familyal adenomatöz polipozis

**APC:** Adenomatöz polipozis koli

**TCF4:** T-cell faktör 4

**K-RAS:** Kirsten sıçan sarkomu viral onkogeni

**TERT:** Telomerik reverse transkriptaz

**CEA:** Karsinoembriyonik antijen

**hCG:** Human koryonik gonadotropin

**PLAP:** Plasental alkalen fosfataz

**MAD:** Anne karşıtı DPP

**MADR:** MAD-ilişkili genler

**MSI:** Mikrosatellit instabilitesi

**UICC:** Union International Contre Cancer

**AJCC:** American Joint Commission on Cancer

**LV:** Lökovorin

**5-FU:** 5-fluorourasil

**NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

**IMRT:** Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi

**APR:** Abdominoperineal rezeksiyon

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK), Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık görülen kanserlerden biri olmasının yanında ABD'de kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir ve 2007'de tahminen 154000 yeni vakaya tanı konulmuş ve 52000 vakanın da ölümüne neden olmuştur.<sup>1</sup> KRK'in prognozu kötü olmasına rağmen son yıllarda bazı Avrupa ülkeleri ve ABD'de teşhis ve tedavideki gelişmelerin sonucunda sağkalımda iyileşmeler rapor edilmiştir.<sup>2-7</sup> KRK'lerin seyrinde önemli olan parametreler; hastalığın biyolojisi, konağın yanıtı, tanı yöntemlerinin doğruluğu, tedavinin etkinliği, hastanın klinik performansı ve dayanıklılığıdır.<sup>8</sup> Fakat, sağkalımın ana prognostik belirleyicileri tanı ve tedavide sağlanan gelişmelerdir.<sup>9</sup> ABD'de sağkalım oranlarının iyi olmasının nedeni tarama programları sonucunda hastalığın erkenden tanınmasındaki başarı ve bu başarının prognoza yansımaları ile açıklanabilmektedir.<sup>10,11</sup>

Türkiye'de tarama testlerinin henüz rutin programa girmemiş olmasından dolayı erken tanı oranları daha düşük seviyelerdedir. Ülkemizde hastaların genellikle ileri evrelerde tanı alması nedeniyle sağkalım oranının artırılması için geriye sadece iyi tedavi seçeneği kalmaktadır. Bu nedenle sürekli yenilenen tedavi protokolleri arasında uygun olan seçeneği bulmak için bilgilerimizi sürekli güncellemek gerekmektedir.

Çalışmamızda hastanemizde takip edilen nüks açısından yüksek riskli KRK'li hastaların tedavisinde kullanılan okzaliptin bazlı kemoterapilerin tedavi sonuçlarının, sağkalım oranlarının ve yan etki profilinin analizi amaçlanmıştır.

#### **4. GENEL BİLGİLER**

KRK; büyük, ulusal sağlık problemlerinden birini temsil etmektedir ve dünya genelinde her yıl bir milyondan fazla yeni vakaya tanı konmaktadır ve bunların yaklaşık olarak yarım milyonu ölümlle sonuçlanmaktadır<sup>11</sup> KRK, ABD’de kanser ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir ve 2007’de tahminen 154000 yeni vakaya tanı konulmuş ve 52000 vakanın da ölümüne neden olmuştur<sup>1</sup>

Kolon ve rektum kanserlerinin adjuvan tedavisi ve metastatik kanser tedavisinde birçok önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu ilerlemelerden bazıları daha etkili kemoterapi kombinasyonlarının geliştirilmiş olması ve moleküler olarak hedeflenmiş antikörlerin tedaviye girmiş olması sayılabilir. Bu antikörler, anjiogenez düzenleyicileri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve tümör hücrelerinin büyümesinde rol alan epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilmiş olup, bu antikörlerin sitotoksik kemoterapinin etkinliğini artırdıkları gösterilmiştir. Lokalize rektum kanseri tedavisinde, kemoterapi ve radyoterapinin cerrahi ile kombinasyonu, tümör kontrolünü, sfinkter korunmasını iyileştiren ve tedavi ile ilişkili toksisitenin azalmasına yol açan yeni adjuvan tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasını sağlamıştır.

##### **4.1.Epidemioloji**

KRK; dördüncü en sık görülen kanser türü olup, ABD’nde, kanser ile ilişkili mortalite açısından, akciğer kanserinin ardından ikinci sırada gelir. 2004’te ABD’de 105.000 yeni kolon kanseri ve 41000 yeni rektum kanseri tanısı konmuştur. Bütün kanserlerin yaklaşık %9’unu oluşturur.<sup>1</sup> Hayat boyunca KRK gelişme riski yaklaşık % 6’dır ve bu oran erkeklerde

kadınlardan daha yüksektir. Ortalama görülme yaşı 62'dir. Gelişme riski 40 yaşından sonra erkek ve kadınlar için artmaktadır.<sup>12</sup> KRK, geniş bir coğrafik alanda gözlenir. En sık Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Avustralya gibi endüstriyel ülkelerde görülür. Ayrıca, ülke içinde de görülme sıklığı açısından farklı bölgeler mevcuttur. Örneğin; ABD'nde, endüstriyel kuzeydoğuda oran en fazla iken, kırsal güneydoğuda en azdır. Japonya, Polanya gibi düşük riskli bölgelerden ABD, Avustralya gibi yüksek riskli bölgelere göç edenlerde kolon kanser oranları hızlı bir artış göstermektedir. KRK, gelişmişlik ve batılılaşmanın artışıyla çoğalmaktadır. ABD gibi yüksek riskli ülkelerde beyaz ve siyah ırk oranları benzer olmakla beraber Afrika kökenliler, İspanyol ve Hint kökenlilerde hızla artmaktadır.<sup>13</sup> KRK'de sağkalım süreleri, son on yıllar içinde, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve etkili adjuvan tedavi rejimlerinin geliştirilmesine bağlı olarak, giderek artmıştır.

## 4.2.Etyoloji

KRK'ler genellikle displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir.<sup>14</sup> Sağ kolon yerleşimli olanlar, KRK'in büyük kısmını oluşturmakta ve düşük riskli toplumlarda, yüksek riskli toplumlardan daha sık görülmektedir. Neoplastik gelişimde çevresel ve genetik etkiler değişik noktalarda faaliyet gösterirler. İyi tanımlanmış birkaç kolon kanseri sendromu, genetik eğilimin kolon kanseri patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir.<sup>13</sup>

### 1- Genetik faktörler

Hereditör nonpolipozis kolon kanseri sendromları (HNPCC): Ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. Otozomal dominant (OD) kalıtım gösterir. Her yıl tanı konan

KRK vakalarının %10'undan sorumludur. HNPCC iki sendromdan (Lynch I ve Lynch II) oluşur. Lynch I sendromu; erken başlangıçlı, başlıca sağ tarafta ve sıklıkla birden çok lokalizasyonda kolon kanserinin görüldüğü tiptir. Lynch II sendromu; Lynch I sendromuna benzer ve ek olarak endometriyum, meme, over, mide kanserleri gibi, kolon dışı kanserlere, eğilim gösterir.<sup>12,13</sup>

Muir- Torre sendromu: OD'tır. Kolon kanseri erken yaşta gelişir. Sporadik kolon kanserinden daha iyi prognozu vardır. Beraberinde deri lezyonu ve iç organ kanserleri vardır.<sup>13</sup>

Ailesel polipozis koli (FAP): OD kalıtım gösterir. APC (adenomatöz polipozis koli) geninde mutasyon vardır. Sorumlu APC geni 5q21'de lokalizedir. Genellikle hayatın ikinci on yılında görülür. FAP demek için en az 100 polip olmalıdır. Tedavi edilmeden bırakılırsa hemen daima kalın barsakda bir veya daha fazla karsinom gelişir. Çoğu karsinom üçüncü dekatta başlayacağından profilaktik kolektomi en geç 20- 25 yaşlarında yapılmalıdır.<sup>15</sup>

Gardner sendromu: OD geçişlidir. Kalın barsakda adenomatöz polipler, kafatası ve mandibulada osteomlar, deride keratinöz kistler, yumuşak doku neoplazilerinin görüldüğü ailesel bir durumdur. Kalın barsak karsinomu gelişim potansiyeli yüksektir.<sup>15</sup>

Turcot sendromu: OD geçişlidir. Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte glioblastom tipi beyin tümörleri vardır.<sup>15,16</sup>

Peutz-Jeghers sendromu: OD kalıtım gösterir. LKB1 gen mutasyonu mevcuttur. Ağır derecede atipi gösteren adenomatöz poliplerin bazılarında KRK gelişebilir. Pankreas, meme, akciğer, over ve uterus kanser gelişim riski artmıştır.<sup>15,16</sup>

Cowden sendromu: Mukokutanöz lezyonlar (fasyal trisilemmoma, akral keratoz ve oral mukozal papillom), kolorektal polipler ve değişik bölgelerde artmış malignite riski ile karakterize OD bir hastalıktır. 10. kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır.<sup>15,16</sup>

## 2- Adenomlar

Benign glandüler neoplaziler olup kolon kanseri gelişiminin habercisi olabilirler. Tek veya birden fazla görülebilir. Birden fazla olduklarında genetik bir sendrom ile ilişkili olabilirler. Adenomlar erkeklerde kadınlardan daha sık oluşur. Adenom insidansı 60-70 yaşlarında pik yapar. Sol kolon adenomları genç hastalarda sık görülürken, sağ kolonda lokalize olanlar 65 yaş üstünde daha sıktır.<sup>13</sup> Adenomlar yapılarına göre tubüler, villöz veya tubülovillöz olarak ayrılır. En sık tubüler adenom görülürken , en az oranda da villöz adenom görülür.<sup>15,16</sup> Adenomlarda malignite riski boyut, histolojik yapı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır.

## 3- Diyete bağlı faktörler

Yüksek yağ oranlı diyetlerde kolon kanseri riski artmıştır. Hayvansal protein içeren kırmızı et tüketimi kolon kanserinde bağımsız faktör olarak görülmektedir. Düşük oranlı yağ içeren balık, kümes hayvanları gibi ürünlerin tüketimi tavsiye edilmektedir.<sup>12,13,15</sup> Lifli, yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler antioksidan vitamin kaynağı olup kanser oluşumunu engellemektedir.<sup>13,15</sup> C vitamini, tokoferol ve selenyum barsak epitelini kuvvetli mutajen olan fekapentanlardan ve diğer karsinojenik (oksidatif) tahribatdan korur. C vitamini nitritlerin nitrosamine ve nitratlara dönüşümüne engel olan bir antioksidandır. E ve C vitaminleri polipektomi sonrası rektal adenomun tekrar etme sayısını azaltırlar. Sarımsak kolon kanseri riskini, detoksifiye enzim içermesi, tümör çoğalmasına engel olması veya antibakteriyel aktivitesi ile güçlü olarak tersine çevirir. Alkol alımı anormal DNA metilasyonundan dolayı kolon kanseri ve adenom görülme riskini arttırır. Yeşil çay ve kahve, kolon kanseri gelişimine karşı koruyucu olabilir. Özellikle günde sekiz fincandan fazla kahve içilmesinin faydalı olacağı iddia edilmektedir.<sup>13,18</sup>

#### 4- Obezite

Özellikle abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolon kanseri riskini ve kanserden ölümleri arttırmaktadır.<sup>13,18</sup> Fazla kilolu ve fiziksel olarak inaktif erkeklerde kolon kanseri gelişimi riski yüksektir.<sup>13,14</sup>

#### 5- Sigara içimi

Tütün kullanımı rektal kanser ve adenom insidansını önemli ölçüde arttırmaktadır. İlk kullanım yaşının erken olması ve yıllık paket sayısı kanser riskini artırır.<sup>13</sup>

#### 6- Divertikulozis ile ilişkisi

Divertiküler hastalığı olanlarda sol kolon neoplazilerinde artmış bir insidans vardır. Batı toplumlarında divertikül ve adenom birlikteliği beklenirken, Asya toplumlarında az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.<sup>13</sup>

#### 7- İdiyopatik inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkisi

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında KRK gelişme riski artmaktadır.<sup>13</sup> Kanser gelişimi hastalığın süresi ve tutulan bölgenin genişliği ile de ilgilidir.<sup>13,15</sup>

#### 8- Radyasyon

KRK'in çok az bir kısmında radyasyon etyolojik bir rol oynar. Servikal, uterus veya prostat karsinomlarının tedavisi için radyoterapi alan hastalarda rektal kanserin daha sık geliştiği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

## 9- Şistozomiyazis

Şistozoma japonikum ile enfekte Çinli hastalarda kolorektal neoplazi insidansı artmıştır.<sup>13</sup>

## 10- Diğer faktörler

Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda kolon kanseri insidansı 500 kat artar. Peptik ülser için cerrahi tedavi geçiren hastalarda KRK gelişme riski artmıştır. Pernisiyöz anemi, diyabet, çöliak hastalığı, AIDS hastalarında kolorektal adenokarsinom riski artıyor olabilir.<sup>13</sup>

### 4.3.Kolorektal Karsinogenez

Kalın barsağın ailesel birkaç tipi bu tümörlerde bazı genetik değişikliklerin belirlenmesine yol açmıştır. Bu, sporadik kolon kanserlerinde de genlerde somatik mutasyon olduğunu göstermiştir. Bu genlerin en önemlileri APC, mismatch tamir genleri, p53, k-RAS, MAD (mother against DPP), MADR (MAD-related genes) ve DCC'dir.<sup>13,15</sup> MSI (mikrosatellit instabilitesi) ile birlikte olan tümörler müsinöz ya da az diferansiye olmaya eğilimlidir. MSI durumunun tesbiti tümör evre ve gradenin histopatolojik değerlendirilmesi için fayda sağlayabilir.<sup>25</sup> KRK'ın % 60-80'inde APC geninin kaybı vardır. APC, normal hücrelerde β-kateninin azalmasına sebep olan hücre içi bir protein kompleksinin parçasıdır. β-katenin, farklılaşmış hücrelerde hücre iskeletinin aktin flamanlarına E-kadherin epitelyal adezyon molekülünü bağlar. Azalma, hücre içi β-kateninin miktarını düzenler ve sabit halde tutar. İnsan neoplazilerinde APC fonksiyon mutasyonlarının kaybı ile bir patolojik inhibisyon ortaya çıkar. Sonuçta hücre içi β-katenin birikir ve çekirdeğe translokasyon oluşur. Nükleer β-katenin TCF4 gibi diğer nükleer faktörlere bağlanır ve transkripsiyonel aktivasyon için çok etkili bir kompleks oluşur. TCF4/β-katenin transkripsiyonel aktivitesinin hedefindeki ilk genlerden birisi siklin D1'dir. Siklin D1, E2F'den retinoblastom gen ürününün ayrılmasını

katalizleyen bir kinazı aktif hale getirir. Sonuçta hücre siklüsünün G1-S geçisi için aktive genlerden oluşan nükleer kompleksi meydana gelir ve proliferasyon oluşamaz. Bu bilgiler eşliğinde  $\beta$ -kateninin KRK proliferasyonu için bir faktör ve bir onkogen olduğu varsayılmıştır.<sup>19</sup> K-RAS geni kolon kanseri ve adenomlarda en sık gözlenen aktive onkogendir. Bu gen hücre içi sinyal transdüksiyonunda rol oynar ve 1 cm den küçük adenomların %10'undan daha azında, 1 cm'den büyük adenomların yaklaşık %50'sinde, karsinomların yaklaşık % 50'sinde mutasyona uğramış haldedir. Ras GTP çeşitli hücre hedeflerini harekete geçirir, sonuçta hücre döngüsü ilerlemesi, hücre iskeleti organizasyonu değişiklikleri, hücre adezyonu ve çoğalması meydana gelir.<sup>13,31</sup> Bu genin ekspresyonununun kanser oluşumunda etkili olduğu söylenmektedir.<sup>13,15,16</sup> SMAD2 ve SMAD4 18q21'de bulunurlar ve TGF-B sinyali içerirler. SMAD4'ün yokluğu gastrointestinal tümör oluşumunu arttırmaktadır. Kolon kanserlerinin %70-80'inde 17p kromozomunda kayıp bulunmuştur. Bu kromozomal delesyon p53 genini etkiler. p53 geni hücre siklüsünün düzenlenmesinde kritik rol oynar. Apoptozis bcl-2/Bax yolu üzerinden düzenler. Telomeraz, kromozom sabitleşmesinde rol oynar. Katalitik bir alt unite gibi davranan telomerik reverse transkriptaz (TERT) ile bir ribonükleoprotein kompleksi yapısındadır. Telomeraz aktivitesi telomere sabitlenmesini sağlar ve hücrelerin ölümsüzlüğü için gereklidir. Çoğu adenomda telomeraz aktivitesi yokken KRK'u da içeren kanserlerin büyük çoğunluğunda telomeraz aktivitesi artmıştır. HNPCC sendromunda ve sporadik vakaların %10-15'inde DNA yanlış yapım tamir geninde genetik lezyon vardır. Kolon kanserlerinin yine büyük bir kısmında Von Hippel Lindau gen delesyonu bulunmuştur.<sup>16</sup>

Yukarıda sayılan tüm bu belirleyiciler tek başlarına prognoz hakkında fikir verebilirken, hiçbiri mikroskobik grade ile yakından ilişkili değildir.<sup>15</sup>

#### 4.4. Lokalizasyon

Karsinomların %50'si rektosigmoid bölgededir. Ancak bu özellik azalıyor gibi görünmekte ve giderek proksimale doğru kaymaktadır.<sup>13,15</sup> Düşük riskli ülkelerde KRK çekum ve çıkan kolonda, sol kolondan daha sık oluşurken; yüksek riskli ülkelerde rektosigmoid bölgede görülme oranı daha fazladır.<sup>12,13</sup> Sağ kolon karsinomları özellikle kadınlarda yaş ile beraber artmaktadır. Sağ kolon kanserleri, kolon malignitelerinin %33-63,4'ünü oluşturur. 70 yaşından sonra erkek ve kadınlarda baskın olarak proksimal kolon kanserleri görülmektedir.<sup>13</sup> Birden fazla odaklı karsinom vakaların %3-6'sında bulunur.<sup>15</sup>

#### 4.5. Klinik Özellikler

Klinik, tümörün sağ veya sol kolon yerleşimine ve lezyonun erken veya ilerlemiş olup olmamasına göre değişir. Başlangıç semptomları genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. Kilo kaybı ve iştahsızlık sıklıkla oluşur. Çekum ve çıkan kolon kanserleri sıklıkla yassı veya polipoid olduğundan ve sağ kolonda feçes yumuşak olduğundan dolayı sağ kolon kanserleri, melena ve tıkanıklık oluşturmazlar. Sıklıkla klinik olarak sessiz kalır. Diğer taraftan rektosigmoid kanserler intestinal lümeni tıkar veya kanamaya sebep olurlar. Yaşlı hastalar (>80 yaş) gençlere göre erken dönem hastalığa sahiptir.<sup>13,14</sup> KKK'lı hastaların %22-58'inde barsak alışkanlıklarında değişiklik söz konusudur. Bu özellikle sol kolon yerleşimli karsinomlarda belirgindir. Değişiklikler; ishal, tenesmus ve kabızlık şeklinde olabilir. Rektal kanama hastaların yaklaşık %50'sinde başlangıç semptomudur.<sup>13</sup> Kanama gözle görülmeyebilir ve sadece demir eksikliği anemisi ile farkedilebilir.<sup>13,15</sup> Belirgin hematokezya bazen gelişebilir. Rektal kanama %70 sol kolon lezyonlarında, %25'den az olarak da sağ kolon tümörlerinde gözlenir. Özellikle yaşlı kişilerde malignite dışlanmadan rektal fissür ve hemoroid düşünülmemelidir.<sup>13</sup> Yaklaşık %50 hastada abdominal ağrı şikayeti olabilir.

Özellikle tümör serozayı invaze ettiğinde ortaya çıkar. İlioçekal valvdeki karsinomların % 25 i apendiks lümenini tıkararak apendisite sebep olabilirler.<sup>13,15</sup> Anemi sıklıkla sağ kolon kanserlerinde oluşur.<sup>9</sup> %20 hastada kolon iskemisi görülmektedir. İskemik alan tümörün proksimalinde bulunur. Tümör barsak duvarını invaze ettiğinde kolon-kolon fistül meydana gelebilir. Nadiren sigmoid kolon kanseri akut barsak tıkanıklığı veya peritonit ile beraber akut perforasyona sebep olabilir.<sup>13</sup>

#### **4.6. Erken Tanı ve Klinik Tarama Metodları**

Son yapılan çalışmalar uygun tarama ve tedavi ile KKK'ini ve bu maligniteden ölüm oranlarının azalabileceğini göstermiştir. Adenomatöz poliplerin bulunması ve çıkarılması kolorektal adenokarsinom gelişimini önleyebilir. Polip ve erken evre kanserler genelde asemptomatiktir.<sup>12,13,15</sup> 50 yaşından itibaren çoğu kişi KKK açısından ortalama risk taşıdığından malignite ve polip açısından düzenli olarak taranmalıdır. Tavsiye edilen tarama yöntemleri şöyledir:

- 1- Senede bir defa gaitada gizli kan (GGK) testi
- 2- Her beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi
- 3- Senede bir GGK testi ve her beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi.
- 4- Her 5- 10 yılda bir çift kontrastlı baryum enema.
- 5- Her 10 yılda bir kolonoskopi.<sup>20</sup>

GGK testi spesifik olmayıp birçok küçük kanser ve prekanseröz lezyonu bulmada yetersizdir. Bazı uzmanlar senede bir bu teste 5 yılda bir fleksibil sigmoidoskopinin eşlik etmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Fleksibil sigmoidoskopi ile adenomatöz polip saptandığında kolonoskopi ile tüm barsak taranmalıdır. Çift kontrastlı baryumlu grafiler; 1 cm'den küçük polipleri %50-80, 1 cm'den büyük polipleri %70-90 ve evre I ve II

adenokarsinomları %50-80 oranında tespit etmektedir. Birinci derece akrabalarında KRK veya adenomatöz polip hikayesi olanlarda tarama 40 yaşında veya akrabanın tanı aldığı yaştan 10 yıl önce başlamalıdır. Bu vakalarda kolonoskopi ile tüm kolonun değerlendirilmesi gerekmektedir. HNPCC'de tarama 21 yaşında başlamalıdır. Bir veya üç yılda bir kolonoskopi, genetik danışma ve genetik testlerin uygulanması söz konusudur. FAP'da tarama pubertede başlamalı; her 1-2 yılda bir fleksibil sigmoidoskopi veya kolonoskopi, genetik danışma, genetik test yapılması uygundur.<sup>20</sup> İnflamatuvar barsak hastalıklarında özellikle ülseratif kolitte KRK riski artmıştır.<sup>13,15,20</sup> Crohn hastalığında da risk artmakla beraber iyi bir şekilde tanımlanmamıştır. Ülseratif kolitte pankolit tanısından 7-8 yıl sonra, sol taraf kolitin tanısından 12-15 yıl sonra tarama başlamalıdır. Bu hastalarda her 1-2 yılda bir displazi için kolonoskopi ile biyopsi alınmalıdır.<sup>20</sup>

#### 4.7. Histolojik Tipler

Adenokarsinom: Kalın barsak tümörlerinin %95'i klasik adenokarsinomdur.<sup>13,15</sup> Bunlar değişik derecede müsin salgılayan iyi, orta ve az derece diferansiye adenokarsinomdur.<sup>15</sup>

Müsinöz karsinom: KRK'nın %10-15'ini ve rektal kanserlerin %33'ünü oluşturur. Müsinöz karsinom en sık rektumda (%61,5) ve sigmoid kolonda (%15,3) gözlenir.<sup>13</sup> Prognoz klasik adenokarsinomdan daha kötüdür.<sup>13,15</sup>

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Genelde genç hastaları tutar.<sup>13,15</sup> KRK'in yaklaşık %1,1'ini oluşturur. Taşlı yüzük hücreli karsinomu olan hastalar, klasik adenokarsinoma göre tanı anında daha yaygın hastalık oluştururlar. Müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomun normal popülasyona göre uzun dönemde ülseratif kolitli hastalarda gelişme riski daha yüksektir. Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilmeden önce mide veya meme kanserinin kolorektal metastazı olup olmadığı araştırılmalıdır<sup>18</sup>.

Bazaloid (kloakojenik) karsinom: Çok nadirdir.<sup>13,15</sup> Bazaloid tümörler paratiroid hormon veya adrenokortikotropik hormon üretebilirler.<sup>13</sup>

Berrak hücreli karsinom: Adenokarsinomun minör çeşitidir. CEA güçlü bir şekilde eksprese olur. Bu metastatik renal karsinom ayrımında önemlidir.<sup>15</sup>

Hepatoid adenokarsinom: Hepatoselüler karsinomdan ayrılamaz.<sup>15</sup>

Medüller adenokarsinom: Genelde kadınlarda, çekum ve sağ kolon yerleşimlidir. Nadir görülür<sup>15</sup>.

Anaplastik (iğsi ve dev hücreli, sarkomatoid) karsinom: Çok saldırgandır.<sup>15</sup>

KRK'da skuamöz diferansiyasyon: Çekum neoplazilerinde daha sıktır ama kalın barsağın diğer bölgelerinde de görülebilir. Çoğu kez skuamöz bileşen glandüler elemanlar ile beraberdir (adenoskuamöz karsinom).<sup>13,15</sup>

KRK'da trofoblastik diferansiyasyon: Kolorektal adenokarsinomda fokal olarak görülebilir. Tümör hücrelerinde hCG immünohistokimyasal olarak gösterilebilir.<sup>15</sup>

Kolorektal nöroendokrin tümörler: - İyi diferansiye endokrin tümör

- Malignite potansiyeli belirsiz nöroendokrin tümör

- İyi diferansiye nöroendokrin karsinom

- Az diferansiye nöroendokrin karsinom

- Karsinoid form<sup>22</sup>

#### **4.8. Histolojik Grade**

Adenokarsinomlar bez yapıların varlığı temel alınarak derecelendirilir.<sup>13,15,21</sup> Histolojik grade prognostik değer olarak da kullanılır.<sup>13</sup>

İyi diferansiye tümörler (Grade I): Tümörün %75'inden fazlası bez benzeri yapı içerir.<sup>12,13</sup>

Orta derece diferansiye (Grade II): Tümörde bez benzeri yapı % 25-75 oranındadır. <sup>12,13</sup>

Kötü diferansiye tümörler (Grade III): Bez benzeri yapı % 25'den azdır. <sup>12,13</sup>

Müsinöz adenokarsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar genellikle grade III'tür. <sup>13</sup>

#### **4.9. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikler**

Histokimyasal olarak KRK'nın büyük çoğunluğu müsin için pozitif boyanır. İmmünohistokimyasal olarak kalın barsağın adenokarsinomu MUC1 ve MUC3 eksprese eder. <sup>15</sup> Kolorektal adenokarsinomlar keratin için pozitif boyanırlar. CK20 pozitif, CK7 negatiftir. Bu özellikler akciğer, over gibi organların adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında önemlidir. Kötü diferansiye karsinomlarda anormal boyanma paterni görülebilir. <sup>15</sup> CEA immünreaktivitesi kuraldır. Serum seviyesi ile immünohistolojik reaktivite arasında iyi uyum varken evre ve diferansiyasyon derecesi arasında uyum yoktur. <sup>15</sup> Operasyon öncesi serum CEA ve CA 242 yüksekliği kötü prognozu gösterir. <sup>23</sup> İntestinal epitel hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunda rol oynayan CDX2, immünohistokimyasal olarak KRK'ların büyük çoğunluğunda mevcuttur. <sup>15</sup> Tümör bağlantılı glikoprotein (TAG-72), monoklonal antikor olarak tanınır, invaziv KRK'da % 100 bulunur. Ayrıca normal mukoza, hiperplastik polip ve adenomatöz poliplerde de mevcuttur. <sup>13,15</sup> Tümör ile ilişkili antijenlerden büyük dış antijen (LEA), tümör dokusunda ve KRK'lu vakaların serumunda bulunur. <sup>15</sup> Kalın barsak karsinomları kan grubu izoantijenlerini kaybetmiştir ve HLA B ve C ekspresyonu özellikle kötü diferansiye karsinomlarda görülür. <sup>15</sup> Villin hücre iskeleti proteindir. Mikrovillüslerin fırçası kenarlarının aksiyal mikroflaman bantlarıyla birlikte bulunur. KRK'lar diferansiyasyonuna bağlı olmaksızın villin eksprese eder. <sup>15</sup> Serum villin seviyesi, klinik seyir ve KRK'in tekrarının takibinde özellikle faydalıdır. Seviye cerrahi sonrası düşer, tam iyileşme döneminde aşağı seviyede kalır. Hastalığın tekrarında, özellikle karaciğer metastazlı vakalarda

önemli ölçüde serum seviyesi artar.<sup>24</sup> Kalretinin, KRK'ın çok az miktarında eksprese olur. Mezotelyoma ile ayırıcı tanıda bu immün belirleyici akla gelmelidir.<sup>15</sup> Kalretinin ekspresyonu ile tümör diferansiasyonu arasında bir uyum vardır. Çoğu az diferansiye kolorektal adenokarsinomda kalretinin eksprese olurken iyi diferansiye tümörlerde sınırlı pozitifdir. Ekspresyonun derecesi, bölgesel lenf nodu metastazı ve diğer organ metastazı sayısındaki artış ile orantılıdır.<sup>24</sup> KRK'un büyük oranı, özellikle müsinöz ve kötü diferansiye tümörler, hCG ile pozitif boyanır. PLAP (plasental alkalın fosfataz) bütün KRK'ların % 10'unda bulunur. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatiftir.<sup>15</sup>

#### **4.10. Tümör Yayılması ve Metastaz**

Kolonik adenokarsinomlar yavaş büyüyen tümörlerdir. Karsinomun 6 cm'ye ulaşması için tahmini süre 6- 8 yıldır. İnvazyon ve metastaz birden fazla adımda gerçekleşir. Bu adımların çoğu iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bunlardan birisi tümör içerisinde yeni kan damarlarının (anjyogenezis) oluşmasıdır. Artmış vaskülarizasyon tümör hücrelerini başka alanlara taşır. İnvazyon ve metastazda tümör hücreleri diğer hücrelere ve/veya matriks proteinlerine tutunur ki bu esnada adhezyon molekülleri kilit rol oynar. Metastatik hücreler diğer alana ulaşır da kolonize olduğunda büyüme faktörleri ile büyümeye başlar.<sup>13</sup> Kolorektal adenokarsinomlar; perinöral, lenfatik, venöz invazyon, direk ekstansiyon ile bitişik yapılarla, ekilme ile periton ve serozal membranlara, implantasyon ile cerrahi yaralara ve anastomoz alanlarına yayılırlar.<sup>13,15,16</sup> Tümör geliştiğinde birkaç yönde büyümeye devam eder. Bu lümeneye, kolon duvarına doğrudur. Kasa penetrasyon, bitişik organ ve dokulara direk yayılım ile sonuçlanır.<sup>13</sup>

Tümör yanlara doğru lenfatiklerle yayılabilir. Lenfatik invazyon oranı evre ve grade ile ilişkilidir. Lenfatik invazyon rektosigmoid yerleşimli olanlardan daha çok kolonun diğer

alanlarına yerleşenlerde gözlenir. Kolon kanserleri sıklıkla bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. Düşük gradeli tümörler lenf nodlarına %30, yüksek gradeli tümörler ise %81 oranında metastaz yapar.<sup>13</sup>

KRK en sık bölgesel lenf nodlarına, karaciğere ve akciğere metastaz yapar.<sup>15</sup> Metastaz; tümör boyutu, lokalizasyonu ve bölgesel lenf nodu tutulumu ile ilgilidir.<sup>13,15,16</sup>

#### **4.11. Kolorektal Karsinomda Evre**

KRK için çok sayıda evre şeması geliştirilmiştir. Bunlar genelde barsak duvarına invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu olup olmamasına bağlıdır.<sup>13,15</sup> Dukes bir önceki Lockhart and Mummery sınıflandırmasını bir şekle sokarak, 1932’de kendi ismini verdiği bir evreleme sistemi geliştirmiştir. Buna göre:

-Dukes evre A; tümör barsak duvarında (submukoza veya muskularis propria), seroza invazyonu yoktur.

-Dukes evre B; tümör muskularis propriadan serozaya invaze olmuştur.

-Dukes evre C; tümör bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır.

Bir diğer evreleme sistemi ise Astler- Coller sınıflandırmasıdır. Buna göre :

-Evre A: Tümör mukozaya sınırlıdır.

-Evre B1: Tümör muskularis propriayı invaze eder fakat onun tamamını tutmaz.

-Evre B2: Tümör muskularis propria boyunca invazedir.

-Evre C1: Evre B1’in özellikleri ile beraber lenf nodlarının tutulması.

-Evre C2: Evre B2’nin özellikleri ile lenf nodlarının tutulması.

-Evre D: Yaygın metastaz<sup>13,15</sup>

1954'de Denoix TNM sistemini uygulamıştır. Bu sistem UICC (Union International Contre Cancer) ve AJCC (American Joint Commission on Cancer) tarafından uyarlanmıştır. (Tablo1)<sup>13,15</sup> (Şekil 1)<sup>140</sup>

Orijinal Dukes Evrelendirme Sistemi'ne ek olarak, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin TNM sınıflama sistemi, bugün için kolon ve rektum kanserli hastalarda en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir.<sup>27</sup> Bu sistemin önemli unsurları arasında primer tümörün (T) barsak duvarına olan invazyon derinliği ve bölgesel lenf nodu (N) tutulumunun yaygınlığı yer alır. Evre III kolon kanseri için TNM gruplamaları yakın bir zamanda, 1987'den 1993'e kadar olan dönemde Evre III kanser tanısı almış 50.000'den fazla hastanın verilerinin yer aldığı Ulusal Kanser Veri Tabanı baz alınarak yapılan analize göre modifiye edilmiştir.<sup>28</sup> Hastalığın lokal yaygınlık derecesi temel alınarak evre III kolon kanseri için üç farklı alt kategori tanımlanmıştır: Evre IIIA (T1/2, N1), evre IIIB (T3/4, N1) ve evre IIIC (herhangi bir T, N2).<sup>28</sup> Bu üç alt kategori için gözlenen 5 yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %59.8, %42.0 ve %27.3 olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlıdır (p<.0001). Bu şekilde alt gruplama ile, evre III tümör kategorisindeki hastalara dair ilave prognostik bilgi edinmek mümkün olmaktadır ve TNM sisteminin en son versiyonunda yer almaktadır.<sup>27</sup> Çalışmalar, çıkarılan ve değerlendirilmeye alınan lenf nodu sayısı çoğaldıkça evrelendirmedeki doğruluğun arttığını ortaya koymaktadır.<sup>28,29</sup> Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Amerikan Patologlar Koleji, evre III hastaların değerlendirilmesinde en az 12 lenf nodunun incelenmesi gerektiğini belirtmektedirler.<sup>27</sup>

**Tablo 1:** Kolorektal karsinomda evreleme

**Primer tümör(T)**

TX	Primer tümörün olmaması
T0	Primer tümör için hiçbir delil yoktur
Tis	Karsinoma insitu ( intraepitelyal ve intramural)
T1	Tümör submukozayı invaze eder
T2	Tümör muskularis propriayı invaze eder
T3	Tümör muskularis propriadan geçerek subserozaya veya periton ile kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuya invazedir
T4	Tümör diğer organları veya yapıları invaze eder veya visseral peritonu perforer eder

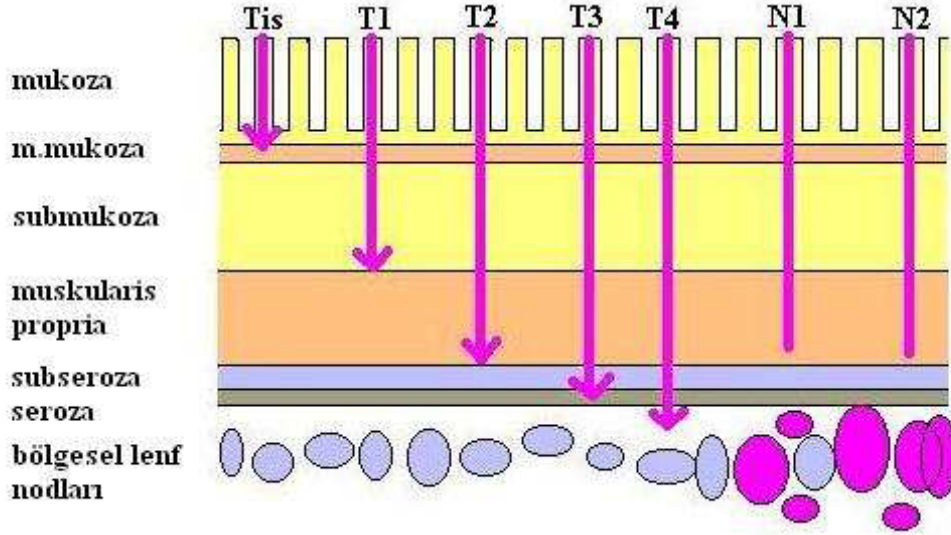
**Bölgesel lenf nodları(N)**

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yoktur
N1	Perikolik veya perirektal lenf nodlarına 1- 3 metastaz
N2	Perikolik veya perirektal lenf nodlarına $\geq 4$ invazyon

**Uzak metastaz (M)**

MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiştir
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

**Şekil 1:** TNM evreleme sisteminin sematik gösterimi



#### 4.12. Kolorektal Karsinomda Prognoz

KRK prognozunu birçok faktör etkilemektedir. En önemli prognostik faktör tümörün evresidir.<sup>18</sup> KRK'deki çeşitli klinik ve patolojik özellikler prognostik değerleri açısından incelenmiştir. Bunlar arasında barsak tıkanması ya da perforasyonu, tümörün komşu organlara yapışıklığı, lenfovasküler ya da perinöral invazyon, tümörün histolojik derecesi ve kromozom anomalileri sayılabilir.<sup>30</sup> Daha önceki çalışmalar DNA ploidi ve proliferatif aktivitesinin de prognostik olarak yararlı olabileceğini göstermiş olmakla birlikte flow sitometri ile plöidi analizi için standardize metodların bulunmaması, tutarsız bulgulara yol açmıştır, ayrıca prospektif çalışmalar da yoktur.<sup>31,32</sup> Bu potansiyel prognostik belirteçlerden herhangi birinin klinik sonucu belirlemede her zaman yararlı olmaması ve tutarsız sonuçlar alınması nedeniyle bunların hiç birinin TNM sistemine alınması üzerinde görüş birliğine varılamamıştır.<sup>33</sup> Her ne kadar sporadik KRK'in çoğunda, allelik dengesizlik ve DNA anöploidisine bağlı kromozomal instabilite görülse de sporadik kolon kanserlerinde karşılaşılan ve olguların %15-20'sinde

rastlanılan diğere önemli bir yolak da, MSI ile karakterlidir. MSI, mikrosatellit olarak bilinen, kısa, tandem tekrarlayan nükleotid dizilerinde çerçeve kayması (frame-shift) mutasyonları ve farklı baz çifti girişleri sonucunda ortaya çıkar.<sup>34</sup> Genetik instabilitenin bu formu, hatalı eşleşmiş DNA'nın onarım (mismatch-repair) işlevinin kaybı ile oluşur, sporadik olgularda hemen hemen her zaman hMLH1 geninin CpG adasının hipermetilasyonu sonucu ortaya çıkar.<sup>35</sup> Mismatch-repair geni 1'deki germline mutasyonun bir sonucu olarak, hatalı eşleşmiş DNA'nın onarım işlevinin kaybı, kalıtsal nonpolipöz KKK'in çok önemli bir özelliğidir ve tüm KKK olgularının %4'ünden sorumludur.<sup>36</sup> MSI görülme sıklığı yüksek fenotiplere sahip olan tümörlerin karakteristik özellikleri arasında proksimal yerleşim, sık diploidi ve kötü diferansiye olma, müsinöz histoloji ve peritümöral lenfosit infiltrasyonu gibi patolojik özellikler bulunmaktadır.<sup>37</sup> MSI görülme sıklığı yüksek KKK'de, ilk tanıda tümör evresinin daha düşük olduğu ve evre olarak eşleştirilmiş mikrosatellit instabilitesi bulunmayan veya MSI frekansı düşük olanlara göre sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>37,38</sup> Metastaza yol açan süreçte rol oynayan spesifik genleri tanımlamak ta prognozda anahtar rol oynayabilir. Bunlardan biri son zamanlarda tanımlanmış olan ve metastatik meme kanserinde spesifik olarak yokluğu saptanmış microRNA'lardır. İn vivo olarak bu microRNA'ların malign hücrelere yeniden eksprese edilmesi restore edildiğinde metastazın da baskılandığı görülmüştür. Bu microRNA'lardan miR-126'nın restorasyonu ile, tüm tümör büyümesi ve proliferasyonu azaltılmıştır. miR-335 ise pek çok tümörün uzak metastazından sorumludur.<sup>39</sup> Ancak yine de, günümüzde, prognozun belirlenmesinde ya da tedaviye ilişkin karar verilirken bu markerların kullanımından rahatlıkla söz edebilmek için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

- 1- Tümör evresi: Barsak duvarına invazyon derecesi, lenf nodu metastazı varlığı, uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz etkiler.<sup>13,15,16</sup>
- 2- Histolojik grade ve tip: Az diferansiye adenokarsinomlu vakaların %50'sinden fazlasında lenf nodu metastazı görülürken, iyi-orta diferansiye tümörlerde daha az lenf nodu metastazı görülür. Grade barsak duvarı yayılımı ile de doğru orantılıdır. Ayrıca müsinöz karsinom, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom klasik adenokarsinomdan çok daha kötü prognozludur.<sup>13,15</sup>
- 3- Tümör lokalizasyonu: İnen, sigmoid kolon ve rektumdan kaynaklanan tümörlerin çoğunda geç dönemde tekrarlama vardır. Sol kolon karsinomu daha iyi prognozlu iken sigmoid ve rektum yerlesimli karsinomların daha kötü prognozlu olduğunu çalışmalar göstermiştir.<sup>13,15</sup>
- 4- Boyut: Tümör boyutu ile prognoz arasında uyum vardır. Nodal metastaz ile boyut arasında çok az bağlantı vardır. Tümör kalınlığı lenf nodu, karaciğer metastazı ve prognozla uyumludur.<sup>13</sup>
- 5- Makroskopik yapı: Polipoid ve egzofitik kanserlere göre ülser tip karsinomlar kötü prognozludur. Egzofitik tümörlerin ülser olanlara göre duvar invazyonu daha az sıklıktadır. Yassı karsinomlar, polipoid kanserlere göre daha derine invazyon ve lenfatik invazyon gösterirler.<sup>13,15</sup>
- 6- Cerrahi sınırlar: Cerrahi sınırlarda tümör varlığı prognozda çok önemlidir. Rektal tümörler genellikle, makroskopik olarak normal dokuya benzediğinden, kısa cerrahi sınır (low anterior reseksiyon) ile çıkarılır. Fakat lokal tekrar ihtimali fazladır.<sup>13</sup>
- 7- Radyal sınır: Rektal kanserde barsak duvarı boyunca yayılım prognostik belirleyicidir. Gerçekte prognozu belirlemede bu sınır, lateral sınırdan daha değerlidir.<sup>13,15</sup>

8- Lenfatik yayılım: Lenfatik invazyonun artışı düşük sağ kalım ile beraberdir. Lenfatik invazyonun artışı ile tümör evre ve gradesi artar. Ayrıca bölgesel tekrar oranı ile de orantılıdır. Lenfatik invazyon hayatta kalım için bağımsız prognostik faktördür.<sup>13,15</sup>

9- Venöz invazyon: Duvar dışında, kalın duvarlı ven invazyonu, intramural invazyondan kötü prognozludur. Duvar dışı venlerde tümör varlığı ile metastatik hastalıklardan ölenler arasında güçlü uyum vardır. Kan damarı invazyonu ile tümör evre ve gradesi artar.<sup>13,15</sup>

10- Perinöral invazyon: Evre III 'de perinöral invazyon görülme oranı artmaktadır ve perinöral invazyon olmayan evre III hastalara göre perinöral invazyonlu evre III hastalarda bölgesel tekrar oranı artmıştır.<sup>13,15</sup>

11- Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı keskin bir şekilde düşmektedir.<sup>15</sup> Tutulan lenf nodu sayısı fazla ise prognoz kötüdür.<sup>13,15</sup> Altıdan fazla lenf nodu tutulumunda beş yıldan fazla sağ kalım %10'dan azdır.<sup>15</sup>

12- Tıkanma ve perforasyon: Tam tıkanık kalın barsak karsinomlarında, aynı evredeki tıkalı olmayan hastalara göre beş yıllık sağ kalım daha azdır.<sup>13</sup> Tümör barsak duvarına yaygın invazyonu neticesinde perforasyon geliştiğinde hasta kötü prognozludur.<sup>13,15</sup>

13- İnvaziv sınırlar: İtici karakterde tümör yayılımı olan hastalar, infiltratif yayılıma göre daha iyi prognozludur.<sup>13,15</sup>

14- Peritümoral lenfositik infiltrasyon: Belirgin tümör etrafı lenfositik infiltrasyon sağ kalım süresi üzerine olumlu etki yapar.<sup>13</sup>

15- Reaktif lenf nodları: İmmunolojik reaksiyon sonucu oluşan reaktif lenf nodları KRK'li hastalarda sağ kalımı düzelttiği bildirilmiştir.<sup>13,15</sup>

16- Kemik iliğine mikrometastaz: Kemik iliğine metastaz hastalığın yayıldığıının habercisidir. Kemik iliği aspirasyonunda kanser hücrelerinin varlığı hastalısız dönemi kısaltmaktadır.<sup>13</sup>

17- Peritoneal ve serozal tutulma: Bölgesel peritoneal tutulum, intraperitoneal tekrarlama veya hastalığın ilerlemesi ile güçlü ilişkilidir.<sup>13</sup>

18- Anjiyogenez: Tümör yayılımı tümör içinde ve içine doğru yeni kan damarları gelişmesine dayanır. Yeni gelişen damarlar, zayıf bazal membranlıdır. Tümör hücreleri bu damarlara kolayca penetre olurlar. Tümör alanındaki vasküler yoğunluk; klinik sonuç tahmininde, tümör agresifliğinde, lenfatik veya venöz invazyonda bağımsız prognostik belirleyicidir.<sup>15</sup>

19- Tümör hücre proliferasyonu: S fazındaki hücrelerin yüksek proliferasyon aktivitesi kötü prognozla bağımsız olarak orantılıdır.<sup>13,15</sup>

20- Hasta yaşı: Gençler, özellikle çocuklar ile çok yaşlılar kötü prognozludur. Bu sonuç genç hastalarda hastalığın hızlı ilerlemesinden kaynaklanabilir.<sup>14,17</sup> Genç hastalarda yüksek gradeli tümör oranı %53 civarında iken; yaşlılarda bu oran %20'dir. Çok yaşlı hastalarda ise sıklıkla acil yaklaşımlar uygulandığından yüksek mortalite oranı vardır. 40 yaş altındaki hastalar yaşlı hastalardan daha iyi prognozludur.<sup>13</sup>

21- Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.<sup>15</sup>

22- Serum CEA seviyesi: CEA seviyesi >5.0 ng/ ml, prognozla ters ilişkilidir. Tümörün evresinden bağımsızdır.<sup>15</sup> Hepatik metastazın taramasında çok duyarlı bir biyolojik parametredir. Hastalığın tekrarında önemli bir belirleyicidir.<sup>40</sup> Ayrıca serum CEA, CA19-9, CA 242, CA 72-4 ve  $\beta$  hCG yüksekliği kötü prognoza isaret eder.<sup>41</sup> Serum villin seviyesi klinik seyir ve kolorektal kanserin tekrarının takibinde ve karaciğer metastazında faydalıdır.<sup>42</sup>

23- Asiner yapı: Mikroasiner gelisme kötü prognoz ile beraberdir. Fakat bağımsız prognostik faktör değildir.<sup>15</sup>

24- Nöroendokrin hücre varlığı: Prognostik önemi henüz anlaşılmamıştır.<sup>15</sup>

25- Müsin- bağlı antijen: MUC1 ve sialyl-Lewis immünreaktif tümörlerde prognoz kötüdür. MUC1 bağımsız prognostik faktördür.<sup>15</sup>

26- HLA-DR ekspresyonu: HLA-DR ve HLA-A ekspresyonu gösteren tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup>

27- 18q kromozomunun allelik kaybı: Bu değişiklik güçlü negatif prognostik önemdedir.<sup>15</sup>

28- TGF-β1 mutasyonu: Yüksek sınırlarda mikrosatellit instabilitesi ile TGF-β1 iyi prognoz göstergesidir.<sup>15</sup>

29- Onkogen ekspresyonu: K-ras mutasyonlu hastalarda hastalık tekrar oranının arttığı görülmüştür. K-ras mutasyonu taşlı yüzük hücreli karsinomda da tespit edilmiştir.<sup>15,31</sup> p53 aşırı ekspresyonu, sağ kalımın tahmininde bağımsız prognostik belirleyici olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> p53 ve bcl-2 ekspresyonu faydalı prognostik bilgi sağlayabilir. c-myc onkogeni tümör diferansiasyonu ile orantılıdır.<sup>15</sup> E-cadherin ekspresyonu KRK'un prognozunu tahmin etmede faydalı olabilir.<sup>43</sup> Kalretinin ekspresyonu ile tümör diferansiasyonu arasında uyum vardır. Ekspresyon derecesi arttıkça, lenf nodu metastazı sayısı, diğer organ metastazı sayısı da artmaktadır.<sup>24</sup>

#### **4.13. Kolorektal Karsinomda Tanı**

Klasik tanısal prosedür endoskopi ve tümörden biyopsi alınmasıdır. Bugünkü preoperatif evreleme prosedürü öykü, fizik muayene, kan sayımları ve biyokimyasal inceleme, serum markerları (CEA, CA 19.9), abdominal ve pelvik CT taramaları ile akciğer grafisini içerir. Rektal kanserde endoskopik ultrason ve pelvisin nükleer magnetik rezonans görüntülenmesi ile daha iyi bir tümör ve lenf nodu evrelemesi sağlanır. Tanı anında %15 hasta evre 0 ve I, %20-30 hasta evre II, %30-40 hasta evre III ve %20-25 hasta evre IV kolorektal kanserdir<sup>118</sup>.

#### 4.14. Kolorektal Karsinomda Tedavi

KRK'un standart tedavisi cerrahidir.<sup>11,12,13,14</sup> Operasyonun tipi tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Çıkan kolon ve çekum karsinomlarında ileokolektomi tercih edilirken, peritonla kaplı olmayan bölgede klasik abdominoperineal rezeksiyon yapılır. Abdominoperineal rezeksiyon yerine, özenle seçilmiş vakalarda sfinkter koruyucu yaklaşımlar uygulanabilir. Kalın barsağın diğer bölgelerindeki karsinomlar ise anterior rezeksiyon ile tedavi edilir. Operasyon, tutulumu şüpheli lenf nodlarının çıkarımı ile genişletilebilir. İşlem sırasında tümör hücrelerinin ekilmesi ile anostomoz hattında tümör nüksü gelişebilir.<sup>12,14</sup> KRK için cerrahi ile tedavi oranı %92, operasyon sırasında ölüm oranı ise %2'dir. Operasyon sonrası ilk yıl hastanın endoskopik takibi çok önemlidir.<sup>14</sup> Rektum tümörlerinde ise; tümör küçük, yüzeysel ve iyi diferansiye ve / veya hasta abdominoperineal rezeksiyon için kötü bir aday ise fulgürasyon (hareketli bir elektrotla, etkisi ayarlanan elektrik akımıyla dokuların yakılma işlemi), endoskopik transrektal rezeksiyon ve tam kalınlıkta lokal eksizyon, alternatif tedavi yöntemleridir. Lokal rezeksiyona adjuvan kemoterapi eklenebilir.<sup>12,14</sup> Tek, bazen birden fazla, karaciğer ve diğer organlara uzak metastazda, hastalar metastatik lezyonun cerrahi rezeksiyondan fayda görmüşlerdir.<sup>15,44</sup>

Lokalize KRK'li hastalarda cerrahi, birincil tedavi yöntemi olarak kalmaya devam etmektedir.<sup>27</sup> Kolon kanserlerinde, serozal tutulum olduğunda veya bölgesel lenf düğümlerinde metastaz olduğunda genellikle adjuvan tedavi önerilir, bu olgularda adjuvan tedavi postoperatif sistemik kemoterapiden oluşur. Adjuvan tedavi mikrometastazları eradike etmek ve cerrahi rezeksiyon sonrası iyileşmeyi artırmak amacıyla kullanılır. Rektum kanserli olgularda ise, transmural hastalık ve/veya bölgesel lenf düğümlerine metastaz olması durumunda adjuvan tedavi verilir ve pre ya da postoperatif aşamada kemoterapi ile kombine radyoterapi şeklinde uygulanır. 1995'ten önce, KRK'li hastaların tedavisinde kullanılan tek

etkili terapötik ajan 5-fluorourasil (5-FU) idi. Ancak 1995'ten bu yana olan tedavideki anlamlı ilerlemelerin sonucunda yeni ajanlar geliştirilmiş ve kombine rejimlerde kullanılmaya başlanmıştır. KKK'de tedavide temel ajan halen 5-FU olmaya devam etmektedir. 5-FU; nükleotid biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan timidilat sentazı inhibe eden, florlu bir primidindir.<sup>45</sup> 5-FU genelde lökovorin (LV) ile birlikte verilir. LV; fluorourasilin timidilat sentaza bağlanmasını stabilize ederek DNA sentezini artıran bir indirgenmiş folik asit türevidir.<sup>46</sup> 5-FU, bolus formunda verildiğinde, nötropeni, stomatit, ve diyare gibi toksik etkileri vardır. İnfüzyon olarak verildiğinde bolusa göre daha az hematolojik toksisiteye yol açmakta fakat, palmar-plantar eritrodizestezi (el-ayak sendromu) daha sık olarak görülmektedir.<sup>47</sup> Kapesitabin (Xeloda; Hoffman La Roche Inc, Nutley, NJ), 5-FU'nun oral olarak verilen bir ön ilacıdır ve absorpsiyondan sonra enzimatik olarak 5-FU'e dönüştürülür. Kapesitabinin toksisite profili, infüzyonel formda verilen 5-FU gibidir.<sup>48,49</sup> UFT; kolon kanserinde adjuvan tedavide 5-FU'in yerini alan bir ajandır. UFT; urasil (dihidropirimidin dehidrojenaz inhibitörü) ve tegafuru (5-FU ön ilacı) 4:1 oranında içeren oral bir kombinasyondur. UFT ve LV kombinasyonunu, iv bolus 5-FU/LV (Roswell Park rejimi) ile karşılaştıran evre II ve III hastalarda yapılan bir faz III çalışmada, her iki tedavinin 5 yıllık hastaliksız sağkalım (%68.3'e karşın %66.9) ve genel sağkalımının (%78.7'e karşın %78.7) eşit olduğu görülmüştür.<sup>50</sup> S-1; tegafur, gimerasil ve oterasil potasyumun 1:0.4:1 oranında oral verilen bir kombinasyondur. Urasil ve gimerasil 5-FU katabolizmasını DPD'yi geriye dönüşümlü olarak inhibe ederek önler ve oterasil potasyum 5-FU'in neden olduğu gastrointestinal toksisiteyi azaltır. S-1; KKK tedavisinde sadece Japonya ve Kore'de onay almıştır. S-1 için Batı'da klinik çalışmalarda veri eksiklikleri vardır. Kardiak toksisite ve el ayak sendromu yapılan çalışmalarda 5-FU'e ek olarak DPD inhibitörü alanlarda daha az ortaya çıkmıştır.<sup>51</sup> İrinotekan (CPT-11; Camptostar; Pfizer Pharmaceuticals; New York, NY),

topoizomeraz I enzimini inhibe ederek hücre büyümesini durduran bir ilaçtır.<sup>52</sup> Topoizomeraz I, replikasyon sırasında DNA çift sarmalının açılıp reversibil olarak tek iplikçikli bölgelerin oluşmasına yol açar. Eğer bu bölgeler uyarılmazsa, hücre ölümü ortaya çıkar. Hepatik karboksilesteraz, irinotekanı SN-38 olarak bilinen aktif bir metabolite dönüştürür. SN-38 de, üridin difosfat glukuronoziltransferaz izoform 1A1 ile inaktif bir forma dönüştürülür.<sup>53</sup> Üridin difosfat glukuronoziltransferaz izoform 1A1 polimorfizimleri olan hastalarda, irinotekanın toksik etkileri daha şiddetlidir.<sup>54,55</sup> Bu enzimin polimorfizimleri olan hastaların belirlenmesi ve irinotekan dozunda uygun doz ayarlamalarının yapılabilmesi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) polimorfizm testlerinin yapılmasını önermektedir. İrinotekanın toksik etkileri; diyare, bulantı, kusma, kemik iliği baskılanması ve alopesidir.<sup>55</sup>

Okzaliptatin; DNA molekülü içinde ve DNA molekülleri arasında çapraz bağlar oluşturarak DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu inhibe eden, sonuçta hücre siklusuna spesifik olmayan hücre ölümüne neden olan bir ajandır.<sup>56</sup> İn vitro yapılan deneylerde ve klinik çalışmalarda, 5-FU ile sinerjistik etki gösterdiği gösterilmiştir.<sup>56</sup> Okzaliptatin, timidilat sentazın down regülasyonuna yol açar ve bu durum 5-FU'in etkisini artırdığından sinerjik etkiden sorumlu olabilir. Okzaliptatinin toksik etkileri, diğer platin içeren ajanlardan farklıdır. En sık görülen yan etkisi; soğukta daha da belirginleşen ve doz kısıtlamasına yol açabilen el-ayak ve perioral bölgelerde hissizlik ya da karıncalanma duygusudur.<sup>57,58</sup> Nöropati, sıklıkla tedavinin kesilmesi ile azalır, ancak tamamen ortadan kalkması aylar sürebilir ve bazı olgularda kalıcı olabilir.

KRK tedavisindeki yeni gelişmeler arasında, tümör hücresinin anjiogenezini düzenlediği bilinen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedef alan antikorlar yer almaktadır.<sup>59,60</sup> Bir tirozin kinaz reseptörü olan EGFR, KRK hücrelerinin büyüme ve sağkalımları ile ilişkili yolların önemli

düzenleyicisidir.<sup>59</sup> Hem anti-VEGF hem de anti-EGFR monoklonal antikorlarının, ilerlemiş KKK'li hastalarda kemoterapinin etkinliğini artırdığı gösterilmiş ve bu antikorlar, FDA onayını almışlardır.<sup>61,62</sup> Son zamanlarda, metastatik kolon tümörü olup K-ras pozitif hastalarda EGFR antikor tedavisine iyi yanıt alındığı bildirilmiştir.<sup>63,64,65</sup> Her ne kadar, kemoterapinin klasik toksik etkileri, hedeflenmiş tedavide genelde görülme de, bu ajanların da, kendilerine özgü yan etkileri vardır. Setüksimab (Erbix; Imclone Systems Inc, New York, NY), bir insan ya da fare şimerik antikor olup, insanlardaki KKK'de fazla miktarda sentezlenen EGFR'ye bağlanır.<sup>66,67</sup> Sonuçta, diğer ligandların reseptöre bağlanması yarışmalı inhibisyonu ile hücre büyümesi durur ve apoptoz gelişir. Toksik etkileri; akne tarzında döküntüler, deri kuruması ve olguların %3'ünde infüzyona bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Döküntülerin şiddeti, sıklıkla tedavinin etkinliği ile orantılıdır.<sup>68</sup> Setüksimab; monoterapide etkin olarak kullanılabildiği gibi irinotekan ile sinerjik etkili olduğu da gösterilmiştir.<sup>62,69</sup> Panitumumab, EGFR'ye karşı tamamen hümanize edilmiş bir antikor olup, ilerlemiş KKK'li olgularda tek ajan aktivitesi göstermiştir. Tek ajan panitumumab ile elde edilen yanıt oranları setüksimaba benzer, sitotoksik kemoterapi ile kombine edildiğindeki etkinliği, halen devam eden klinik deneyler ile araştırılmaktadır.<sup>70,71</sup> Panitumumab ile, setüksimaba bağlı ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları daha az görülmüştür.<sup>71</sup>

Bevacizumab (Avastin; Genetech, San Francisco, CA) ise VEGF'ye karşı geliştirilmiş olan hümanize bir antikordur.<sup>72</sup> Anjiogenez, tümör büyümesi ve tümörün metastaz yapmasında önemli bir süreçtir. Bevacizumab, VEGF'ye bağlanarak yeni damar oluşumunu inhibe edebildiği gibi, tümör ve damarları üzerinde doğrudan etki göstererek de tümör büyümesini inhibe edebilir. Bevacizumab'ın, tümörlerde interstisyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini artırdığı, ve bu şekilde kemoterapinin tümöre ulaşma ve onunla

etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur.<sup>73</sup> Yan etkileri arasında; hipertansiyon, kanama, venöz ve arteriyel tromboz, gastrointestinal perforasyon ve yara iyileşmesinde gecikme sayılabilir.<sup>74</sup> Bevasizumab, ilerlemiş KRK olgularında tek başına yeterli aktivitesi olan bir tedavi ajanı değildir ancak, 5-FU, lökovorin ve irinotekan ile yapılan ilk aşama tedavinin ve 5-FU/LV ile okzaliptatin birlikte kullanılarak yapılan ikinci aşama tedavinin (FOLFOX) etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>61,75,76</sup>

#### 4.14.1. Kolon Kanserinde Adjuvan Tedavi

Kolon kanserinde, cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan tedavinin yararı ilk kez 1980'lerin ortasında gösterilmiştir. Dukes' evre B ve C olan hastalarda, semustin, vinkristin ve 5-FU (MOF) kombinasyonu ile başlangıçta 5 yıllık sağkalım süresinin uzadığı saptanmış ancak bu veriler 10 yıl sonra yeniden değerlendirildiğinde saptanan bu avantajın ortadan kalktığı gözlenmiştir.<sup>77,78</sup> Daha sonra, Kuzey Merkez Kanser Tedavi Grubu ve Mayo Klinik uzmanlarının birlikte yaptıkları bir çalışmada, kolon kanseri nüks sıklığının, 5-FU ile antihelmintik bir ajan olan levamizol kombinasyonunun uygulandığı hastalarda, tek başına kemoterapi verilip izlenen hastalara oranla daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>79</sup> Aynı şekilde tasarlanmış araştırma şemasının uygulandığı Birleşik Devletler Gruplararası çalışmasında, nüks sıklığının %40 azaldığı, toplam mortalitenin %57'den %41'e düştüğü saptanmıştır.<sup>80</sup> 5-FU ile LV'nin, ilerlemiş olgularda başvuru standart tedavi olmasından yola çıkılarak, bu ikilinin adjuvan tedavideki yeri araştırılmış ve etkili olduğu bulunmuştur. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project –NSABP, 5-FU ile LV'nin, MOF kombinasyonundan üstün olduğunu, 5 yıllık sağkalım süresini toplamda %66'dan %75'e çıkardığını ortaya koymuştur.<sup>81</sup> Daha sonra yapılan iki çalışma, adjuvan 5-FU ile LV tedavisinin sadece gözlem ile kıyaslandığında, 3 yıllık sağkalım süresinde %5 artış sağladığını saptamıştır.<sup>82,83,84</sup> 5-FU

ile LV kombinasyonunun, 5-FU ile levamizolden daha iyi ve tüm üç ilacın kombinasyonuna eşdeğer olduğunu ortaya koyan çalışmalar da yapılmıştır.<sup>85,86</sup> İlacın maksimum faydası tedavinin 6. ayından itibaren görülmüştür. Uygulanan tedavi şeması ya Mayo Klinik tarafından geliştirilen, 5 gün süre ile her gün 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>) ile düşük doz LV'in (20 mg/m<sup>2</sup>) 3-4 haftada bir 6 kür tekrarı şeklinde ya da Roswell Park'ta geliştirilen, 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>) ile yüksek doz LV'in (500 mg/m<sup>2</sup>), 6 hafta süre ile 8 haftada bir 4 kür tekrarı şeklinde olmuştur. Her iki tedavi şemasının etkinliği birbirine benzer bulunmuştur fakat toksisite profilleri birbirinden farklıdır. Mayo Klinik tedavi rejiminde lökopeni ve stomatit daha sık görülürken, Roswell Park'ta ise daha çok diyare ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda, uzun süreli venöz 5-FU infüzyonunun, intravenöz bolus tarzında tedaviye göre daha yararlı olduğu görülmüştür.<sup>87,88</sup> Sekiz ile on iki hafta arasında süren uzun süreli venöz 5-FU infüzyonu, Mayo Kliniğin bolus tarzında 5-FU ve LV tedavisi ile karşılaştırıldığında, hastalısız sağkalım ya da toplam sağkalım açısından istatistiksel bir farkın olmadığı saptanmıştır. İnfüzyon tedavisinde, mukoza inflamasyonu, diyare, bulantı, kusma ve nötropeni gibi toksik etkiler daha az ortaya çıkmıştır. Ancak sürekli infüzyon için santral venöz kateter gerektiğinden ABD'de yakın zamana kadar yaygın kullanılan bir tedavi şekli olmamıştır. Bu nedenle oral bir fluoropirimidin olan kapesitabin geliştirilmiştir. Kapesitabin, metastatik kolon kanserinde etkili bir tedavi ajanı olup, tedavi sonuçları 5-FU ve LV ile elde edilenlere yakındır.<sup>48,49</sup> X-ACT çalışmasında, evre III kolon kanserinin adjuvan tedavisinde; kapesitabin, 5-FU ve LV (Mayo Klinik protokolü) ile karşılaştırılmıştır.<sup>89</sup> Ortalama 51 aylık bir izlem süresinden sonra, kapesitabinin, en az bolus 5-FU tedavisi kadar yararlı olduğu, 3 yıllık hastalısız sağkalım süresinin Mayo Klinik tedavi protokolü için %61, kapesitabin için %64.6 olduğu görülmüştür (p değeri istatistiksel olarak anlamsızdır). Genel olarak el-ayak sendromu dışında, toksik etkilerinin de daha az olduğu saptanmıştır. Bu bulgulardan yola

çıkılarak kapesitabinin, adjuvan tedavide en az, 5-FU ve LV kadar etkili olduğu söylenebilir. En son güncellenen 5 yıllık sağkalım verileri de iki tedavi etkinliği için benzer sonuçlar ortaya koymuştur.<sup>90</sup> Yine, yapılan çalışmalarda; metastatik KKK'de, okzaliplatin ya da irinotekan (CPT-11), 5-FU ve LV ile kombine kullanıldığında, 5-FU ve LV'in etkisinin bu ajanlar tarafından artırıldığı ortaya konmuştur.<sup>91,92</sup> Metastatik olgularda, okzaliplatin, 5-FU ve LV infüzyonu ile kombine edilmiş ( FOLFOXve FLOX gibi) ve bu kombinasyonlarla daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>92</sup> FOLFOX<sub>4</sub> olarak adlandırılan rejimin, adjuvan tedavideki etkinliğinin araştırıldığı Avrupa'da gerçekleştirilen çok merkezli bir klinik deney olan MOSAIC çalışmasında evre II ve III hastalarda, yalnızca 5-FU ve LV, okzaliplatin ile kombine 5-FU ve LV rejimi ile karşılaştırılmıştır.<sup>93</sup> Okzaliplatin eklendiğinde 4 yıllık hastaliksız sağkalım süresi %76.4, okzaliplatin eklenmediğinde ise %69.8 olarak bulunmuştur. Evre III hastalarda, hastaliksız sağkalım süresindeki artış %8.6 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Okzaliplatin tedavisinin bilinen bir yan etkisi olan periferik nöropati, genelde reverzibildir. NSABP C-07 araştırması okzaliplatinini haftalık bolus 5-FU/LV'e ekleyerek yalnız 5-FU/LV alan grupla karşılaştırmıştır.<sup>94</sup> Bu çalışma, MOSAIC çalışmasının verilerini doğrulamış, evre II ve III kanser olgularında 4 yıllık hastaliksız sağkalım süresi FLOX alan kolda %73.2, 5-FU/LV alan kolda %67 bulunmuştur.<sup>95</sup> FLOX tedavisi alan hastalarda diyare nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı daha sık olmuştur. Bu nedenle diyaresi olan hastalar tedavinin sonlanması veya doz azaltılması için yeniden değerlendirilmelidir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak FLOX veya FOLFOX<sub>4</sub> rejimi evre III kolon kanserli hastalar için cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak değerlendirilmelidir. Evre II ve III'teki hastalarda nükslerdeki azalma %21 olarak saptanmış olup, bu veriler FDA'in adjuvan tedavide okzaliplatinini onaylamasına neden olmuş ve FOLFOX, evre III için ABD'de yeni tedavi

standardı haline gelmiştir. Hastaların uzun dönem takibinde, FOLFOX'un sağladığı avantajların korunduğu görülmüştür.<sup>93</sup>

Yüksek riskli evre II hastalarda da tedavi düşünülmelidir. Kapesitabin ve okzaliplatin kombinasyonu ile 5-FU ve LV'i karşılaştıran klinik çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Eğer olumlu sonuçlar alınır, kapesitabin ve okzaliplatin kombinasyonu 5-FU infüzyon tedavisine bir alternatif olabilir. Kapesitabine ek olarak okzaliplatin (XELOX) bolus 5-FU/LV ile karşılaştıran bir faz III çalışmanın güvenliğe ilişkin bulguları yayınlanmıştır.<sup>96</sup> Metastatik KKK'de ilk tedavi seçeneği olarak bolus 5-FU ve LV'in irinotekan ile kombinasyonunu (IFL) inceleyen çalışmalarda da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri; Kanser ve Lösemi Grup B [CALGB] C89803 çalışmasıdır. Bu çalışmada evre III kolon kanseri olan 1264 hasta standart bolus 5-FU/LV (Roswell Park) rejimine irinotekan eklenen ve eklenmeyen gruplara randomize edilmiştir. İki ve altı yıllık izlem verilerinin analizi, irinotekanın tedaviye eklenmesi ile ek bir yarar sağlanmadığını ortaya çıkarmıştır.<sup>97</sup> Bu çalışma, IFL alan kolda 5-FU/LV (%0.94) ile karşılaştırıldığında (p=.008) tedavi ilişkili mortalitenin çok yüksek olmasından dolayı (%2.8) erkenden bitirilmiş ve irinotekanın haftalık bolus 5-FU/LV'e eklenmesinin hastaliksız ve toplam sağkalımda bir iyileşme sağlamadığı fakat ölümcül ve ölümcül olmayan toksisitelerde artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, IFL rejimi, adjuvan tedavi olarak önerilmemiştir.<sup>97</sup> irinotekan, metastatik kanserlerde, okzaliplatinin FOLFOX rejiminde kullanımına benzer şekilde, 5-FU ve LV infüzyonu ile kombine edilmektedir (FOLFIRI). PETACC-3 (The Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer) çalışmasında, 2094 evre III kolon kanserli hasta 5-FU/LV ya da irinotekanlı 5-FU/LV (FOLFIRI) koluna randomize edilmiştir. Çalışmanın 3 yıllık DFS verileri, FOLFIRI ve 5-FU artı LV'in tek olarak infüzyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (%63 ve %60).<sup>98</sup> ACCORD çalışmasında da,

irinotekanın, adjuvan tedavide bir yararı saptanmamıştır.<sup>99</sup> Bu nedenle irinotekan, lenf nodu pozitif olan kolon kanserlerinin adjuvan tedavisinde herhangi bir role sahip değildir. Günümüzde evre II kolon kanserlerinde adjuvan kemoterapi konusu tartışmalıdır. Evre III'deki hastalarla yapılan çalışmaların pek çoğuna evre II olgular da dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda, evre III kanser olgularının 5-FU temelli tedaviden yarar gördüğü açıkça ortaya konmuştur fakat evre II olgularda yalnızca, hastalıksız sağkalım süresinde bir iyileşme eğilimi görülmüştür<sup>77,79,82,83,84</sup> Sadece evre II ya da Dukes' B olgularının incelendiği üç farklı çalışmada, yalnızca, hastalıksız sağkalım süresinde bir iyileşme eğilimi saptanmıştır. Bu çalışmalardan biri Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council) çalışmasına kolon (%71) ve rektum (%29) kanseri en fazla evre II hastalığı olan (%91) 3.239 hasta alınmıştır. Bu hastalar randomize olarak bolus 5-FU/LV alan (n=1622) ya da takip edilen (n=1617) gruplara ayrılmışlar ve ortalama 5.5 yıllık takip süresinden sonra (aralık 0-16 yıl) kemoterapi alanlarla takip edilenler arasında hastalığın rekürrensindeki rölatif risk farkı 0.78 (%95 güven aralığı, 0.67-0.91) olarak bulunmuştur. Kemoterapi almayan kolda 5 yıllık takipte ölüm oranı %20 iken, 5-FU/LV kemoterapisi alan kolda sadece % 3.6 saptanmıştır (%95 güven intervali, 1.0-6.0)<sup>82,100,101,102</sup> Daha sonra yapılan bazı metaanalizlerde hastalıksız sağkalım süresinde, istatistiksel anlamı olmayan %2-5 oranında bir artış saptanmıştır.<sup>103,104,105</sup> FOLFOX rejimin adjuvan tedavideki rolünün incelendiği MOSAIC çalışmasında, tüm evre II olgularda, hastalıksız sağkalım süresinde yalnızca 5-FU ve LV alan gruba göre, istatistiksel anlamı olmayan %3'lük iyileşme görülmüştür. Barsak perforasyonu, tıkanması, T4 tümörler, indifferansiye tümörler, 10'dan az lenf nodunun incelendiği olgular yüksek riskli kabul edilmiş ve yalnızca yüksek riskli evre II olgulardan oluşan bu alt grup incelendiğinde FOLFOX rejiminin, 5-FU ve LV'e göre, %5.4'lük bir avantajı olduğu görülmüştür.<sup>95</sup> NSABP C-07 çalışmasında da, rezeksiyon yapılmış evre II olgularda, 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranında,

FOLFOX rejiminin, 5-FU ve LV'e göre, %21'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>95</sup> Küratif cerrahinin başarılı olmadığı KKK olgularının yaklaşık yarısında rekürrens yeri karaciğerdir. Bu bağlamda, lokal terapinin hepatik metastazları önlemedeki etkinliği de araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, 5-FU'nun portal ven ya da hepatik arter yolu ile infüzyonu değerlendirilmiştir.<sup>106,107,108</sup> Ancak, 4000'den fazla olgunun incelendiği bir metaanalizde, portal venden fluoropirimidin infüzyonunun, istatistiksel açıdan anlamlı bir yararı saptanmamıştır.<sup>107</sup> Diğer çalışmaların bulguları da aynı şekilde profilaktik hepatik terapinin önerilemeyeceğini ortaya koymuştur. Seçilmiş olgularda hepatik metastazlar cerrahi yoldan rezeke edilmiş ve bu hastaların %25 kadarının rezeksiyon sonrasında uzamış hastaliksız sağkalım sürelerine eriştiği görülmüştür. Cerrahi sonrası sonuçların iyileştirilmesinde adjuvan kemoterapinin etkisi incelenmiş, sistemik 5-FU ve LV ile yapılan çalışmalarda sağkalım süresindeki artışın çok az olduğu göze çarpmıştır.<sup>109,110</sup> Sistemik 5-FU ve LV ile kombine hepatik arterden floksüridin infüzyonunun uygulandığı klinik deneylerde ılımlı derecede bir yarar sağlanmış olup, tedavinin ilaca bağlı hepatotoksisite, kolanjit, kateter komplikasyonları gibi yan etkileri ortaya çıkmış ve tedavide başarı sağlanamayan hastaların çoğunda karaciğer dışında da hastalık ortaya çıkmıştır.<sup>111-114</sup>

Bevasizumab ve setuksimabın, metastatik olgularda, standart kemoterapötik ajanların etkinliğini artırdıkları gösterilmiştir. Bu konuda devam eden çalışmalardan biri FOLFOX ile FOLFOX artı setuksimab kemoterapisini (PETACC-8 ve INT N0147) diğeri de FOLFOX ile FOLFOX artı bevasizumab kemoterapisini (AVANT ve NSABP C-08) karşılaştırmaktadır. Yine, kapesitabin de hedef ajanlarla kombine okzaliptatin eklenerek ya da eklenmeyerek karşılaştırılmaktadır. QUASAR2 (The Quick and Simple and Reliable-2) çalışması ise yalnız capesitabine ile capesitabine artı bevasizumab kombinasyonunu karşılaştıracak şekilde tasarlanmıştır.

#### 4.14.2. Rektum Kanserinde Tedavi

Rektum ve kolon kanseri radyasyon tedavisi, kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik ilaçlar bazında ortak bir duyarlılık paylaşmaktadır. Bugünkü tedavi yaklaşımları lokal rekürrens riskini azaltmak için evre II ve III tümörü olanlarda optimal cerrahi yaklaşım, total mezorektal eksizyon ve kemoradyasyon tedavisidir.<sup>115</sup>

Evre I rektum kanserinde rezeksiyondan sonra iyileşme oranı %9'larda iken, evre II ve III'te bu oran %70'in altına inmektedir. Kolon kanserinde rekürrenslerin çoğu uzakta ortaya çıkmakta iken, lenf nodu pozitif rektum kanserinde, lokal rekürrenslerin oranı %50'ye çıkabilir.<sup>116</sup> Lokal rekürrens olasılığı tümörün barsak duvarındaki derinliği ve nodal tutulumun olup olmamasıyla bağlantılıdır. Lokal rekürrenste, kurtarma cerrahisi teknik olarak güçtür ve morbiditesi yüksektir. Bu durum, lokal kontrolün gerekliliğini vurgular. Kolona göre rektumun fiske yapısı nedeni ile radyoterapi de rektal kanserlerin tedavisinde tercih edilen bir yöntemdir. Evre III hastalar adjuvan tedaviye ihtiyaç duyarlar. Kuzey Amerika'da, rezeke edilebilen rektum kanserlerinde iki konvansiyonel tedavi kullanılır. Klasik ya da geleneksel yaklaşım; bugün için en yaygın olarak kullanılan tedavi metodudur ve T3 ya da T4 olan olgular için, neoadjuvan kemoradyasyon ve postoperatif sistemik kemoterapi uygulanmasını gerektirir. Kolon kanseri için açıklanan olumsuz faktörlere sahip evre II, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> hastaların adjuvan tedaviden yararlandığına dair daha fazla veri vardır. Evre II, T<sub>4</sub>N<sub>0</sub> hastalar neoadjuvan kombine kemoradyasyon tedavisine daha uygun adaydırlar.<sup>117</sup>

Hastanın yaşam kalitesini ve ameliyatın etkilerini değerlendirmek için laparoskopik asiste rezeksiyonu açık rezeksiyon ile karşılaştıran faz III çalışmalar, ayrıca, yoğunluk ayarlı radyoterapi (intensity-modulated radiation therapy-IMRT) ile yüksek doz radyoterapilerden hangisinin rektal kanser tedavisi için uygun bir yaklaşım olduğu araştırılmaktadır. IMRT;

geleneksel üç boyutlu bilgisayarlı tomografi tabanlı radyoterapi ile karşılaştırıldığında tümör dokusu hedefleri daha iyidir.<sup>118</sup>

Evre II ve III olgularda adjuvan tedavide başta yalnızca radyoterapi uygulanmıştır.<sup>119,120,121</sup> Radyoterapi ile daha iyi lokal kontrol sağlanmış ancak toplam sağkalımda bir iyileşme olmamıştır. Daha sonraki çalışmalarda, rezeksiyon yapılmış Dukes evre B2 ve C rektum kanserlerinde, radyoterapi, radyoterapi artı 5-FU temelli kemoterapi ya da sadece izlem tedavileri karşılaştırılmıştır. Tüm bu çalışmalar, 1990 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü Konsensus Konferansında değerlendirilmiş ve patolojik olarak T3 ve /veya N1-2 olan olgularda, kombine kemoradyoterapinin standart postoperatif tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. Sonraki yapılan klinik deneylerde de kemoterapötik ajanların ve tedavi protokollerinin optimize edilmesine çalışılmıştır. Mayo Klinik ve Kuzey Merkez Kanser Tedavi Grubu tarafından beraberce yürütülen randomize bir klinik çalışmada, postoperatif sürekli infüzyon şeklinde uygulanan tek ajan 5-FU'in, radyoterapi sırasındaki bolus tarzında verilen 5-FU'e göre, toplam sağkalımda %10'luk iyileşme sağladığı saptanmıştır.<sup>122</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda, rektum kanserinin adjuvan tedavisinde, radyoterapi sırasında verilen 5-FU'e, LV ya da levamisol eklenmesinin yararının olmadığı gözlenmiştir.<sup>123,124,125</sup> Rezeke edilmiş evre II ya da III rektum kanserinin adjuvan tedavisi, halen, infüzyon ya da bolus tarzında verilen 'sandviç tedavi' de denilen (kemoradyoterapiden önce ve sonra sistemik kemoterapi) 5-FU ve sonrasında 4 siklus bolus tarzında 5-FU kemoterapisidir. Hasta toleransı daha iyi olduğundan, sıklıkla radyoterapi ile beraber infüzyon tarzında verilen 5-FU ve ardından sistemik 5-FU temelli kemoterapi daha çok tercih edilir. Kemoradyoterapinin uzun dönem toksik etkileri; kronik diyare, ince barsak obstrüksiyonu ve anastomoz yerinde darlık gibi barsak ve mesane işlev bozukluklarıdır.<sup>126</sup> Neoadjuvan tedavi, Kuzey Amerika 'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel avantajları; opere edilmemiş pelviste

radasyona duyarlılığın daha fazla olması, daha az akut toksisite ve artmış sfinkter koruması sağlamasıdır. En önemli dezavantajı ise, erken evredeki hastaların potansiyel olarak daha fazla yoğun tedavi görebilmeleridir. Bu nedenle tedavi öncesi sözkonusu vakalara endorektal ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme yapılmalı ve hastalığın daha doğru evrelendirilmesi sağlanmalıdır.<sup>127</sup> Neoadjuvan tedavi, sfinkter korunması ve kolokolonik ya da kolo-anal anastomoz ile düşük ön rezeksiyon yapılabilmesi nedeniyle distal rektal kanserlerde abdominoperineal rezeksiyon (APR) yerine kullanılmaya başlanmıştır. Rektum kanserli hastalarda, neoadjuvan tedavi, postoperatif kemoradyasyon ile karşılaştırılarak tedaviye bağlı toksik etkiler azaltılmaya ve sağkalım oranları artırılmaya çalışılmıştır. Alman Rektum Kanseri Çalışmasında, evre II ve III rektum kanserli hastalar, randomize olarak, cerrahi öncesinde veya sonrasında kemoradyoterapi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır.<sup>128</sup> Ortalama 46 ay olan izlem süresinin sonunda, iki grup arasında hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım açısından fark bulunamamıştır. Ancak, lokal kontrolde anlamlı düzelme gözlenirken, neoadjuvan tedavi ile pelvik relapsın %13'ten %6'ya indiği ve patolojik evrelerde düşme tesbit edildiği görülmüştür. Neoadjuvan tedavi, sfinkter koruyucu cerrahi şansını iki kat artırmıştır. (%19'dan 39'a). Üçüncü ve dördüncü dereceden toksik etkilere bakıldığında, gruplar arasında fark saptanmamıştır. Yine neoadjuvan tedavi alanlarda anastomoz yerinde stenoz, postoperatif tedavi alanlara göre anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (%2.7 ve %8.5). Neoadjuvan tedavi alanların %90'ı tedaviyi tamamlayabilirken, postoperatif tedavi görenlerde tedaviyi tamamlayabilenlerin oranı %50'de kalmıştır. Neoadjuvan tedavi sonrasında, çıkarılmış olan örnekteki patolojik evrenin prognostik değeri, tanı anındaki evrelendirmeye göre daha fazladır, çünkü patolojik tam yanıt, daha iyi bir lokal tümör kontrolü, hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım ile koreledir.<sup>129,130</sup> NSABP R-03 çalışmasında, neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda hastalısız sağkalım (%70 ve %65) ve

toplam sağkalımda (%85 ve %78) bir iyileşme olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada neoadjuvan tedavi alan hastalarda 4. derece diyare görülme sıklığı yüksek bulunmuş, bunun dışında, toksik etkiler açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır<sup>131</sup>. Bu bulgulardan yola çıkılarak, preoperatif veya postoperatif tedavi uygulanması konusunda henüz standart bir protokol oluşmamışsa da, güncel veriler, neoadjuvan tedavinin daha yararlı olduğunu göstermektedir ve lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir.

Distal rektal adenokarsinomda, kalıcı kolostomi ve transanal eksizyon yöntemi ile lokal rezeksiyon sıklıkla uygulanan bir yaklaşımdır. Endosonografik olarak iyi seçilmiş ve iyi prognoza sahip olan T<sub>1</sub> kanserde (3 cm'den küçük, anüsün ilk 8 cm'si içinde, iyi ya da orta derecede diferansiye, lenfovasküler ve perinöral invazyonu olmayan, mobil ve lenf nodu negatif) olguların %90'ı sadece lokal eksizyon uygulanarak tedavi edilebilir ve bunlarda adjuvan tedavi önerilmemektedir.<sup>132</sup> Prognostik faktörleri benzer olan T<sub>2</sub> tümörlerde, nüks oranı %25'ten fazla olduğundan, eğer transanal rezeksiyon yapılmışsa, bu olgulara adjuvan kemoterapi ve radyoterapi önerilir. Eğer bu hastalara APR uygulanırsa, adjuvan tedavi gerekmez. Eğer vaka lokal rezeksiyon kriterlerini karşılamıyorsa, bu hastalara da APR yapılmalıdır.<sup>133</sup>

#### 4.14.3. Sistemik Tedavide Gelecekteki Yaklaşımlar

Kapesitabin, metastatik KRK'de etkili bir ajandır. Oral yoldan verilebilmesi nedeni ile, radyoterapi sırasında 5-FU infüzyonuna alternatif oluşturmaktadır. Yapılan pek çok faz I ve faz II çalışmada, radyoterapi ile birlikte neoadjuvan ve adjuvan tedavide kapesitabin kullanımını incelenmiş ve radyoterapi ile birlikte kapesitabin kullanımının yararlı ve tolere edilebilir olduğu saptanmıştır<sup>134</sup>.

Son dönemde yapılan bir faz II çalışmada XELOX T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> ya da nod pozitif rektum kanserli hastalarda radyoterapi ile kombine uygulanmıştır. Preoperatif radyoterapi (50.4 cGy, 28 fraksiyon) ile aynı zamanda kapesitabin (1.650mg/m<sup>2</sup> 1-14 ve 22-35. Günler) ve okzaliplatin (50 mg/m<sup>2</sup> 1,8,22 ve 29. günler) verilmiştir. Hastalara postoperatif 4-6 haftalık XELOX/radyoterapi tamamladıktan sonra 4 siklus daha XELOX (kapesitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup>bid 1-14 gün; okzaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> 1 gün) verilmiştir. Sonuçta, hastaliksız sağkalımla korele olduğu bilinen patolojik tam yanıt %16 hastada saptanmış ve bunların %50'sinde tümör regresyonu görülmüştür. Olguların %12'de 3/4. dereceden diyare ortaya çıkmıştır. Bunlarda, kapesitabin ve okzaliplatin dozu neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası planlanan dozun % 60'ına azaltılmıştır.<sup>135</sup> PETACC-6 çalışması da 1090 hastada gerçekleştirilen faz III randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada lokal ileri rektum kanserli hastalarda postop kapesitabin artı okzaliplatine karşı yalnız kapesitabin kemoterapisi karşılaştırılmaktadır. NSABP R-04 çalışmasında çalışmaya 1606 hasta dahil edilmiş ve preoperatif radyoterapi artı kapesitabin ile ± okzaliplatine karşı preoperatif radyoterapi artı 5-FU ± okzaliplatin karşılaştırılması planlanmaktadır. Çalışmanın primer sonlanım noktası lokal rejyonal relaps olarak düşünülmüştür<sup>136</sup>. Sonuçları beklenen bu çalışmaların yanında, nod pozitif kolon kanserinin adjuvan tedavisinde, FOLFOX rejiminin, konvansiyonel 5-FU ve LV'den daha üstün olduğunun yakın bir zamanda gösterilmiş olması, bu kombinasyonun rektum kanserinde de etkili olabileceği görüşünü akıllara getirmiştir. Okzaliplatin ve irinotekan, metastatik rektum kanserinde etkilidir. Bu iki ilacın, neoadjuvan tedavi olarak, radyoterapi ve 5-FU infüzyonu ile birlikte kullanılabilmesi savına ilişkin birçok faz I ve faz II çalışma yapılmıştır ve bu ajanların iyi tolere edildiği ve patolojik tam yanıt oranının da yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>137,138</sup>

Anti-VEGF ve anti-EGFR antikorları ile hedeflenmiş tedavinin, rektum kanserli olgularda radyoterapi ile birlikte uygulanması değerlendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, baş-boyun kanserlerinde gibi EGFR inhibitörlerinin radyasyon tedavisine duyarlılığı arttırdığı görülmüş ve diğer malignitelerde de bu durumun olabileceği ileri sürülmüştür<sup>139</sup>.

Sonuç olarak, elimizde uygulayabileceğimiz pek çok tedavi rejimi olmasına rağmen, mevcut seçeneklerin optimal uygulanması konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1998 ve 2009 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bölümü'ne başvurmuş küratif cerrahi yapılmış ve sonrasında adjuvant okzaliplatin bazlı kemoterapi almış evre III (n=68) ve yüksek riskli evre II (n=12) kolorektal kanserli 80 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında evre IV olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar hakkındaki bilgilere hastane arşivindeki ve Onkoloji polikliniğindeki dosyalardan ulaşılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tümörün lokalizasyonu, histopatolojisi, kemoterapi şeması, kemoterapinin yan etkileri, yan etkilerine göre okzaliplatin doz modifikasyonu, takip süresi ve son durumu kaydedilmiştir.

Hastalar medyan 56.6 yaşında (27- 86 yaş) olup, vakalar evre II (T<sub>3</sub> veya T<sub>4</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) veya evre III (herhangi bir T, N<sub>1</sub> veya N<sub>2</sub>, M<sub>0</sub>) kolorektal kanseri oldukları histopatolojik olarak ispatlanmış ve okzaliplatin bazlı kemoterapi almış hastalar arasından seçilmiştir. Evre II hastalarda; T<sub>4</sub>, barsak obstrüksiyonu, zor ayırt edilebilen tümör, venöz invazyon, veya 10'dan az lenf nodu incelenmesi gibi kötü prognostik faktör olarak tanımlanan bulgular mevcuttur. Kemoterapi tedavisi gerektiren hastalara cerrahi müdahalenin 7. haftası içerisinde adjuvant olarak okzaliplatin bazlı kemoterapi başlanmıştır.

Doz modifikasyonları toksisiteye dayalı olarak gerektiğinde azaltılmış, tedaviye ara verilmiş ya da tedavi tamamen sonlandırılmıştır. Persistent parestezi veya fonksiyon bozukluğu olan hastalarda okzaliplatin tedavisine devam edilmemiştir.

Kan damarlarına yayılım, T<sub>4</sub> lezyon, perforasyon, lenf nodu yayılımı, kötü diferansiye tümörü, nodal hastalık nedeniyle subtotal rezeksiyon yapılmış ve 36 hastaya (18 hasta rektum, 18 hasta kolon kanserli) primer tümör yatağına ve lenf nodlarına ortalama 50 cGy dozunda toplam 25-28 fraksiyon olarak RT uygulanmıştır (Rektum kanserli 2 hasta radyoterapi almak istememiştir.). Rektum kanserli 2 hasta neoadjuvan, diğer tüm hastalar ise postoperatif olarak

RT almışlardır. Rektal kanserli hastaların 13'üne ve kolon kanserli hastaların 2'sine RT ile eş zamanlı 5-FU ve folinik asit (5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, 15 dakikalık infüzyon ve folinik asit 20 mg/m<sup>2</sup>), yine 6 rektum kanserli ve 2 kolon kanserli hastaya radyoterapi boyunca infüzyonel 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> 24 saatlik infüzyon) ve 2 rektum kanserli hastaya da kapesitabin (1650 mg/m<sup>2</sup> sürekli infüzyon, haftanın beş günü) verilmiştir.

### **5.1. Takip Protokolü**

Hastalar tedavi süresince 2 haftada bir (toplamda 12 siklus), tedavinin bitiminden sonraki iki yıl 3 ayda bir, 3-5 yıl arası 6 ayda bir sonrasında ise yıllık olarak takip edilmiştir. Takiplerde rutin olarak hikaye, fizik muayene, kan biyokimyası, tam kan sayımı ve CEA düzeylerine bakılmış, PA akciğer grafisi, USG ya da BT tetkikleri istenmiştir. Kolonoskopi takipleri; ilk kolonoskopisi tümör hariç normal olanlarda 2-3 yılda bir, polip saptananlarda daha sık yapılmıştır. USG ya da tomografisi şüpheli olanlara ya da CEA yükselişi saptananlara pozitron emission tomografisi (PET) istenmiştir. Değerlendirmeler yeniden nüksetme, ikinci kanserler geç toksisite ve ölüm için yapılmıştır. Son analizlerin bitiş tarihi 11 Kasım 2009'dur. Yan etkiler Ulusal Kanser Enstitüsü'nün ortak toksisite kriteri versiyon-1'e (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, version 1) göre derecelendirilmiştir.

### **5.2. İstatistiksel Analiz**

Hastaların operasyon tarihinden yeniden nüksetme ya da ölüme kadar geçen süre hastalıksız sağkalım (DFS) olarak tanımlanmıştır. Takip süreci, hastanın tedavi almasından en son takip vizitine ya da verilerin en son güncelleme tarihine kadar olan ayların sayısı olarak tanımlanmıştır. Analiz yapılırken, nonkolorektal tümörler ihmal edilmiş olup, ikinci kolorektal kanserler yeniden nüksetme olarak tanımlanmıştır. Toplam sağkalım (OS) ise yine

hastanın operasyon tarihinden itibaren herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre ya da verilerin en son güncelleme tarihine kadar olan zaman olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel işlemlerde SPSS for Windows 11.0 paket programı kullanılmış, sağkalım eğrileri Kaplan-Meier metodu ile elde edilmiş ve log-rank yöntemiyle karşılaştırılmıştır.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Hastalar ve Tedavi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniği'nde 1998 ve 2009 yılları arasında izlenen evre II ve III KRK'li vakaların 37'si (%46.2) kadın, 43'ü (%34.4) erkekti. Ortalama yaş tüm seri için 56.6 (sınırlar 27-86 yıl) idi. Hastaların 39'unda (%31.2) ek hastalık vardı. En sık nedenler hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı idi. Yirmisekiz hastanın tümör lokalizasyonu rektum iken 52 hastada kolon tutulumu mevcuttu. Hastaların 12'si (%15) evre II, 68'i ise (%85) evre III hastalığa sahipti. Hasta karakteristikleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Hasta karakteristikleri

Klinik Karakteristikler	Hasta yüzdesi
Ortalama yaş	56.6
Yaş kategorisi	
< 65 y	25
≥ 65 y	75
Cinsiyet	
Kadın	46.2
Erkek	34.4
Hastalık evresi	
Evre II	12
Evre III	68
İnvazyon derinliği	
T <sub>2</sub>	7.5
T <sub>3</sub>	68
T <sub>4</sub>	23.8
Evre III için nod tutulumu	
1-4	52.5
>4	27.5
Histoloji	
İyi diferansiye	45
Orta derecede diferansiye	48
Az diferansiye	6.2

Hastalar ortalama 7 kür (2-12 kür) okzaliptatin bazlı kemoterapi almışlardır. Hastaların 41'i (%51.2) FOLFOX<sub>4</sub>, 15'i (%18.8) FOLFOX<sub>6</sub>, 13'ü (%16.2) FLOX, 11'i (%13.8) XELOX almıştır (Tablo 3,4,5,6). Hastaların 36'sına (%45) radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi alan hastaların 18'inde rektum, 18'inde ise kolon kanseri mevcuttur.

Tablo 3: FOLFOX<sub>4</sub> kemoterapi şeması

İlaçlar	Veriliş Şekli	1	2
Oxaliptatin (85 mg/m <sup>2</sup> )	1000 cc %5 dextroz içinde 2 st infüzyon	+	
Folinik asit (200 mg/m <sup>2</sup> )	250 cc %5 dextroz içinde 2 st infüzyon	+	+
5-FU (400 mg/m <sup>2</sup> )	250 cc SF ile 15 dk infüzyon	+	+
5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> )	1000 cc SF içinde 22 st infüzyon	+	+

Tablo 4: FOLFOX<sub>6</sub> kemoterapi şeması

İlaçlar	Veriliş Şekli	1.gün
Oxaliptatin (85 mg/m <sup>2</sup> )	1000 cc %5 dextroz ile 2 st infüzyon	+
Folinik asit (200 mg/m <sup>2</sup> )	250 cc %5 dextroz ile 2 st infüzyon	+
5-FU (400 mg/m <sup>2</sup> )	250 cc SF ile 15 dk infüzyon	+
5-FU (2600 mg/m <sup>2</sup> )	1000 cc SF ile 46 st infüzyon	+

Tablo 5: FLOX kemoterapi şeması

İlaçlar	Doz	Veriliş Şekli	1	8	15	22	29	36
Folinik asit (500 mg/m <sup>2</sup> )	800	250 cc %5 dextroz ile 2 st infüzyon	+	+	+	+	+	+
5-Fluorourasil (500 mg/m <sup>2</sup> )	750	250 cc %5 dextroz ile 15 dk infüzyon	+	+	+	+	+	+
Oxaliplatin (85 mg/m <sup>2</sup> )	135	1000 cc %5 dextroz ile 2 st infüzyon	+		+		+	

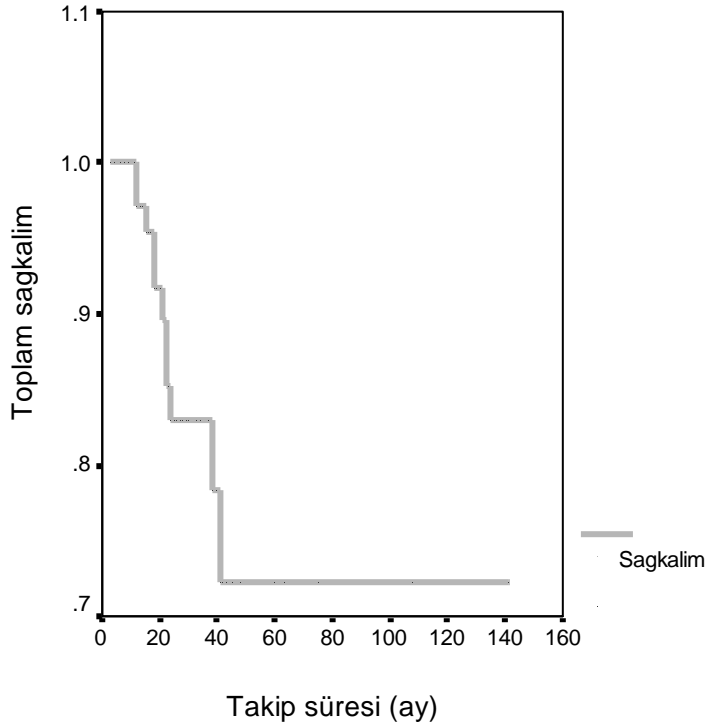
Tablo 6: XELOX kemoterapi şeması

İlaçlar	Veriliş Şekli	Günler
Oxaliplatin (130 mg/m <sup>2</sup> )	250 cc %5 dextroz ile 2 st infüzyon	1. gün
Xeloda (1500 mg/m <sup>2</sup> /gün)	Ağızdan .... tb sabah ve .... tb akşam	1-14 günler

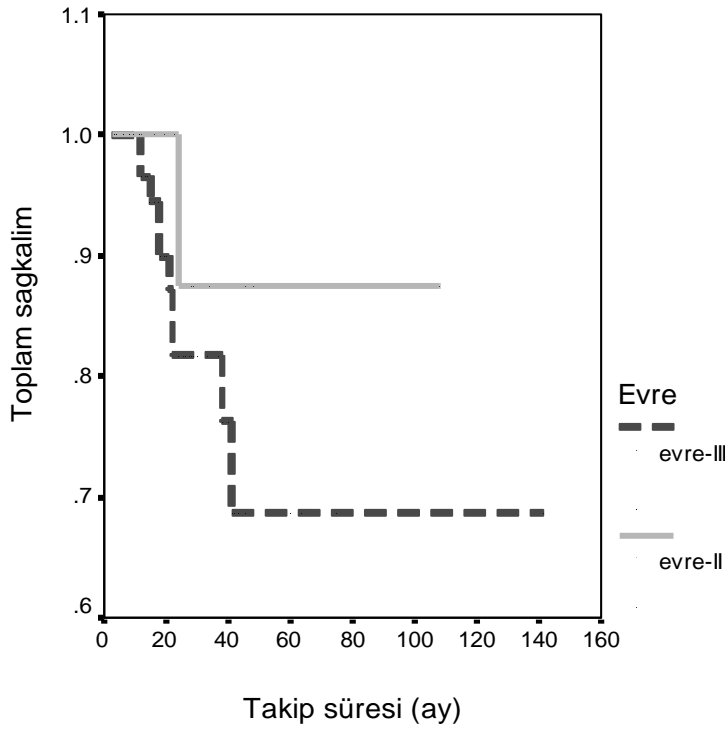
## 6.2. Toplam Sağkalım (OAS) Analizi

Hastaların medyan takip süreleri 22 ay (range 3-141 ay) olup, takip süresi kısa olduğundan medyan sağkalıma ulaşılammıştır. Evre II ve III için tüm hastaların 3 yıllık sağkalım olasılığı %82.9, 5 yıllık sağkalım olasılığı %72.3 olarak saptanmış olup literatüre uygun bulunmuştur (Şekil 2). Buna ek olarak evre II ve III tümörlü hastalar için bağımsız OAS analizleri gerçekleştirilmiştir. Ancak, hastalığın evresi ile tedavi arasındaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (OAS için  $p=0.367$ , DFS için  $p=0.682$ ). Bu sonuç da yine literatürle uyumludur ve bizim çalışmamız için bu hastalarda medyan sağkalıma ulaşılammışıyla ilişkili olabilir (Şekil 3). Toplamda 11 ölüm (%13.5) gerçekleşmiş olup, bunların 3'ü XELOX, 3'ü FLOX, 1'i FOLFOX<sub>6</sub>, 4'ü de FOLFOX<sub>4</sub> alan hastalardır. Ölümünün büyük çoğunluğunu ileri yaşta, hastalığı yeniden nüksetmiş hastalar oluşturmaktadır.

Şekil 2: Tüm hastaların toplam sağkalım eğrisi (OS)



Şekil 3: Hastaların evrelerine göre sağkalım eğrisi (OS):

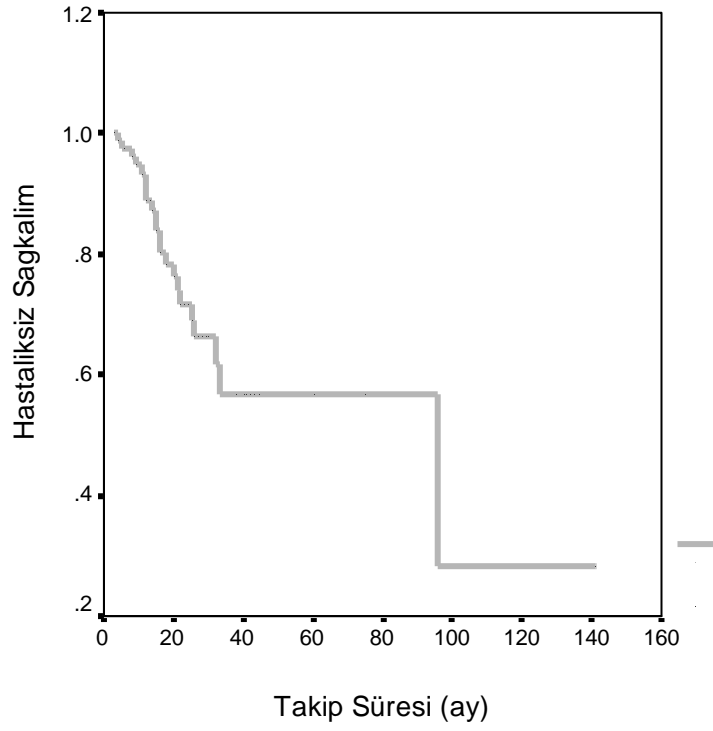


### 6.3. Hastaliksız Sağkalım Analizi (DFS):

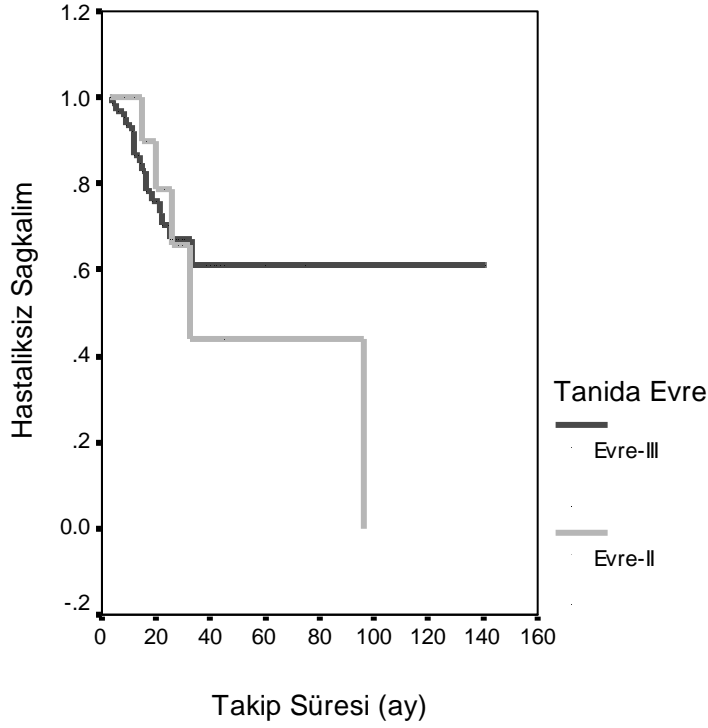
Tüm hastalar için 22 aylık medyan takip süresinden sonra hastaların %25'inde (23) hastalık nüksetmiş, bunlar da en sık karaciğer (12 hasta; %15), ve kolorektal (4 hasta; %5) bölgede saptanmıştır (1 hastada akciğer, 1 hasta intraabdominal lenf nodu ve akciğer, 1 hasta mesane, 1 hasta peritoni 2 hasta periton ve karaciğer, 1 hastada akciğer ve rektum) (Şekil 4). Tüm hastaların 3 yıllık hastaliksız sağkalım analizi % 56 olarak saptanmış olup, evre II'de medyan hastaliksız sağkalım 32 aydır (aralık; 20.75-43.25). Evre III için medyan hastaliksız sağkalıma ulaşılamamıştır. Evre II ve III için hastaliksız sağkalım (DFS) analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ( $p=0.758$ ) olup, bu durum yaş, lenf nodu

incelemesi durumu, T evresi, tümör obstrüksiyonu ve tümörün farklılaşma derecesi gibi prognostik faktörlerin tedavinin etkisinde anlamlı olduğu yönünde yorumlanabilir (Şekil 5).

Şekil 4: Tüm hastaların hastaliksız sağkalım eğrisi (DFS)



Şekil 5: Hastaların evrelerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi (DFS)



#### 6.4. Güvenlik :

Güvenlik analizine aldığı kür sayısından bağımsız olarak tüm hastalar dahil edilmiştir. Hastaların 7'sinde (%8.8) grade IV nötropeni görülmüştür. Sadece 1 hastada (%1.2) grade IV trombositopeni saptanmış ve bu nedenle de okzaliplatin doz azaltılması yapılmıştır. Hastaların 19'unda (%24) diyare ortaya çıkmış, bunların 7'sinde grade III (%8.8), 2'sinde de (%2.5) grade IV diyare görülmüştür. Grade IV diyare görülen hastalarda okzaliplatin tedavisine son verilmiştir. Hastaların 16'sında (%20) nörotoksisite bulguları saptanmıştır. Periferik sensörinöral nöropati 8 hastada grade I (% 10), 7 hastada grade II (%8.7), 1 hastada grade III (%1.2) olarak saptanmıştır. Grade III nörotoksisite gelişen hastalarda okzaliplatin tedavisine son verilmiştir. Hastaların 18'i (%22.5) tedavi sırasında grade I-III bulantı kusma, 16'sı

(%20) grade I-II asteniden yakınmışlardır. Hastaların 3'ünde (%3.8) grade III diyare, nütropeni ve trombositopeni nedeniyle okzaliplatin doz azaltılması yapılmış, 2 hastada allerjik reaksiyon, 1 hastada derin ven trombozu, 1 hastada grade IV trombositopeni, 3 hastada da grade III-IV nörotoksisite geliştiğinden okzaliplatin tamamen kesilmiştir. Hastaların 3'ünde (%3.8) tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde, 1'inde (%1.2) de böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmıştır. Hastaların 23'ünde (%25) hastalık nüksetmiştir ve nükseden hastaların 19'unda kolon, 4'ünde rektum kanseri mevcuttur. Hastalığın nüksü en sık karaciğer (12 hasta; %15; 9'u kolon, 3'ü rektum ca), ve kolorektal (4 hasta; %5; 2'si rektum, 2'si kolon ca) bölgede olmuştur (1 hastada akciğer, 1 hasta intraabdominal lenf nodu ve akciğer, 1 hasta mesane, 1 hasta peritoni 2 hasta periton ve karaciğer, 1 hastada akciğer ve rektum).

## 7. TARTIŞMA

Bu çalışmada aynı ekip tarafından, multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmiş bir KRK serisinin sonuçları irdelenmiştir.

KRK nedeniyle hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmı ileri evrededir. Evre, KRK'in prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. İleri evre KRK'in tedavisinde sistemik kemoterapi uygulamasının önemli rol oynadığı 1990'lı yıllarda yayınlanan çalışmalarda gösterilmiştir.

Okzalipatin, KRK tedavisinde yakın zamanda yararı gösterilmiş bir kemoterapötiktir ve optimum uygulaması ile ilgili araştırmalar halen sürmektedir.

Bizim çalışmamızda takip süresinin kısa olmasından dolayı (medyan takip süresi 22 ay) medyan sağkalıma ulaşılamamıştır. Tüm hastalar için 3 yıllık hastalısız sağkalım süresi %56.8, toplam sağkalım süresi ise %82.9 olarak saptanmıştır. MOSAIC çalışmasının en son yayınlanan istatistiksel analizinde 3 yıllık DFS %66, 6 yıllık OAS %78 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, hastaların evresi göz önüne alınarak yapılan analizde evre II ve III hastalar için hastalısız sağkalım ve toplam sağkalımda istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (OS için  $p=0.367$ , DFS için  $p=0.682$ ). Bu, hasta sayısının azlığı ve evre II olarak kabul edilmiş bazı vakalarda operasyon sırasında aslında yetersiz lenf nodu çıkarılmış olmasına bağlı olabilir. Literatürde de, evre II hastalar için 5 yıllık DFS ve 6 yıllık OAS verilerinde adjuvant tedavi ile önemli bir gelişme saptanmadığından bahsedilmektedir. Bu nedenle de evre III hastalarda cerrahi müdahale sonrası adjuvant kemoterapi uygulanması standart hale gelmiş olmasına rağmen adjuvant terapinin evre II kolon kanserindeki rolü tartışmalı olarak kalmıştır. MOSAIC çalışmasında da  $LV_5FU_2$  ile karşılaştırıldığında  $FOLFOX_4$  ile tedavi edilen yüksek riskli evre II hastalığa sahip hastaların 5 yıllık DFS verilerinde iyileşme

yönünde bir trend elde edilmiştir. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-07 çalışmasında alternatif bir FL programına (haftalık Roswell Park FL hapı rejimi) eklenen okzaliplatin, birbirine benzer evre II ve evre III kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavi olarak değerlendirmiş, MOSAİC çalışmasında olduğu gibi, okzaliplatinin ilave edilmesi, DFS verilerindeki önemli faydalarla ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli takip ile, okzaliplatin ilavesi sayesinde elde edilen bu DFS avantajı, OS verileri için olumlu bir iyileşme olarak görünmektedir.

Çalışmamızda, hastaların yaşam eğrisi incelendiğinde toplam sağkalım eğrisinin hastalıksız sağkalımdan daha iyi seyrettiği izlenmekle beraber, bu durum hastalığın nüksetmesi sonrası uygulanan tedavilerin (okzaliplatin, bevacizumab, irinotekan, cetuximab ve metastaz cerrahisi) toplam sağkalım verilerinin gelişmesine katkıda bulunduğu şeklinde açıklanabilir. Fakat okzaliplatin tedavisinin hastalığın nüksünde ve ölüm riskinde azalma sağladığı kanıtlanmış olup, hastalıksız sağkalımda meydana gelen iyileşmenin toplam sağkalımda da uzamaya neden olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda hastaların 16'sında (%20) nörotoksisite bulguları saptanmıştır. Bunların 18'inde grade I-II, sadece 1 hastada grade III (%1.2) nöropati saptanmıştır. MOSAIC çalışmasında FOLFOX<sub>4</sub> ile tedavi edilen hastaların %92'sinde tedavi esnasında çeşitli derecelerde periferik sensöryal nöropati (PSN) gelişmesine rağmen grade III nöropati sıklığı %12.5 olarak belirtilmektedir. Çalışmada semptomların zaman içerisinde azaldığı veya düzeltildiği, terapinin sona ermesinden dört yıl sonra, hastaların %15.5'inde kalıntı şeklinde PSN görüldüğü, fakat %1'inde şiddetli derecede kabul edilebilecek semptomlara rastlandığı belirtilmiştir. Bizim saptadığımız verilerin daha az olması çalışmamızın retrospektif dosya taraması şeklinde planlanmış olması ve dosyalardaki verilerin yetersiz olarak kaydedilmesine bağlı olabilir. İlerleyen dönemlerde hastaların kaçında rezidüel semptomların kaldığı da takibe

devam edilmesiyle ortaya çıkarılabilir. Literatürde PSN istisna olarak kabul edilirse okzaliplatinin uzun vadede başka herhangi bir yan etkisine rastlanmamıştır. NSABP C-07 çalışmasında da tedaviden sonraki 6 yıl içerisinde okzaliplatin ile bağlantılı nörotoksisite semptomlarının klinik öneme ulaşmadığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada kümülatif olarak okzaliplatine maruz kalma miktarı MOSAIC çalışmasına göre daha düşüktür. MOSAIC ve C-07 çalışmalarının nörotoksisite verilerine dayanarak tedavi siklusları sırasında ortaya çıkan persistant parestezi ve fonksiyon kaybına sahip hastalarda okzaliplatin tedavisine son verilmesi düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda da grade III nöropatisi gelişen hastalarda tedaviye son verilmiştir.

Çalışmamızda hasta sayısı yetersiz olduğundan, yan etki ve etkinlik profili açısından FOLFOX<sub>6</sub>, FOLFOX<sub>4</sub>, FLOX, XELOX protokolü alan hastalar için alt grup analizleri yapılamamıştır.

Çalışmamızda hastalar ortalama olarak 7 kür okzaliplatin kemoterapisi almışlardır. Tedavilerde kaç siklus okzaliplatinin uygulanması gerektiği önemli bir soru olarak karşımızda durmaktadır. Bu soruya şu anda, evre 3 kolon kanserli hastalarda DFS açısından, 3 aylık okzaliplatine dayalı bir adjuvan terapinin 6 aylık özdeş bir terapidenden daha aşağı bir etkiye sahip olmadığını kanıtlamayı amaçlayan “(IDEA) Colon Cancer Prospective Pooled Analysis“ analiz çalışmasında cevap aranmaktadır.

KRK’de metastaz en sık olarak karaciğere, daha sonra da akciğere olmaktadır<sup>148</sup>. Bizim hasta grubumuzda da önemli oranda karaciğer metastazı saptanmıştır.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kolon kanserinin adjuvan tedavisinde belirli bir FU rejimi ve leucovorin’e ilave edilen okzaliplatinin DFS’e olan katkısını ortaya koymuş ve bu etkinin OS yararına da dönüştürülebileğini göstermiştir. Çalışmamızda da elde ettiğimiz

sonuçlar göstermektedir ki, okzaliptatin, cerrahi müdahale sonrası küratif tedaviye sağlanan evre III kolon kanserli hastalar için kullanılırdır. Evre II yüksek-riskli hastalığa sahip hastaların da benzer tedaviden yararlanabileceğine dair kanıtlar olmasına rağmen, bu hastaların bütünü için benzer bir sonuca varılamamaktadır. Tedavi süresi, yeni ajanların kullanılması, hedef ajan kombinasyonlarının optimizasyonu, gelecek için kritik sorunları oluşturmaktadır.

## 8. SONUÇ

KRK morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık grubu olduğundan önemli bir sağlık sorunudur. Multidisipliner tedavi yaklaşımları ile erken evre hastalarda kür elde edilebilmesine rağmen, ileri evre hastalarda tedavinin temelini palyatif yaklaşımlar oluşturmaktadır. KRK'de uzun yaşam süresini yakalamanın anahtarı erken tanı olup, tanıda klinik şüphe ve özellikle yüksek riskli hastalarda semptomların yakın takibi esastır. Ne yazık ki genel olarak klinik belirti ve bulgular ortaya çıktığında hastalık ileri evrededir. KRK'de primer tedavi cerrahidir. Lokal-ileri evre KRK'in tedavisinde özellikle okzaliptatin bazlı kemoterapi kombinasyonlarının önemi büyüktür ve MOSAIC ve NSABP C-07 gibi büyük çaplı çalışmalarda okzaliptatinin kombinasyon kemoterapisine eklenmesinin hastalısız sağkalım ve toplam sağkalıma katkısı olduğu kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da toplam sağkalımda daha belirgin olmak üzere toplam sağkalım ve hastalısız sağkalımda yararı olduğu saptanmıştır. Yaşam süresi ve yaşam kalitesine olan etkisi göz önüne alınarak genel durumu iyi olan hastalarda postoperatif adjuvant tedavinin geciktirilmeden başlanması gerekmektedir. Mevcut ajanlar arasında okzaliptatin bazlı kemoterapi rejimleri cerrahi müdahale sonrası küratif tedavi sağlanmış evre III hastalarda kullanışlıdır. Evre II ve yüksek riskli hastalığa sahip hastaların da benzer tedaviden yararlanabileceğine dair kanıtlar olmasına rağmen tüm evre II hastalar için kanıtlanmış bir sonuç yoktur.

Tedavinin süresi, uygulanacak siklus sayısı ve hedef tedavi ajanları ile kombinasyonların optimizasyonunun sağkalıma etkisi aydınlatılması gereken sorunlardan birkaçını oluşturmaktadır.

## 9. ÖZET

### KOLON KANSERLİ HASTALARIN ADJUVAN KEMOTERAPİSİNDE OKZALİPLATİN İÇEREN KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kolorektal kanserler, genetik, diyetel faktörler ve çevresel koşullara bağlı olarak sıklığı giderek artan malign hastalıklardandır. Kolorektal kanserlerde ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahiye adjuvan olarak eklenen kemoterapinin hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalıma olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir.

Bu çalışmada evre II ve III kolon kanserli hastalarda okzaliplatin içeren kemoterapi rejimlerinin etkinlik ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine 1998-2009 yılları arasında başvurmuş ve postoperatif okzaliplatin bazlı kemoterapi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 12'si evre II, 68'i ise evre III idi. Hastaların medyan takip sürelerinin 22 ay (range 3-141 ay) gibi kısa bir süre olması nedeniyle, medyan sağkalıma ulaşmak mümkün olmamıştır. Evre II ve III için tüm hastaların 3 yıllık sağkalım olasılığı %82.9, 5 yıllık sağkalım olasılığı %72.3 olarak saptanmıştır. Hastalığın evresi ile tedavi arasındaki etkileşim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Tüm hastaların 3 yıllık hastalıksız sağkalım analizi %62 olarak saptanmış olup, evre II'de medyan hastalıksız sağkalım 27 ay (range; 21.46-32.54) olup Evre III için medyan hastalıksız sağkalıma ulaşılamamıştır. Evre II ve III için hastalıksız sağkalım (DFS) analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.682).

Grade III PSN, 1 hastada , grade IV nötropeni 7 hastada, grade IV diyare 2 hastada ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak; lokal ileri kolon kanserinde okzaliptatin içeren kombinasyonların yeri büyüktür ve yaşam süresi ve kalitesine olan etkisi göz önüne alınarak postoperatif tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, adjuvan, okzaliptatin.

## 10. SUMMARY

### EVALUATION OF EFFICACY AND TOXICITY OF OXALIPLATIN BASED CHEMOTHERAPY REGIMENS IN COLONRECTAL CANCER PATIENTS AS ADJUVANT SETTING

Colorectal cancers are one of the malignant diseases with increasing frequency due to dietary factors and environmental exposure.

This study aimed to evaluate the oxaliplatin containing chemotherapy regimens in stage II and III patients as adjuvant settings. In this study, 80 colorectal cancer patients followed at Gazi University Medical Oncology clinic between 1998 and 2009, to whom curative surgery performed and postoperative oxaliplatin based chemotherapy was administered, were evaluated retrospectively. Twelve patients had stage II, 68 patients had stage III diseases. Because of a shorter duration of median follow-up as 22 months (range 3-141 months), it could not attain median survival. The probabilities of surviving at 3 years were 82.9% and 5 years were 72.3% for all patients. There was no statistically significant difference between stage II and III patients in terms of DFS. Disease free survival was calculated as 27 months (range; 21.46-32.54) in stage II patients but median disease free survival was not achieved for stage III patients.

Grade III peripheral sensoryneural neuropathy during treatment was reported in one patient, grade IV neutropenia in 7 patients and grade IV diarrhea was reported in 2 patients.

Oxaliplatin combination chemotherapy has an important role in the treatment of local advanced colorectal cancer as adjuvant setting. In respect to effect on survival and quality of life, treatment should be started immediately after surgery.

Key Words: Colorectal cancer, adjuvant, oxaliplatin.

## 11. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society;2007
2. Sant M, Capocaccia R, Coleman M, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1659-1667.
3. Blomqvist P, Ekblom A, Nyren O, et al. Survival after colon cancer, 1973-1990 in Sweden. Convergence between catchment areas. *Ann Surg* 1997; 225: 208-216.
4. Martijn H, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, et al. Improved survival of patients with rectal cancer since 1980: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2073-2079.
5. Finn Faivre C, Maurel J, Benhamicher AM, et al. Evidence of improving survival of patients with rectal cancer in France: a populationbased study. *Gut* 1999; 44: 377-381.
6. Ries La, Wingo Pa, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000; 88: 2398-2424.
7. Enblad P, Adami HO, Bergstrom R, et al. Improved survival of patients with cancers of the colon and rectum? *J Natl Cancer Inst* 1998;80: 586-591.
8. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, Guyatt GH, (eds). *Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine* (2nd ed). LittleBrown: Boston, 1991.
9. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut* 2000; 47: 533-538.
10. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota colon cancer control Study. *N Eng J Med* 1993;328: 1365-1371.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74-108, 2005)

12. Christine A. Lacubuzio-D., elizabeth M., Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394
13. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.
14. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335:715-8
15. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1*. 9<sup>th</sup> ed. Mosby, 2004:776-855.
16. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857-869.
17. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990; 98: 371-379.
18. Ströhle A, Maike W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm*, 2007; 30: 25-32.
19. Thomas K. Molecular pathology and morphogenesis of colorectal cancer. *Türk Patoloji Derneği Mezuniyet Sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul*. 2005:38-46.
20. Thomas E.R, Ira J.K. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. *American Family Physician*, 1999: 1-12.

21. Silverberg SG, De Lellis RA, Frable WJ, Li Volsi VA, Wick MR. Neoplastic disease of the small and large intestines. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, Volume 2. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 1419-1464.
22. Gülen D. Duodenal ve intestinal endokrin tümörlerde tanı ve prognostik özellikler Türk Patoloji Derneği Meslek İçi Eğitim Toplantıları I. Endokrin patolojisi günleri, İstanbul. 2006: 60-65.
23. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J, Jarvien H, Roberts P. Pre-operative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. Eur J Cancer, 1996; 32A:1156-1161.
24. Gotzos V, Wintergerst ES, Musy YP, Spichtin HP, Genton CY. Selective distribution of calretinin in adenocarcinomas of the human colon and adjacent tissues. Am J Surg Pathol, 1999; 23: 701-711.
25. Piard F, Martin L, Chapusot C, Ponnelle T, Faivre J. Genetic pathways in colorectal cancer: interest for the pathologist. Ann Pathol. 2002 Sep; 22: 277-88.
26. Etseller M, Sparks A, Toyota M, Sanchez-Cespedes M, Capella G, Peinad MA. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. Cancer Res, 2000; 60: 4366-4371.
27. American Joint Committee on Cancer AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York:Springer, 2002:113-118.
28. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50.042 patients. Ann Surg 2002; 236:416-421.

29. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
30. Griffin MR, Bergstarlh EJ, Coffey RJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987;60:2318-2324.
31. Bauer KD, Lincoln ST, Vera-Roman JM, et al. Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploidy in colonic adenocarcinomas. *Lab Invest* 1987;57:329-335.
32. Lanza G, Gafa R, Santini A, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a prospective flow cytometric study. *Cancer* 1998;82:49-59.
33. Compton C, Fenoglio-preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.
34. Aaltonen La, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-816.
35. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998;58:3455-3460.
36. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-5257.

37. Thibodeau SH, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998;58:1713-1718.
38. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, et al. Thymidylate synthase expression in colon carcinomas with microsatellite instability. *Clin Cancer Res* 2006,12:2738-2744.
39. Tavazoie SF, Alarcon C, Oskarsson T, et al: Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 451:147-152,2008.
40. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer*, 2001; 88: 1177-1206.
41. Louhimo J, Carpelan Holmström M, Alfthan H, Stenman UH, Jarvinen HJ, Haglund C, Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2002.
42. Dudoet B, Jacop L, Beuzeboc P, Magdelenat H, Robine S, Chapuis Y, Presence of villin, a tissue-specific cytoskeletal protein, in sera of patients and a initial clinical evaluation of its value for the diagnosis and follow up of colorectal cancers. *Cancer Res*, 1990; 50:438-443
43. El-Bahravy MA, Poulson R, Jeffery R, Tolbot I, Alison MR. The expression of E-cadherin and catenins in sporadic colorectal carcinoma. *Hum Pathol*, 2001; 32:1216-1224.
44. Imamura H, Sano K, Harihara Y, Noie T, Hasegawa K, Minagawa M, Takayama T, Makuuchi M, Complete remission of disease for 5 years following initial and repeat resection of the liver for the removal of 22 metastases of colorectal origin. *Hepatobiliary pancreat Surg*, 2003; 10:321-324.

45. Sobrero A, Guglielmi A, Grossi F, et al. Mechanism of action of fluoropyrimidines: relevance to the new developments in colorectal cancer chemotherapy. *Semin oncol* 2000;27(Suppl 10):72-77.
46. Zhang ZG, Harstrick A, Rustum YM. Modulation of fluoropyrimidines: role of dose and Schedule of leucovorin administration. *Semin Oncol* 1992;19(Suppl 3):10-15.
47. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus Schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-atlantic Oncology program study. *J Clin oncol* 1989;7:425-432
48. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-2292
49. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097-4106
50. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24:2059-2064, 2006.
51. Yen-Revello JM, Goldberg RM, McLeod HL: can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? *Clin Cancer Res* 14:8-13, 2008.
52. Iyer L, Ratain MJ. Clinical pharmacology of camptothecins. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42(Suppl):S31-S43.

53. Klein CE, Gupta E, Reid JM, et al. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:638-647.
54. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity. A molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5151-5159.
55. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, et al. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005;11:1226-1236.
56. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25 (Suppl 5):4-12.
57. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003;30 (Suppl 159:5-13).
58. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
59. Mendelson J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2787-2799.
60. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005;65:671-680.
61. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J med* 2004; 350:2335-2342.

62. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
63. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al: Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 25:3230-3237, 2007.
64. Freeman D, Juan T, Meropol NJ, et al: Association of somatic KRAS gene mutations and clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. 14th European Cancer Conference (ECCO). Barcelona, Spain, September 23-27, 2007 (abstr 3014).
65. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type K-ras is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Mar 3[Epub ahead of print]).
66. Shia J, Klimstra DS, Li AR, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2005;18:1350-1356.
67. Goldberg RM. Cetuximab. *Nat Rev Drug Discov* 2005;(Suppl):S10-S11.
68. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin oncol* 2005;23:5235-5246.
69. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208.

70. Malik I, Hecht J, Patnaik A, et al. Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstr). Proc Am Soc Clin Oncol 2005. J Clin Oncol 2005;23.
71. Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, et al. First line therapy of panitumumab, a fully human antibody, in combination with FOLFIRI for the treatment (txt) of metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstr). Eur cancer Conf (ECCO) October 2005.
72. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9:669-676.
73. Jain RK, Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. Nat Med 2001;7:987-989.
74. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. Oncology 2005;69(Suppl 3):25-33.
75. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first line metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase II trial. J Clin oncol 2005;23:3697-3705.
76. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Group (ECOG) study E2300 (abstr). ASCO GI Cancers Symposium 2005a;169a.
77. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. J Natl Cancer Inst 1988;80:30-36.
78. Smith RE, Colengo L, Wieand HS, et al. Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-year results of NSABP protocol C-01. J Natl Cancer Inst 2004;96:1128-1132.

79. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989;7:1447-1456.
80. Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma; a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-326.
81. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
82. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-944.
83. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
84. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, et al. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma-long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. Gruppo Italiano valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. *Cancer* 1998;82:2135-2144.
85. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil leucovorin, and

levamisole in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: results from the NSABP C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559.

86. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin oncol* 2005;23:8671-8678.

87. Andre T, colin P, Louvet C et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin oncol* 2003;21:2896-2903.

88. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1859-1865.

89. Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al. Updated efficacy findings from the X-ACT phase III trial of capecitabine versus bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients with Dukes' C colon cancer. Program and Abstracts of the 41st Annual Meeting of ASCO, May 13-17, Orlando, Florida. *Eur J Cancer* 2005; 3(Suppl):3521.

90. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al: 5-year overall survival update from the X-ACT trial of capecitabine vs. 5-FU/LV as adjuvant treatment for stage III colon cancer. 14th European Cancer Conference (ECCO), Barcelona, Spain, September 23-27, 2007 (abstr 1LB).

91. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as firstline treatment for colorectal cancer. A multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.

92. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
93. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the ASCO, May 13-17, Orlando, Florida. *Eur J Cancer* 2005;3(Suppl):3501.
94. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25:2198-2204, 2007.
95. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-07. Program and abstracts of the 41st Annual meeting of the ASCO, May 13-17, Orlando, Florida. *Eur J Cancer* 2005;3(Suppl):3500.
96. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. *J Clin Oncol* 25:102-109, 2007.
97. Saltz LB, Niedzwicki D, Hoillis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil / leucovorin versus fluorouracil / leucovorin alone in stage III colon cancer (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:246a.
98. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan-5- fluorouracil/folinic acid versus 5-FU/FA in stage III colon cancer patients:PETACC 3. Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the ASCO, May 13-17, Orlando, Florida. *Eur J Cancer* 2005;3(Suppl):LBA8.

99. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802) (abstr). Proc Am Soc Clin Oncol 2005. J Clin Oncol 2005;23:3502.
100. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConcey C, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370:2020-2029, 2007.
101. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. J Clin Oncol 1995;13:2936-2943.
102. Gray RG, Barnwell J, Hills R, et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy vs observation including 3238 colorectal cancer patients (abstr). Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:246a.
103. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer. Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). J Clin Oncol 1999;17:1349-1355.
104. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22:1797-1806.
105. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systemic review from the Cancer Care Ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004;22:3395-3407.
106. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portalvein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results

of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990;8:1466.

107. Liver Infusion Meta-Analysis Group. Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:497-505.

108. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, et al. Prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy for the prevention of liver metastasis in patients with colon carcinoma: a randomized control trial. *Cancer* 2004; 100:590-597.

109. Portier G, Rougier P, Milan C, et al. Adjuvant systemic chemotherapy using 5-Fluorouracil and folinic acid after resection of liver metastases from colorectal cancer origin (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:133a.

110. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, et al. Fluorouracil plus leucovorin versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer: results of the ENG randomized trial (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:149a.

111. Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998;228:756-762.

112. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048.

113. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499-1505.

114. Labianca R, Fossati R, Zaniboni A, et al. Randomized trial of intraportal and/or systemic adjuvant chemotherapy in patients with colon carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:750-758.

115. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341:457-460,1993.
116. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61:1408-1416.
117. Willet CG, Badizedegan K, Ancukiewicz M, et al: prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer. Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 42:167-173,1999.
118. Carrato A, Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer: *Gastrointestinal Cancer Research 2* (suppl 2):S42-S46.2008 by International Society of Gastrointestinal Oncology 2:42-45,2008.
119. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986;58:22-28.
120. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-29.
121. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
122. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.
123. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin oncol* 1997;15:2030-2039.

124. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750.
125. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomised trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396.
126. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999;42:403-418.
127. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002;123:24-32.
128. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
129. Roh MS, Colangelo L, Wieand S, et al. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:247a.
130. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
131. Roh MS, petrelli N, Wieand S, et al. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum: (NSABP R-03) (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:123a.
132. Blair S, Ellenhom JD. Transanal excision for low rectal cancers is curative in early-stage disease with favorable histology. *Am Surg* 2000;66:817-820.

133. Sengupta S, Tjandara JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001;44,1345-1361.
134. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3098-3104.
135. Rödel C, Liersch T, Herman RM, et al: Multi-center phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 25:110-117, 2007.
136. Carrato A, Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Res* 2 (suppl 2): S42-S46.
137. Mitchell EP, Anne PR, Fry R, et al. Chemoradiation with CPT-11, 5-FU in neoadjuvant treatment of locally advanced or recurrent adenocarcinoma of the rectum: a phase I/II study update (abstr1052). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:262.
138. Ryan DP, Niedzwicki D, Hollis D, et al. A phase I/II study of preoperative oxaliplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiation in locally advanced rectal cancer (abstr 3560). *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl):260.
139. Bonner JA, Giralt J, Harrari PM, et al. Phase III study of high dose radiation with or without cetuximab in the treatment of locoregionally advanced squamous cell cancer of the head and neck (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:489a.
140. Mahapatra AK. (2008) Staging of colorectal cancers. In: On-line seminars and tutorials.

## ÖZGEÇMİŞ

### KİMLİK BİLGİLERİ

**Adı Soyadı :** Neslihan DOĞAN

**Unvanı :** Asistan doktor

**Doğum Tarihi :** 27 Ağustos 1979

**Telefon :** 0535 8233117

**E-mail :** drneslihandogan@hotmail.com.tr

**İş Adresi :** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Beşevler/Ankara

### EĞİTİM DURUMU

**İlkokul :** İltekin İlkokulu

**Ortaokul :** Gazneliler İlköğretim Okulu

**Lise :** Alparslan Lisesi

**Lisans :** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Doktora :** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

### YÜRÜTTÜĞÜ GÖREVLER

**2005-2009:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Görevlisi

### BİLDİĞİ YABANCI DİLLER:

İngilizce