



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EGFR İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN METASTATİK KOLON
KANSERLİ HASTALARDA HASTALIKSIZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. VUSALA NUHOVA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi MUSTAFA DİKİLİTAŞ

MALATYA-2022



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EGFR İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN METASTATİK KOLON
KANSERLİ HASTALARDA HASTALIKSIZ SAĞKALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. VUSALA NUHOVA

ORCID ID: 0000-0002-9676-7825

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi MUSTAFA DİKİLİTAŞ

MALATYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Gastrointestinal sistem tanımı	2
2.2. Kolorektal kanser tanımı.....	2
2.3. Kolon anatomisi.....	2
2.3.1 Kolon dolaşımı.....	3
2.3.2.Kolon innervasyonu	3
2.4. Kolon histolojisi	3
2.5. Kolon fizyolojisi	3
2.6. Epidemiyoloji	3
2.7. Patoloji.....	4
2.8. Patogenez.....	6
2.9. Risk faktörleri	7
2.9.1. Genetik çevresel faktörler.....	7
2.9.2. Kolon polipleri.....	8
2.10. Koruyucu faktörler.....	9
2.11.Lokalizasyon	9
2.12. Klinik bulgular	10
2.13. Tanı	10
2.13.1. Tümör belirteçleri	10
2.13.2. Görüntü yöntemleri.....	11
2.14. Tarama	11
2.15. Evreleme	13

2.16. Prognostik faktörler	15
2.17. Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. İstatistiksel analizler	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR.....	53



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde her açıdan yanımda olan ilgisini, bilgisini eksik etmeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN' a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar sabırla yol gösteren, her konuda yardımcı olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DİKİLİTAŞ' a,

Eğitimim sürecinde yanımda olarak, değerli bilgilerini ve emeklerini sarf eden tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlığım sürecinde güzel anılar yaşadığım, arkadaşlıkları, manevi yardımı, sevgi ve saygılarını esirgemeyen, arkadaşlığımızın hep devam edeceğine inandığım başta Dr. Telman RÜSTEM, Dr. Ayshe SLOCUM, Dr. Tuğba TEZCANLAR ve Dr. Dilek KORKMAZ' a,

İlk asistanlık aylarımda iş sürecinde bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Dr. Musa AK, Dr. Onur Selçuk YİĞİT' e ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Her konuda destekçilerim olan, beni karşılıksız seven, beni ben yapan, çok sevdiğim değerli annem Basdi MESİMOVA ve babam Niyaz MESİMOV' a,

Her zaman kalbi benimle olan, tüm sıkıntılarımı sabırla dinleyen canım kardeşim Naibe GASIMOVA' ya,

Yıllardır sonsuz anlayışı ve sevgisiyle hep yanımda olan değerli eşim Dr. Ruslan NUHOV' a,

Hayatımın anlamı olan canım çocuklarım Cahid NUHOV, Nesrin NUHOVA, İlhan NUHOV' a

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Vusala NUHOVA

2022 Malatya

ÖZET

EGFR İnhibitörleri ile Tedavi Edilen Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Giriş ve amaç: Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleridir. Evre 4 kolorektal kanser tanısı almış hastaların tedavisinde EGFR inhibitörleri önem arz etmektedir. Biz de çalışmamızda EGFR ile tedavi edilen metastatik kolon kanserli hastalarda hastalısız sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Ocak 2002- Aralık 2021 tarihleri arasında Medikal Onkoloji bölümünde takip ve tedavi alan, 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Retrospektif veriler değerlendirildi. Hasta verileri hasta dosyaları ve ENLİL bilgisayar otomasyon sisteminden elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 101 hastadan 69'u erkek, 32'si kadın idi. Bunlardan 55 yaş üstü hasta sayısı 74 iken, 55 yaş altı hasta sayısı 27 idi. 101 Hastanın 81'inde sol tutulum, 20'sinde sağ tutulum görüldü. 101 hastanın 55'ine rektum kanseri, 46'sına da kolon kanseri tanısı konulmuştu. Hastaların 59'u Setuximab, 42'si panitumumab tedavisi almıştı. 101 hastanın 47'sinde metastaz karaciğerde görülürken, 54'ünde karaciğer dışında görülmüştü. 101 hastanın 50'si 1.basamak tedavisi alırken, 51 hasta ise diğer basamak tedavileri görmüştü. Yaş, cinsiyet, ilaç farkı, primer tümör lokalizasyonu (tanı), tutulum yeri ile hastalısız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilirken ($p>0.05$); karaciğer metastazları olan, diğer basamak tedavi alan hastalarla hastalısız sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen metastatik kolon kanser tanılı hastalarda karaciğer metastazı olan hastalar ve 1. basamak dışı tedavi alanlar ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı ilişki görüldü.

Anahtar sözcükler: Metastatik kolon kanseri, EGFR, hastalısız sağkalım, yaş, cinsiyet, ilaç, tanı, tutulum, karaciğer, basamak tedavi.

ABSTRACT

Factors Affecting Disease-Free Survival in Patients with Metastatic Colon Cancer Treated with EGFR Inhibitors.

Introduction and purpose: Colorectal cancers are the most common cancers of the gastrointestinal tract. EGFR inhibitors are important in the treatment of patients diagnosed with stage 4 colorectal cancer. In our study, we aimed to investigate the factors affecting disease-free survival in patients with metastatic colon cancer treated with EGFR inhibitors.

Materials and methods: Patients older than 18 years of age who received treatment and follow-up in the Department of Medical Oncology at Turgut Özal Medical Center between January 2002 and December 2021 were included in the study. Retrospective data were evaluated. Patient data were obtained from patient files and ENLİL computer automation system.

Results: Of the 101 patients included in the study, 69 were male and 32 were female. While the number of patients over 55 years of age was 74, the number of patients under 55 was 27. Left involvement was observed in 81 of 101 patients and right involvement was seen in 20 patients. Of 101 patients, 55 were diagnosed with rectal cancer and 46 with colon cancer. Of the patients, 59 received cetuximab and 42 received panitumumab. While metastases were identified in the liver in 47 of 101 patients; 54 of the patients had metastases outside the liver. Fifty of 101 patients received first-line treatment, while 51 patients received other-line treatments. There was no statistically significant relationship between age, gender, drug difference, primary tumor localization (diagnosis), site of involvement and disease-free survival ($p>0.05$); there was a significant correlation between disease-free survival and patients with liver metastases who received other step therapy ($p<0.005$).

Conclusion: In patients with metastatic colon cancer treated with EGFR inhibitors, a significant correlation was found between patients with liver metastases and those who received non-first-line treatment and disease-free survival.

Key words: Metastatic colon cancer, EGFR inhibitors, disease-free survival, age, gender, drug, diagnosis, involvement, liver, step therapy.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
GİS	: Gastrointestinal Sistem
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
MİNEN	: Mikst Nöroendokrin ve Non-nöroendokrin Neoplazi
HNPPC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CA 19-9	: Karbohidrat Antijeni
APC	: Adenomatosis Polipozis Koli
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
DCC	: Deleted in Colorectal Cancer
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
CCSC	: Kolon Kanseri Kök Hücresi
ACG	: American College of Gastroenterology
AGA	: American Gastroenterology Association
MSTF	: Multi-Society Task Force
ACP	: American College of Physicians
TGF	: Tümör Büyüme Faktörü
PD-1	: Programlı Ölüm-1 Reseptörü
TÖTM	: Turgut Özal Tıp Merkezi
İÜ	: İnönü Üniversitesi

ŞEKİLLER

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Hastalısız sağkalım.....	23
Şekil 4.2. Genel sağkalım.....	24
Şekil 4.3. Yaş.....	24
Şekil 4.4. Cinsiyetin genel sağkalıma etkisi.....	32
Şekil 4.5. Cinsiyetin hastalısız sağkalıma etkisi.....	32
Şekil 4.6. Yaş farkının genel sağkalıma etkisi.....	36
Şekil 4.7. Yaş farkının hastalısız sağkalıma etkisi	36
Şekil 4.8. Tanının genel sağkalıma etkisi	40
Şekil 4.9. Tanının hastalısız sağkalıma etkisi.....	40
Şekil 4.10. İlacın hastalısız sağkalıma etkisi	42
Şekil 4.11. İlacın genel sağkalıma etkisi	43
Şekil 4.12. Metastazın genel sağkalıma etkisi.....	45
Şekil 4.13. Metastazın hastalısız sağkalıma etkisi.....	45
Şekil 4.14. Tedavi basamaklarının genel sağkalıma etkisi.....	47
Şekil 4.15. Tedavi basamaklarının hastalısız sağkalıma etkisi	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Kolon kitlelerinin patolojik sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.2. Kolonun malign epitelyal tümörlerinin patolojik sınıflandırılması	5
Tablo 2.3. Kolon kanserlerinde histolojik grade	6
Tablo 2.4. Amsterdam kriterleri	7
Tablo 2.5. Primer tümör (T) sınıflaması.....	14
Tablo 2.6. Lenf nodu (N) sınıflaması	15
Tablo 2.7. Metastaz (M) sınıflaması	15
Tablo 2.8. TNM sınıflaması ve evre.....	15
Tablo 2.9. Dukes sınıflaması	16
Tablo 2.10. Astler-Coller modifikasyonu.....	16
Tablo 2.11. Hedefe yönelik tedavi ajanları	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleridir. Dünyada yıllık 1.000.000' dan çok kişiye görülmektedir. Kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada görülmekte olup, önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden kabul edilmektedir. Kolorektal kanserler Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de ölüm nedeni olarak ikinci sıradadır (1). Kolorektal kanserler erken evrede saptanınca küratif tedavi edilebilmektedir (2). Vakaların bir kısmı ileri evrede tanı almaktadır ve bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %8 olarak görülmektedir (3). Kolorektal kanserler Türkiyede erkeklerde dördüncü, kadınlarda üçüncü sırada görülür (4). Akciğer, prostat, meme kanseri ile birlikte en sık ölüme neden olan kanserler sırasında yer alır ve genellikle vakaların %90' ı 50 yaş üstüdür. Bu sebeple 50 yaştan sonra tarama yapılır (5). Kolon kanseri rektum kanserine göre daha çok görülür. Kolon kanserlerinin gelişiminde kalıtsal (herediter), diyet ve çevresel faktörler büyük öneme sahiptir. Kolon ve rektum tümörlerinin %80 oranı sporadik, %20'si ise kalıtsal geçmektedir. Yakın akrabada bağırsak kanseri öyküsünün olması, bazı genle ilişkili hastalıklar, adenomatöz polip öyküsü, FAP sendromu, Lynch sendromu kalıtsal faktörler arasında yer alır (4). Liften zengin diyet, kalsiyum, D vitamini, selenyum, A, C, E vitamini, folat içeren besinler, aspirin, NSAİİ, fiziksel aktivite koruyucu faktörler olarak kabul edilirken, kırmızı ve işlenmiş et, şekerli gıdalar, alkollü içecekler, sigara, ileri yaş, erkek cinsiyet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, diyabet, akromegali, obezite ve fiziksel inaktivite, abdominal radyasyon kolon kanseri için risk faktörleri sırasındadır (4). Kolorektal kanserler bağırsak alışkanlığında değişiklik, rektal kanama, demir eksikliği anemisi, şişkinlik, karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, tenesmus ile belirti verebilir (4). Tutulum yerine göre belirtiler değişebiliyor. Kolorektal kanserler daha çok karaciğere metastaz yapmaktadır.

Tedavi evreye göre belirlenir. Kemoterapi olarak FOLFOX, FOLFİRİ, CapeOX, infüzyonel 5-FU/LV ve kapesitabin rejimleri uygulanır. Monoklonal antikordardan VEGF (bevacizumab) ve EGFR (setuksimab, panitumumab) inhibitörleri kullanılmaktadır (6).

Biz de çalışmamızda EGFR inhibitörleri ile tedavisi edilen metastatik kolon kanser tanılı hastalarda hastalısız sağkalımı etkileyen faktörleri çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal sistem tanımı

Gastrointestinal sistem ağız ile anüs arasında yer alan tubüler yapıdan ibaret olmakla beraber bu yapıyla ilişkili birçok organı da içine almaktadır. Çiğneme, yutma, sindirim, emilim, boşaltım gibi fonksiyonları mevcuttur. Temel görevi ise sindirimdir (7).

2.2. Kolorektal kanser tanımı

Kolorektal kanserler kalın bağırsağın en iç tabakasından, yani mukozasından gelişen tümörlerdir (8).

2.3. Kolon anatomisi

Kalın bağırsak 150 cm uzunlukta, 6-8 cm çapında kaslı tüp kolondan oluşmaktadır. Kolon ve rektum kalın bağırsağın bir parçasıdır. İlk iki bölüm proksimal kolon, inen ve sigmoid kolon ise distal kolon olarak bilinir (9). Çıkan ve inen kolon mezenter diye bilinen peritoneal kıvrımlarla desteklenir (10). Çekumdan transvers kolonun ortasına kadarki kısım sağ kolon, diğer kısım ise sol kolondur (11). Hepatik fleksura karaciğerin sağ lobunun altında ikamet eder. Transvers kolon karın ön tarafında bulunmakla beraber gastrokolik ligamente tutunur. Splenik fleksura dalak ve pankreas kuyruğuna yakın yerleşmektedir. Sigmoid kolon majör psoas kasının sınırından distale doğru uzanır. Rektosigmoid segment ise anal sınırın 10-15 cm arasında yer alır. Anal kanalsa bağırsağın en distal bölümü olup anal sınıra 4-5 cm mesafededir (10). Kolon distale doğru daralmaktadır. Çekum çapı 7.5 cm, sigmoid kolonun en küçük çapı ise 2.5 cm' e ulaşmaktadır (11).

Kolonda yağdan ibaret olan birikintiler vardır. Kolonun longitudinal kas tabakasına tenia coli denir, 3 bant şeklinde bulunur (tenia libera, tenia mezocolica, tenia omentalis). Tenialar kolonun başlangıcından başlar, rektumda dağılarak kaynaşırlar, rektumla anüsü çepeçevre sararlar. Kolon boğumları ise haustura coli diye isimlendirilir (11).

Çekum kelimesi Latince kör anlamı verir. Kalın bağırsağın başlangıcıdır. Vücudun sağ tarafına denk gelir ve intraperitonealdır. Apandiks çekumdan embriyolojik olarak gelişir ve bağırsakla ilişkili lenfoid doku parçasıdır, görevi netleştirilememekle birlikte bağışıklık reaksiyon sürecinde katkısı olduğu düşünülmektedir (12).

İnce bağırsağa kıyasla kolon daha belirgin morfolojik özelliğe sahiptir. Kas kasılmaları nedeniyle iç yüzeyde ay kıvrımları, dış yüzeyde haustalar oluşur (13).

2.3.1. Kolon dolaşımı

Çıkan ve inen kolon superior mezenterik arter dalları (sağ kolik, orta kolik, ileokolik arterin kolik dalı), inen ve sigmoid kolon inferior mezenterik arterin dalları (sol kolik, sigmoid arter) ile beslenir. Orta ve sol kolik arterler anastomoz oluşturur.

Venöz kan, karşılık gelen damarlardan üst ve alt mezenterik damarlara gider (13).

2.3.2. Kolon innervasyonu

Sempatik innervasyon superior mezenterik pleksus sinirleri tarafından sol kolik fleksuradaki Cannon -Boehm noktasına kadar taşınır. Parasempatik innervasyon ise 10. Kraniyal sinir olan vagus siniriyle taşınır. Bu noktadan sonra inferior mezenterik pleksusun sinirleri sempatik innervasyonu, pelvik splanknik sinirler ise parasempatik innervasyonu sağlar (13).

2.4. Kolon Histolojisi

Kolon mukoza, submukoza, muskularis, seroza/adventisyadan ibarettir. Uzun mikrovilluslu, basit kolumnar epitelle kaplanan bölüm mukoza olarak bilinir ve mukus tabakası ile kaplıdır. Bu tabaka dışkıların taşınmasına yardımcı olur. Mukozada villus bulunmaz ve çok sayıda kadeh hücresi, Lieberkuhn kripti (enteroendokrin hücre) vardır. Lamina propriada mukozada makrofajlar, bağışıklık hücreleri, plazma hücreleri mevcut. Submukozada ise lenf düğümleri, kan damarları, özellikle yağ dokusu bulunur. Muskularisin iç dairesel, dış uzunlamasına kas yapısı mevcuttur (13).

2.5. Kolon Fizyolojisi

Kolonun görevi sindirilmeyen materyalin dışarı atılmasıdır. Öncesinde vitamin, su, minerallerin emilimi gerçekleşmektedir. Kolonda %80 oranında su emilimi gerçekleşmekte olup, günlük 400-800 ml arası suya eşdeğerdir. Günlük K vitamini ihtiyacını kendi sentezlemekle beraber, emilim ve bir çok vitaminlerin üretiminde de rolü inkar edilemez. (14)

2.6. Epidemiyoloji

Kolon kanseri dünya çapında hem kadınlarda hem de erkeklerde en yaygın ölüm nedenlerindedir. Kolon kanseri tanısı almış hastaların % 50'sinde nüks görülmektedir.

Kolorektal kanserler dünyada en çok görülen 3. ölüme neden olan 4. kanserlerdir. Gelişmiş ülkelerde daha çok görülmektedir ve 5 yıllık sağkalım oranı %60 üzerindedir. Gelişmekte olan

ülkelerde ise %40 oranında 5 yıllık sağkalım görülür (15). Her yıl 1 milyon kolon kanseri vakası, 500 bin ölüm görülmektedir (16). Son dönemlerde uygulanan tarama ve tedavi yöntemlerine bağlı olarak kolorektal kanserlerde sağ kalım süresinde uzama kayda alınmaktadır. Bağırsak duvarındaki tutulumun derinliği, vasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu nüks riskinde artışa neden olmaktadır. Tanı sırasında ileus veya perforasyon bu riski artırmaktadır (17–19). Kolon kanserlerinin üçte ikisi sol, üçte biri sağ kolonda görülmektedir. Kadın erkek oranı ise 1.34' tür (20).

2.7. Patoloji

Kolon tümörlerinin %85' ini adenokanserler oluşturur. Adenokanserler dışında skuamoz kanserler, kolonun karsinoid tümörleri de görülmektedir. Sarkomlar, primer lenfomalar, transizyonel hücreli kitleler, melanomlar az sıklıkta görülmektedir. Nöroendokrin tümörlerden ise karsinoid tümör, nöroendokrin, küçük hücreli karsinomlar görülebilmektedir (21).

Tablo 2.1. Kolon kitlelerinin patolojik sınıflandırılması

Benign Epitelyal Tümörler ve Prekürsörler
❖ Serrated polip düşük grade
❖ Serrated polip yüksek grade
❖ Adenomatöz polip, düşük grade displazi
❖ Adenomatöz polip, yüksek grade displazi
❖ Glanduler intraepitelyal neoplazi
❖ Glanduler intraepitelyal neoplazi, yüksek grade

Tablo 2.2. Kolonun malign epitelyal tümörlerinin patolojik sınıflandırılması

Adenokarsinom, özel tip içermeyen	Nöroendokrin tümör, özel tip içermeyen	Nöroendokrin karsinom, özel tip içermeyen	Mikst nöroendokrin ve nonnöroendokrin neoplazi (MİNEN)
-Adenom benzeri adenokarsinom	-Nöroendokrin tümör grade 1	-Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	
-Mikropapiller adenokarsinom	-Nöroendokrin tümör grade 2	-Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	
-Müsinöz adenokarsinom	-Nöroendokrin tümör grade 3		
-Zayıf koheziv karsinom	-L hücre tümör		
-Taşlı yüzük hücreli karsinom	-Glukagon benzeri peptit üreten tümör-PP/PPY üreten tümör		
-Medüller karsinom	-Enterokromafin hücreli karsinoid		
-Adenoskuamöz karsinom			
-Farklılaşmamış karsinom, özel tip içermeyen			
-Sarkomatoid komponen içeren karsinom			

Grade (Diferansiyasyon Derecesi)

Histolojik grade sağ kalım üzerinde önemli prognostik bir faktör olarak bilinir. Hücresel dizilime ve tümör dokusundaki tübül oluşum derecesine göre gradleme sistemi yapılır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evrelendirme sistemi:Kolon kanserlerinin diferansiyasyon derecesi, histopatolojik olarak evresi olarak belirtilir ve prognostik önemi vardır (21).

Tablo 2.3. Kolon kanserlerinde histolojik grade

Grade X: Diferansiye derecesi bilinmeyen
Grade I: İyi diferansiye (Low grade)
Grade II: Orta dercede diferansiye (İntermediate grade)
Grade III: Kötü diferansiye (High grade)
Grade IV: Undiferansiye (High grade)

2.8. Patogenez

Kolorektal karsinom hücre yenilenmesi ve hücre ölümü arasındaki dengesizlik ve proliferasyon nedeniyle gelişir. Hem proliferasyon hızı, hem de apoptoz hızı tümör büyümesinde katkıda bulunur. Eski ve yeni hücreler arasındaki denge organ boyutunu, kolonik kript yapısını korur (21).

Kolorektal kanserler onkogen aşırı ekspresyonu, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonundan kaynaklanan genetik hastalık olarak kabul edilir (22).Yapılan son araştırmalar, kolon kanseri kök hücrelerinin (CCSC'ler) kanser nüksü ve kemorezistanstaki rolunun öneme sahip olduğunu gösterdi (23).

Kolorektal kanserler sporadik ve kalıtsal olarak gelişirler. İki tip mutasyon katkıda bulunur. Bunlar Germline ve somatik mutasyondur. Germline mutasyon germ gücrelerinde, somatik mutasyon ise germ hücre haricindeki hücrelerde, yani somatik hücrelerde oluşmaktadır. Germline mutasyon taşıyanlar bunu çocuklarına geçirebilir ve mutasyonu alan çocuk tüm hücrelerinde bu mutasyonu taşıyacaktır. Somatik mutasyon ise sonraki kuşağa geçmez. Bu mutasyonlar sporadik kanserlerin gelişiminde katkıda bulunurlar (24).

Kolorektal kanser patogenezini DNA hipometilasyonu ile başlar, sonrasında 5. Kromozomda bulunan APC tümör supressör geni inaktivasyonu, DNA tamir genlerinde inaktivasyon ve daha sonra K-ras protoonkogen mutasyonunun eklenmesi ile ilerlemektedir. Bu genetik değişikliklere DCC, P53 tümör supressör genlerin inaktivasyonu da eklenince invaziv ve metastatik kanser gelişir (25).

2.9. Risk faktörleri

Kolorektal kanserler kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir.

2.9.1. Genetik çevresel faktörler

Kolorektal kanserlerin gelişiminde çevresel ve genetik faktörler önem arz etmektedir. Bu kanserlerin çoğu sporadik gelişmektedir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), familial adenomatöz polipozis (FAP) tüm kolorektal kanserlerin %5' ini oluşturmaktadır. FAP otosomal dominant kalıtılan, kolonda çok sayıda poliplerle karakterize olan durumdur. Polip 16 yaş, kanser ise 39 yaşta tespit edilmektedir. APC geninde olan germline mutasyon FAP gelişimi için katkı sağlar.

Vakaların %4'lük kısmını ise oluşturan, patogeneğinde APC gen mutasyon mekanizması, hatalı eşleşme, tamir genlerindeki mutasyonlar rol oynayan LYNCH sendromudur. HNPCC tanılı ailelerde sıklıkla kromozom 2p'de hMSH2, kromozom 3p'de hMLH1 mutasyonları görülmekle birlikte hPMS1, hPMS2, hMSH6 mutasyonları da izlenmektedir. HNPCC'de kolorektal kanserli vakalarda %90 oranında MSI tespit edilmiştir. HNPCC alt grup olarak ikiye ayrılmaktadır (Lynch I, Lynch II). Lynch I olan hastalarda kolon ve rektum kanserleri, Lynch II olanlarda ise meme, kolorektal, üriner sistem, jinekolojik ve mide kanserleri görülmektedir. HNPCC sağ kolona yerleşir, daha erken yaşta görülür. Klinik tanısı Amsterdam kriterleri ile belirlenir.

Tablo 2.4. Amsterdam kriterleri

a. 3 veya daha fazla kolorektal kanser (en az 2 jenerasyonda) olması, bunlardan birinin 1. dereceden akraba olması
b. En az 2 jenerasyon, kolon kanserinden etkilenmeli
c. Tanı konulan hastadan birinin, 50 ya veya altında olması
d. FAP ekarte edilmelidir

Gardner sendromunda ince bağırsak ve kolonda adenomatöz polipler görülmekle beraber, otosomal dominant kalıtılır, lipom, fibrom, osteom, sebace kistler, desmoid tümörler görülebilir.

Turcot sendromu santral sinir sistemi tümörleri ve kolonda polipozis ile karakterizedir.

Ülseratif kolit tanılı hastalarda tüm bağırsak tutulumu varsa genel papülyasyona göre 3 kat daha çok kanser gelişme riski mevcuttur.

Adenomatöz polip çapı, atipi şiddeti, içerdiği villöz komponent oranı polipte kanser gelişme riskini daha da artırır. Polipektomi kanser riskini azaltmaktadır.

Kolorektal kanser gelişiminde yaş önemli risk faktörü olmakla beraber 4-5. dekatta sık görülmektedir. Alkol, sigara, diabetes mellitus, streptococcus bovis bakteriyemisi, akromegali de insidansı artırmaktadır. İnsülinin kolon mukoza hücreleri için önemli büyüme faktörü olduğu belirtilmektedir.

Kolesistektomi sonrası sağ kolon tümörleri, pelvik bölgeye radyoterapi, mesane cerrahisinde ureterokolik anastamoz da kolorektal kanser insidansını artırır (16).

Yağ ve kolesterolden zengin beslenme diyetle ilgili risk faktörlerindedir. Obezite, sedanter yaşam da kolorektal kanserler için risk faktörleri sırasında yer almaktadır (16).

2.9.2.Kolon polipleri

Mukoza ve submukozadan bağırsak lümeninde çıkıntı şeklinde görülen yapılara polip denir, saplı ve sesil olarak ayrılırlar. Bağırsak poliplerinin malignite potansiyeli olduğu için lokalizasyon, histoloji, boyutu önem arz etmektedir. Kolon polipleri neoplastik ve non-neoplastik olarak sınıflandırılır. Neoplastik polipler adenomatöz, non-neoplastikler ise hiperplastik poliplerden oluşur.

Adenomatöz polipler tübüler, tübülö-villöz, villöz olarak sınıflandırılır. Tübüler polipler daha çok görülmektedir. Kansere gelişme potansiyeli ise villöz adenomlarda daha yüksektir (26).

Hiperplastik polipler kolonda en sık görülen poliptir ve boyutları 0.5 cm' den küçüktürler. Çok nadir kanserleşme potansiyelleri vardır.

Karsinoid polip en sık rektumda gelişir, büyüklüğü arttıkça kanserleşme ihtimali çoğalır.

İnflamatuar polip İBH' 1 olanlarda görülmekle beraber, küçük ve sapsız olurlar. Obstrüksiyon geliştirecek kadar büyük olabiliyorlar.

Hamartamoz poliplerin kanserleşme ihtimali düşük olmakla beraber, bazı sendromlu hastalarda başka organ kanserleriyle birlikte görülebilirler.

Juvenil ve psodopolip gibi polipler de diğer polipler sırasında yer alır.

Hücrelerde öncü olarak kansere öncesi displazi gelişmektedir. Displazi derecelendirilmesi hücre görünüşüne göre yapılmaktadır. Hücre normal hücre yapısına çok benziyorsa hafif displazi, kanser hücrelerini anımsatan değişiklikler izleniyorsa ağır displazi olarak isimlendirilir.

Kanser hücrelerinin bağ dokusuna yayılımı yoksa "karsinoma in-situ" olarak değerlendirilir ve tam iyileşme sağlayabilmektedir.

Tümörün geliştiği dokuya ve hücreye benzerliği diferansiyasyon derecesidir. Benzerliyi yüksek olan benign tümörler iyi differansiye tümörlerdir. Malign tümörlerde diferansiyasyon

değişken olmaktadır. Köken aldığı dokuya benzerliği düşük olan kötü diferansiye tümörlerde hızlı yayılım görülmektedir.

Tümör bulunduğu yerde sınırlı kalmayıp, komşu organ ve dokulara yayılım gösterirse, lokal invazyon kabul edilir (27).

Normalde bağırsak mukozasında hücre çoğalması ve değişimi devamlıdır, kriptin bazal 1/3' de proliferatif çoğalma yoğun olur. Polip boyutunun 10 mm üzerinde olması kanser gelişmesi açısından önemlidir.

Bağırsak polipleri genellikle distal kolonda sık görülmektedir.

2.10. Koruyucu faktörler

Kolorektal kanser gelişiminde yaşam tarzı ve diyetin çok büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir (25). Yeşil ve çiğ sebze, nişasta, lif, kerotenoid içeren gıdalar, aspirin, NSAİİ, kalsiyum, selenyum, magnezyum, sarımsak, balık tüketimi, A, C, E, B6 vitaminleri, kahve hareketli yaşam kolorektal kanserler için koruyucu faktörler sırasında yer alır (28).

2.11. Lokalizasyon

Genellikle, sol kolon tümörleri erkeklerde, sağ kolon tümörleri ise bayanlarda görülmektedir. Sol kolon tümörlerinin patogeneğinde karsinogeneze farklı yanıt, tamir genlerindeki kusurlar nedeniyle gelişen mikrosatellit instabilite, kromozomal instabilite rol oynar. Sol kolon kanseri gelişiminde EGFR yolağının aktivasyonunun da primer rolü vardır. Sağ tarafa lokalize tümörlerde ise DNA onarım genlerinde olan enzimin aktive olmaması nedeniyle gelişen mutasyonlar görülmektedir. Aynı zamanda BRAF, RAS, PIK3CA gen mutasyonları da görülebilmektedir. Müsinöz histoloji varlığı, DNA hipermutasyonu, BRAF mutasyonu ve moleküler farklılık sağ kolon kanserlerinin prognozunun sol kolon kanserlerine göre daha kötü olmasına sebep olur (29).

Kolorektal karsinomlar en sık sigmoid kolon ve rektumda görülürler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu kanserlerin distalden proksimale doğru yerdeğiştirme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Çekum ve çıkan kolon, transvers kolonda kanser insidansı artmaktadır. Sigmoid kolon kanserlerinde ise % 3 azalma görülmüştür (30). Mevcut durumun erken teşhise bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda sol kolon kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresinin uzadığı görülmektedir. Sağ kolonda ise yaşam süresinde değişiklik görülmemiştir (31).

2.12. Klinik bulgular

Klinik bulgular üç şekilde kendini belli ederbilir.

1. İleri evre tanılı hastalarda mevcut semptom ve bulgular
2. Semptomu olmayan hastalarda tarama yaparken
3. Obstrüksiyon, peritonit, GİS kanama

Genelde kolon kanserleri semptomlar geliştikten sonra teşhis edilmektedir. Erken evrede meteorizm, karın ağrısı, bağırsak hareketlerinde değişiklik, rektal kanama görülmekle beraber, asemptomatik vakalar da az değildir (32). Klinik tümörün lokalizasyonuna göre ortaya belirti vermektedir. Sağ taraflı tümörlerde fark edilmeyen kronik kan kaybı, halsizlik, çarpıntı, yorgunluk gibi demir eksikliği anemisine bağlı klinikle kendini belli eder (33). Aynı zamanda kilo kaybı da görülebilmektedir (32).

Sol kolon tümörlerinde ise bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (dışkılama sıklığı, kıvamı, şekli), dışkılamakla taze renkli kanama yakınmaları görülmektedir. Karın alt kadranlarında kramp tarzında karın ağrıları bağırsak hareketlerine bağlı olarak artıp azalmaktadır. Obstrüksiyona neden olan tümörlerde dışkılama sıklığı azken, kanaması olanlarda ise çoktur (33).

Bazen hastalar obstrüksiyon ve perforasyonla hastaneye başvururlar. Obstrüksiyon yaşlı hastalarda ve ileri evrede tespit edilmektedir. Bazen de hastalar kolon kanserinin metastaz yaptığı organa bağlı klinikle doktora başvururlar (33,34).

2.13. Tanı

Kolorektal tümörlerin tanısında görüntüleme yöntemleri, tümör markırları kullanılmaktadır. Tümör belirteçleri daha çok tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önem arz etmektedir.

2.13.1. Tümör belirteçleri

Kolorektal kanserlerde kullanılan tümör belirteçleri karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijeni (CA)19-9' dur. Karsinoembriyonik antijen başka organ kanserlerinin takibinde de kullanılmaktadır. Yarılanma ömrü 2-8 gündür ve post-op 6-8 haftada normal düzeye inmektedir (35). Alkol, sigara, karaciğer, akciğer, mide, bağırsak iyi huylu patolojilerinde de yükselebilmektedir (36,37). Karbohidrat antijen 19-9' un yarılanma ömrü 7 saattir ve post-op birkaç haftada normal düzeyine inmektedir. Aynı zamanda pankreas, mide, over, safra yolları kanserlerinin takibinde de kullanılmaktadır (36). Bu tümör belirteçleri düzeyinin cerrahi sonrası artması rekürrensi düşündürmelidir (35,36).

2.13.2. Görüntüleme yöntemleri

a. Kolonoskopi

Tüm kolonun değerlendirilmesinde ve biyopsi alınması açısından kolonoskopi çok büyük öneme sahip olan tanı yöntemidir (38,39). Sensivitesi %94.7 olarak kabul edilir ve bazen tanıyı atlayabilmektedir. Bu genellikle sağ kolona lokalize tümörlerde görülmektedir (40).

b. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kolorektal kanserli hastalarda BT uzak metastazların tespiti, tümörün komşu organlarla ilişkisi hakkında bilgi vermekte yardımcı olmaktadır (41). Yeni kanser tanılı hastalarda %20 oranında metastaz (uzak organ) görülmektedir. Genellikle en çok karaciğere metastaz görülmektedir. Yeni tanı alan hastalar mutlaka metastaz açısından taranmalıdır (42). Rektum kanserlerinde ise akciğer metastazı sıklıkla görülmektedir (43).

c. Manyetik Rezonans görüntüleme (MR)

BT sonuçları yetersiz kaldığı durumlarda, nükslerin tespit edilmesinde, karaciğer ve diğer organ metastazlarının değerlendirilmesinde önem arz etmektedir (41).

d. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Tümör dokusunun normal hücrelere göre Flüorodeoksiglukozu daha hızlı kullanımına dayanır. BT ve MR'ın yetersiz kaldığı durumlarda, ekstrahepatik hastalığı göstermede yardımcı olmaktadır (41).

2.14. Tarama

Kolon kanserlerini gelişmeden önce ve erken evrede yakalayabilmek için tarama yapılmaktadır (44). Kolorektal polip ve kanserler yeterli büyüyene kadar çoğu zaman belirti vermiyorlar. Genellikle polip denilen prekanseröz lezyonlardan gelişmektedirler. 50 yaş üzerinde asemptomatik kişilerde %25 polip saptanmaktadır. 20 yıl içinde bu poliplerden invaziv kanser gelişme riski %5-10'dur. Kolorektal kanserlerde tarama teknikleri oldukça çeşitlidir. Kanser riski yüksek kişilerde daha yoğun programlar uygulanmaktadır.

Kolorektal kanser tanılı hastalar ortalama veya yüksek risk olarak sınıflandırılır. Herhangi polipozis ve kalıtsal sendrom, İBH, aile öyküsü olmayanlar ortalama risk sırasında değerlendirilir. Ortalama risk olarak değerlendirilen hastalarda kolorektal kanser gelişimi 50 yaşından sonra gelişmektedir. Yüksek riskli hastalarda erken yaşta kanser geliştiği için belirlenen tarama programı ile bireylerin takibi çok önemlidir (45).

American Gastroenterology Association (AGA), American College of Gastroenterology (ACG), American Society of Gastrointestinal Endoscopy' i temsil eden MSTF (Multi-Society Task Force), 2017 yılında kolon ve rektal kanser taramasını güncelledi (46). 2019 Kasımında ise ACP (American College of Physicians), 50 ila 75 yaş arası orta risk olan hastalarda kolorektal kanser tarama tablosunu güncelledi (47).

2017'de Multi-Society Task Force tarama önerileri:

Orta riskli bireylerde İlk aşamada her 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık dışkıda immünokimyasal test uygun görülmeyle beraber, önce kolonoskopi, kolonoskopi reddedilirse, yıllık dışkıda immünokimyasal test,

İkinci aşamada her 5 yılda bir BT kolonografi veya 3 yılda bir dışkıda immünokimyasal test -fokal DNA testi veya her 5 ila 10 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi.

Üçüncü aşamada her 5 yılda bir kapsül kolonoskopi. Septin9 serum testi: kolorektal kanser taraması için önerilmez.

Kolorektal kanser aile öyküsü olması, 60 yaşından küçük olan yakınında adenom olması veya herhangi bir yaşta iki birinci derece akrabasında bu bulguların olması – En genç tanıdan 10 yıl önce veya 40 yaştan sonra 5 yıl arayla kolonoskopi önerilmektedir.

60 yaştan büyük bireylerde kolorektal kanser veya adenom tanılı yakın akrabası olan kişilere ve kırk yaşındaki bireylere orta risk taraması uygulanmalıdır (46).

2019'da American College of Physicians önerileri:

Orta riskli hastalarda iki yıl arayla dışkı immünokimyasal testi veya guaiac bazlı test.

On yılda bir kolonoskopi.

On yıl arayla fleksibl sigmoidoskopi + iki yıl arayla bir dışkı immünokimyasal testi (47).

ACS 2019'da orta risk taşıyan bireylerin kanser taramasına 45 yaşında başlanmasını önerdi. Önerilen testler iki kategoride yer almaktadır.

Görsel/yapısal testler on yılda bir kolonoskopi, beş yılda bir BT kolonografisi, beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopiden ibarettir.

Dışkı bazlı testler, yılda bir dışkı immünokimyasal testi, yılda bir guaiac tabanlı dışkıda gizli kan testi, üç yılda bir dışkı DNA testini içerir (48).

Dışkı bazlı testleri, fleksibl sigmoidoskopi, BT kolonografiden herhangi biri anlamlı çıkarsa kolonoskopi yapılmalıdır (49). Hastalar normal kolonoskopi sonrasında da FIT pozitifliği ile başvurabilmektedirler. Gözlemsel popülasyon bazlı bir çalışmada, kanser gelişme insidansı 4,7 yıl içinde %0,4 görülmüştür (50). Gastrointestinal sistemin bazı lezyonlarında FIT pozitif olabilir, bundan dolayı normal kolonoskopiden sonra FIT önerilmektedir (51). Birinci derece yakın akrabasında kanser bulunan kişilerde bu hastalık riski 2-3 kat artmaktadır. Bunun için yüksek riskli hastalarda tarama 40 yaşından başlar.

Kolorektal kanserli hastaların %10' nundan azında kalımsal sendromlar görülür. Ailesel adenomatoz polipozis sendromu (FAP) otosomal dominant geçişli hastalıktır. Ortalama 16 yaşında adenomatöz polipler, 39 yaşda ise kanser gelişmektedir. Gardner ve turcot sendromları FAP' ın varyantları olmakla beraber, bu sendromların bulunduğu kişilerin çoğunda adenomatoz polipozis koli (APC) geninde inaktivasyona neden olan mutasyonlar görülmektedir. Bu sendromlar için genetik testler ve kolorektal kanser taraması gerekir. Bu hastalarda genetik testler negatif olsa bile, 1-12 yaşlarında sigmoidoskopi uygulanmalıdır. 35 yaşa kadar her 1-2 yılda tekrarlanmalıdır. 35 yaşından sonra her 3 yılda bir düşürülebilir (45).

2.15. Evreleme

Kolorektal kanserler erken teşhis edilince en iyi tedavi edilebilen kanserlerdendir. Evreleme Kanser yayılımını belirlemek, sağ kalımı değerlendirmek, tedaviyi belirlemek açısından oldukça önemlidir. Kolorektal tümörlerde iki çeşit evreleme kullanılır. Dukes ve TNM Evrelemesi (52).

TNM Evreleme Sistemi

Tablo 2.5. Primer Tümör (T) Sınıflaması

TX Primer tümör değerlendirilmemiş
T0 Primer tümöre dair kanıt yok.
Tis Karsinoma in situ, intramukozal karsinom (Lamina propria tutulumu var, muskularis mukozaya yayılım yok)
T1 Tümörün submukoza invazyonu var (Muskularis mukozaya yayılım var ancak muskularis propriaya yayılım yok)
T2 Tümörün muskularis propria invazyonu var.
T3 Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara invazyon yapıyor.
T4: T4a Tümör viseral peritona invazyon yapıyor veya yakınındaki organ veya yapılara yapışık veya invazyon yapıyor. Tümör viseral periton invazyonu yapıyor (Bağırsağın tümörle büyük çapta perforasyonu ve viseral periton yüzeyinde inflamasyon alanlarına tümörün devamlı invazyonu dâhil).
T4b Tümör yakınındaki organ veya yapılara doğrudan invazyon yapıyor veya yapışık.
T4 ün doğrudan invazyonu mikroskopik değerlendirmede (örneğin; sigmoid kolonun çekumdaki karsinom tarafından invazyonu) doğrudan serozaya yayılım sonucu kolorektal segmentlerin veya diğer organların invazyonu, veya subperitoneal/retroperitoneal yerleşimli kanserlerde muskularis proprianın ilerisine yayılma yoluyla (örneğin; inen kolon posterior duvarındaki tümörün sol böbrek veya lateral karın duvarını veya orta veya distal rektal kanserde prostat, seminal vezikül, serviks veya vajinanın invazyonu) diğer organ ve yapıların doğrudan invazyonunu içerir. Tümör diğer organ veya yapılara makroskopik olarak yapışık ise cT4b olarak sınıflandırılır. Eğer yapışık tümör yok ise mikroskopik olarak sınıflama duvar invazyonunun anatomik derinliğine göre pT1-4a olarak yapılmalıdır.

Tablo 2.6. Lenf Nod (N) Sınıflaması

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 1-3 bölgesel lenf nodu pozitifdir (lenf nodlarında tümör $\geq 0,2$ mm) veya herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcuttur ve tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir.
N1a 1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b 2 veya 3 bölgesel lenf nodu pozitif
N1c Bölgesel lenf nodları pozitif değildir, ancak tümör depositleri vardır; subserosa mesenter nonperitoneal perikolik veya perirektal /mezorektal dokular
N2 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif
N2a 4-6 bölgesel lenf nodu pozitif
N2b 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Tablo 2.7. Metastaz (M) Sınıflaması

M0 Görüntüleme ile uzak bölgelerde veya organlarda tümör bulgusu yok
M1 Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa veya peritona metastaz
M1a Peritoneal metastaz olmadan bir bölge veya organ metastazı
M1b Peritoneal metastaz olmadan iki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz
M1c Diğer organ metastazları ile birlikte periton metastazı veya tek başına peritona metastaz

Tablo 2.8. TNM sınıflaması ve evre

Evre 0	TisN0M0
Evre 1	T1N0M0 T2N0M0
Evre 2A	T3N0M0
Evre 2B	T4aN0M0
Evre 2C	T4bN0M0
Evre 3A	T1N1/N1cM0 T1N2aM0 T2N1/N1cM0
Evre 3B	T1N2bM0 T2N2bM0 T2N2aM0 T3N2aM0 T3N1/N1cM0 T4aN1/N1cM0
Evre 3C	T3N2bM0 T4aN2aM0 T4aN2bM0 T4bN1M0 T4bN2M0
Evre 4A	Her hangi bir T Her hangi bir N M1a
Evre 4B	Her hangi bir T Her hangi bir N M1b
Evre 4C	Her hangi bir T Her hangi bir N M1c

Dukes evrelemesinde kolon duvarı katları ve mezenter lenf nodları yayılımı göz önünde bulundurulur (Dukes 1932)

Tablo 2.9. Duker Sınıflandırması

A Barsak duvarına sınırlı, barsak duvarını aşmayan tümör
B Barsak duvarına infiltre tümör
C Bölgesel lenf nodlarına yayılım
D Uzak metastaz

Dukes evrelemesi 1954 yılında Astler ve Coller tarafından tümörün invazyon derecesine göre modifiye edilmiştir (Astler ve Coller 1954)

Tablo 2.10. Astler-Coller Modifikasyonu

A Tümör submukozaya ulaşmış ancak muskularis propriaya ulaşmamıştır.
B1 Tümör muskularis propriayı invaze etmiştir.
B2 Tümör muskularis propriayı tamamen delerek serozaya ulaşmıştır.
C1 Tümör muskularis propriayı invaze etmiş, 1-3 lenf nodu tutulumu vardır.
C2 Tümör muskularis propriayı tamamen delerek serozaya ulaşmış, >4 lenf nodu tutulumu vardır.
D Uzak metastaz

2.16. Prognostik faktörler

Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Uzak metastaz hastalığın prognozunu belirlemektedir. Tümör derinliği, bölgesel lenf nodu, uzak metastaz, tümör grade'i, perinöral, venöz, lenfatik invazyon, cerrahi sınırdaki tümöral doku olması prognostik öneme sahip faktörlerdendir. Bu faktörlerin tamamı 5 yıllık sağkalımı etkilemektedir. Evre 1 de 5 yıllık sağkalım %97.1 oranında görülmektedir (53).

2.17. Tedavi

Kolorektal kanserlerin tedavisi evrelerine göre yapılmaktadır.

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedavi

Kolon kanserlerinde tedavi

Evre 1 kanserlerde cerrahi rezeksiyon yapılır.

Evre 2 de kötü histolojik özellikleri olan genç hastalarda adjuvan kemoterapi verilir.

Evre 3 de cerrahi rezeksiyon sonrası rutin olarak adjuvan kemoterapi uygulanır.

Evre 4 de adjuvan kemoterapiye ek olarak monoklonal antikorlar verilir, uzak metastaz karaciğere sınırlıysa metastazektomi yapılarak surviye katkı sağlayabilir.

Rektum kanserlerinde tedavi

Erken evre rektum kanserlerinde cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

İleri evre rektum kanserlerinin tedavisinde kısa veya uzun süreli radyoterapi, neoadjuvan tedavi, cerrahi önem arz etmektedir (54).

Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi erken evre kanserlerde tedavide kür sağlamaktadır. Genellikle, hemikolektomi tercih edilmekle beraber, cerrahi sınır 5 cm'den büyükse önerilmektedir. Polipin histolojisinin malign gelmesi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), segmental kolon rezeksiyon açısından hasta incelenmelidir (55,56). Saplı polip varsa, snare polipektomide rezeksiyon sınırının 2 mm ve üzeri olması, lenfovasküler invazyonun olmaması, polipin histolojik olarak kötü diferansiye olmaması işlemin tatmin edici olduğunu düşündürmektedir (56). Sesil poliplerin 2 cm ve daha küçük olması, superfisyal submukozal invazyon varlığı EMR yapılmasını gerektirmektedir. 2 cm üzeri superfisyal submukozal invazyon olan, 2 cm altında belirgin submukozal fibrozisi olanlarda ESD yapılması uygun görülmektedir (56). Lenf nodu metastazı ile kanserin invazyon derinliği arasında ilişki olduğundan derin submukozal invazyonu olan hastalarda ESD kontrendikedir (56). Evreleme için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır (56).

Rektum kanserlerinde cerrahi şekil tümör yerleşimine göre uygulanmaktadır. Orta-üst lokalizasyondaki tümörlerde low anterior rezeksiyon yapılmaktadır. Daha aşağıdaki kitlelerde perineal rezeksiyon uygulanır, kalıcı stoma oluşturulur. Perirektal dokuların tümör ve lenf nodlarını kapsayacak şekilde çıkarılması ile beraber mezorektumun da çıkarılması lokal relapsı azaltacaktır (57).

Radyoterapi

Rektal kanserlerde cerrahi sınırın zor elde edilmesi, lokal nüksün sıklığı, serozanın yokluğu radyoterapinin önemini belirlemektedir. Radyoterapinin preoperatif veya postoperatif uygulanması tanısal yöntemlerle karşılaştırılır (57). Preoperatif radyoterapi cerrahi sonuç ve hastalısız sağkalım üzerinde önem arz etmektedir (58).

Kemoterapi

Evre 2 kolorektal kanserlerde genellikle cerrahi tedavi yeterli olmaktadır. Kötü diferansiye, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, 12 den az lenf nodu çıkarılması, pozitif cerrahi sınır, bağırsak obstrüksiyonu, lokalize perforasyon olması gibi yüksek risk grubuna ait olan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanabilir (59).

Adjuvan kemoterapi rejimleri 5 fluorourasil + lökovorin, kapesitabin, 5-fluorourasil+ Lökovorin+ oksaliplatin içeren FOLFOX veya Kapesitabin+Oksaliplatin (Capeox) olup 6 ay süreyle uygulanır (59).

Mismatch repair proteinleri DNA sentezi sırasında DNA polimerazda gelişen hataları düzeltirler ve eksikliklerinde DNA'nın tekrarlayan kısa dizilimleri olarak bilinen mikrosatellitlerde instabilite görülür (60). Mikrosatellit instabilite (MSI) yüksek olan hastalarda (evre 2) yapılan retrospektif çalışmada sağkalımın mikrosatellit stabil olan bireylere göre daha iyi olduğu görülmüştür. MSI yüksek tümörler adjuvan 5-FU tedavisinden fayda görmediği tespit edilmiştir (61).

Evre 3 kanserlerde kapesitabin+oksaliplatin, FOLFOX, tekbaşına kapesitabin, 5-FU gibi tedavi seçenekleri önerilmektedir. Bu evredeki kanserler düşük ve yüksek risk grubu olarak ayrılır. Düşük risk grubuna CapeOx verilecekse üç aylık tedavi, FOLFOX planlanıyorsa 3-6 ayı içeren tedavi önerilmektedir. Yüksek risk olarak kabul edilen hastalarda kapesitabin+oksaliplatin planlanıyorsa 3-6 ay, FOLFOX verilecekse altı aylık tedavi planlanmalıdır (62).

Evre 4 kanserlerde tedaviden beklenen yaşam kalitesini yükseltmek, genel sağkalımı uzatmak, palyasyondur. Tek ajanla tedavi, kombine tedavi, biyolojik bilinen ajanlar, palyatif

uygulanan cerrahi, immunoterapi, radyofrekans ablasyon, radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır. Metastatik hastalıkta birinci ve ikinci basamak tedavide 5-FU, Oksaliplatin, Capecitabin, İrinotekan tedavileri verilmektedir. FOLFİRİ, FOLFOX kemoterapi rejimlerine biyolojik ajanların eklenmesi tedavilerin temelini oluşturmaktadır (56).

Karaciğer metastazı tespit edildiğinde cerrahi, radyofrekans ablasyon, hepatik intraarteriyel kemoterapi infuzyonu, radioembolizasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), eksternal radyoterapi, stereotaktik radyasyon uygulanabilir (53).

Hedefe yönelik tedavi

Hedefe yönelik tedavi alan kolorektal kanser tanılı hastalarda sağkalım üzerinde artış görülmüştür. Hedefe yönelik tedavilerden bevacizumab rekombinan monoklonal antikor olmakla beraber, vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlanmaktadır. Yeni damar oluşumunu engellemek için VEGF' İ bağlanmaktadır. Aynı zamanda apoptozisi endotel hücrelerinde uyararak yeni oluşan damarlarda regresyona neden olur, kan dolaşımını normalize ederek diğer kemoterapötiklerin etkinliğini artırır.

Aflibercept ve regorafenib ise diğer antianjiogenik ajanlardır.

Hedefe yönelik diğer ajanlar sırasında immunoterapilerden nivolumab, anti-EGFR' lerden olan setuksimab, panitumumab yer almaktadır.

EGFR inhibitörlerinin metastatik kolorektal kanserlerde kullanımı ve etki mekanizması

Kolorektal karsinogenezinde ve metastaz oluşumunda önemli biyolojik yollardan biri epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) aktivasyonudur. EGFR (diğer adıyla HER-1), diğer HER reseptörleri ile hücre yüzeyinde yer almaktadır. HER reseptörleri ekstrasellüler ligand bölgesi (EGF ve TGF alfa) , bağlanma bölgesi, membran boyunca devamlılık gösteren hidrofobik bölge ve tirozin kinaz aktivasyonu gösteren sitoplazmik bölgeden oluşmaktadır.

EGFR' ler endojen ligand yoksa inaktif hücre yüzeyinde yer almaktadır (63,64) . Reseptörün ekstrasellüler bölgesine spesifik ligandların bağlanması ile kendisiyle homodimerizasyon, diğer HER reseptörleri ile heterodimerizasyon gerçekleştirerek tirozin kinaz fosforile olur. 13 Sinyal kaskadı başlar. Ras sistemi tirozin kinazın fosforilasyonu ile aktive olur. Aktive RAS sistemi intrasitoplazmik sinyal yollarından RAS/RAF/MAP kinaz, PI3K/PTEN/AKT/mTOR' u aktive eder. Aktive olan yollar üzerinden hücre proliferasyonu, adezyonu, migrasyonu ve apoptozis regülasyonu sağlanır.

İki anti-EGFR monoklonal antikor olan setuksimab ve panitumumab metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu iki molekülün infüzyonu sonrasında monoklonal antikorlar EGFR'nin ekstrasellüler bağlanma bölgesine bağlanarak endojen bağlanma bölgesi aracılıklı fizyolojik aktivasyonu bloke etmekle beraber, EGFR'nin internalizasyonunu ve lizozomal degradasyonunu aktive ederek reseptör down regülasyonunu sağlar. Antikor ve reseptör birlikteliği sonucunda tümör hücrelerinde bölünme, hücre bölünmesinde özellikle G1 fazında duraksamaya ve sonunda apoptotik hücre ölümüne sebep olur.

Setuksimab, antikor ve komplement bağımlı hücrel sitotoksikite aracılı olarak tümör hücresinin ölümüne sebep olmaktadır (65). Setuksimab, rekombinan kimerik insan, murin immunglobulin monoklonal antikorudur. EGFR'nin ekstrasellüler bağlanma bölgesine bağlanarak aktivasyonu engeller ve reseptörün down regülasyonuna sebep olur.

Panitumumab ise tamamen humanize edilmiş IgG2 monoklonal antikordur ve Setuksimab ile aynı etki mekanizması ile etki etmektedir (66). Klinik pratikte başlangıçta Setuksimab intravenöz 400 mg/m² başlandıktan sonra haftalık 250mg/m² ile devam edilir (67). Panitumumab ise iki haftada bir 6mg/kg dan uygulanmaktadır.

Yan etki profilinde cilt döküntüleri ve hipomagnezemi panitumumab alan hastalarda, infüzyon ilişkili reaksiyon ise setuksimab alan hastalarda tespit edilmiştir (68).

Anti-EGFR tedavisi ekzon 2 (kodon 12 ve 13), 3 (kodon 59 ve 61) ve 4 (kodon 117 ve 146) te yer alan KRAS ve NRAS mutasyonlarının olmadığı metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanılmaktadır (67,68). Anti-EGFR tedavinin en sık görülen yan etkisi cilt döküntüsüdür. Standart kemoterapilerle ile kombine edildiklerinde diyare ve hipomagnezemi de diğer sık görülen yan etkileridir (69). %80-90 oranında görülmekte olan cilt reaksiyonları tetrasiklin grubu antibiyotikler ve steroid içerikli kremler ile tedavi edilebilmektedir (70).

Tablo 2.11. Hedefe Yönelik Tedavi ajanlarına aşağıdaki ajanlar aittir.

Bevacizumab: Vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar
Ramucirumab: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR) karşı geliştirilmiş monoklonal antikor
Cetuximab ve Panitumumab: Epidermal büyüme faktörün reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR))
Regorafenib: Anjiojenik, stromal ve onkojenik kinaz inhibitörü
Aflibercept: VEGF A inhibitörü ve plasental büyüme faktörü inhibitörü
Nivolumab ve pembrolizumab: Programmed death receptor-1 (PD-1) bloke eden antikor
Evre 4 kolorektal kanserlerde Anti-EGFR ajanlar sağkalımda artış sağlamakla beraber, yalnızca KRAS wild tip olan hastalarda bu artış görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen metastatik kolon kanserli hastalarda hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmak için yapılan retrospektif çalışmadır.

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi ENLİL elektronik sistem kayıtları çalışma için gerekli veriler olarak kullanılmıştır.

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde ocak 2002-aralık 2021 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı almış hastalar çalışmaya alınmıştır. EGFR inhibitörleri alan evre 4 kolorektal kanser tanılı hastalar tarandı.

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi almış toplam 101 hasta değerlendirildi. Çalışma verileri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Mevcut patoloji raporları, görüntüleme bilgileri, hasta dosyaları değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tutulum yeri, tutulan organ, ilk organ metastazı, EGFR inhibitörleri tedavisi altında gelişen organ metastazı, B-RAF mutasyonu, basamak tedavisi, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, aldığı ilaç (panitumumab, cetuximab) ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler incelendi. Çalışmaya on sekiz yaşından büyük hastalar dahil edildi. Hastaların progresyonsuz sağkalım süresi EGFR inhibitörü tedavisinin başlangıcından görüntüleme ya da patolojik olarak progresyon gösterilene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım ise metastaz tespit edilerek tedavi başladıktan hastanın exitus tarihine veya yaşamaktaysa son kontrol tarihine kadar olan süre (ay) olarak hesaplandı.

3.1. İstatistiksel analizler

Çalışmada elde edilen bulguları değerlendirirken istatistiksel analizler için SPSS vs 26.0 (SPSS Inc Chicago, İL, USA) programı kullanılmıştır. Nümerik veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda ki-kare testi ve t testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

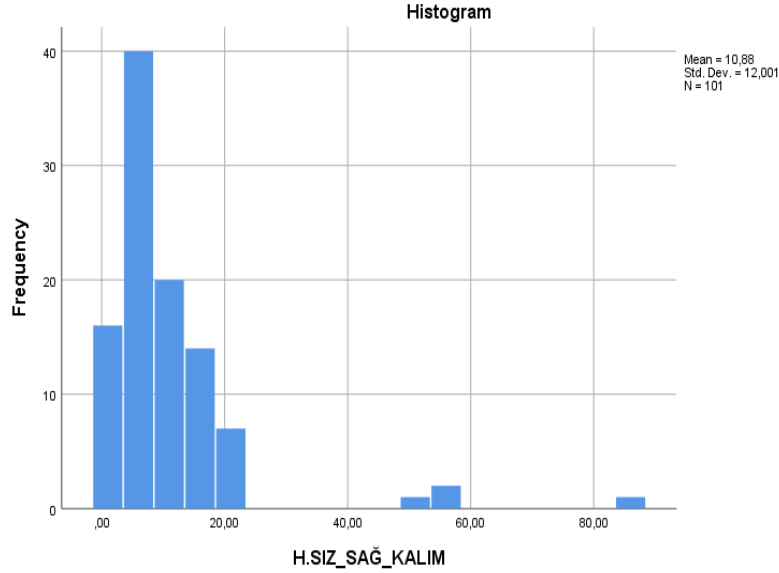
4. BULGULAR

Öncelikle İstatistiksel olarak hangi yöntemleri kullanacağımıza karar vermek için; elimizdeki verilerin normal dağılıma uyup uymadığını kontrol ederek Parametrik testleri mi Nonparametrik testleri mi uygulayacağımıza karar vermemiz gerekmektedir.

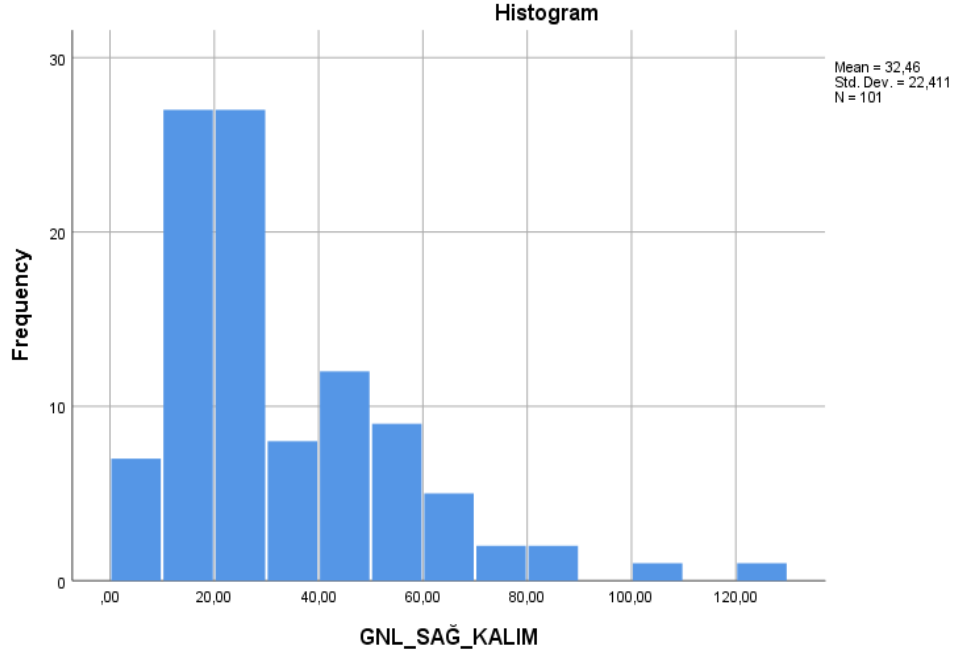
Normal Dağılıma uygunluk için :

1. Histogram incelemesi
2. Varyasyon katsayısı incelemesi
3. Basıklık ve çarpıklık incelemesi
4. P-P ve Q-Q plot grafiklerinden normal dağılım göstermesi
5. Normallik testi incelemesi

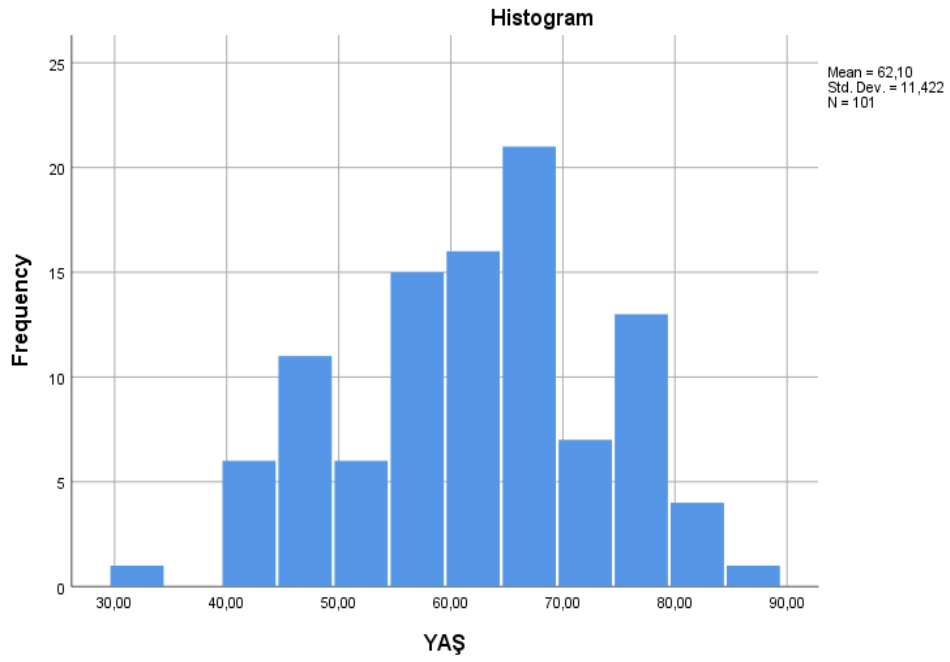
Bu beş aşamanın minimum üçünde normal dağılım gösterdiği saptanmalıdır. Eğer söz konusu saptama gerçekleşirse Parametrik testler yapılır. Aksi halde Nonparametrik testler kullanılmalıdır.



Şekil 4.1. Hastalısız sağkalım



Şekil 4.2. Genel sağkalım



Şekil 4.3. Yaş

Görüldüğü üzere Histogram grafikleri normal dağılıma uymaktadır.

Descriptives				
			Statistic	Std. Error
YAŞ	Mean		62,0990	1,13657
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	59,8441	
		Upper Bound	64,3539	
	5% Trimmed Mean		62,2211	
	Median		63,0000	
	Variance		130,470	
	Std. Deviation		11,42235	
	Minimum		32,00	
	Maximum		86,00	
	Range		54,00	
	Interquartile Range		14,50	
	Skewness		-,231	,240
	Kurtosis		-,555	,476
HASTA LIKSİZ SAĞ KALIM	Mean		10,8812	1,19415
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8,5120	
		Upper Bound	13,2504	
	5% Trimmed Mean		9,0402	
	Median		7,0000	
	Variance		144,026	
	Std. Deviation		12,00107	
	Minimum		1,00	
	Maximum		87,00	
	Range		86,00	
	Interquartile Range		9,50	
	Skewness		3,866	,240
	Kurtosis		18,996	,476
GENEL SAĞ KALIM	Mean		32,4554	2,23002
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	28,0312	
		Upper Bound	36,8797	
	5% Trimmed Mean		30,4400	
	Median		26,0000	
	Variance		502,270	
	Std. Deviation		22,41139	
	Minimum		5,00	
	Maximum		129,00	
	Range		124,00	

	Interquartile Range	30,00	
	Skewness	1,488	,240
	Kurtosis	3,029	,476

2.Varyasyon katsayısı incelemesi

Varyasyon katsayıları için:

Hastaliksız Sağ Kalım =12/10=1,2 NORMAL DAĞILIMA UYMAMAKTADIR.

Genel Sağ Kalım =502/36,46=13,77 NORMAL DAĞILIMA UYMAMAKTADIR.

Yaş =11,42/62=0,184 NORMAL DAĞILIMA UYMAKTADIR.

Varyasyon katsayısı < %30 olduğunda normal dağılım söz konusudur. Yaş dışındaki verilerimiz normal dağılıma uymamaktadır.

3.Basıklık ve çarpıklık incelemesi

Hastaliksız Sağ Kalım :

SKEWNESS: 3,86 >2*0,24 VE KURTOSIS : 18,96>2*0,48 NORMAL DAĞILIMA UYMAMAKTADIR.

Genel Sağ Kalım :

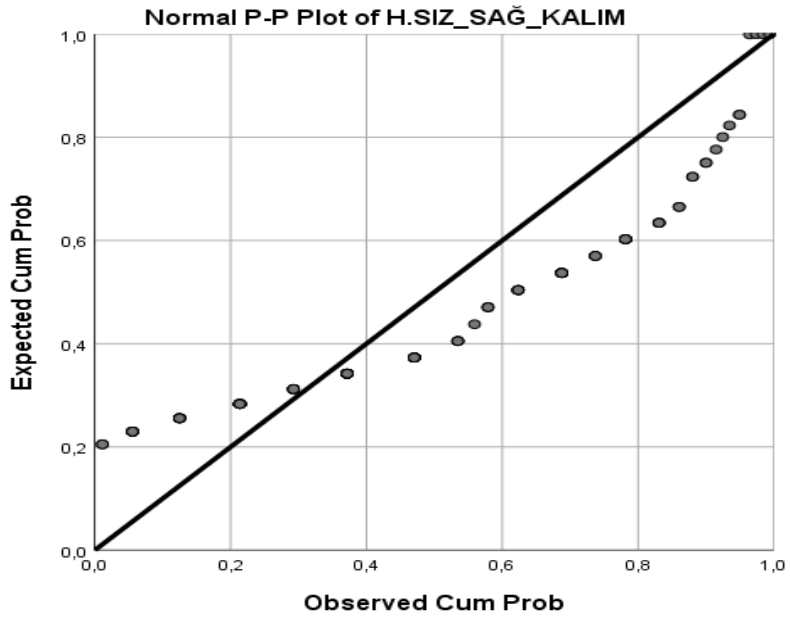
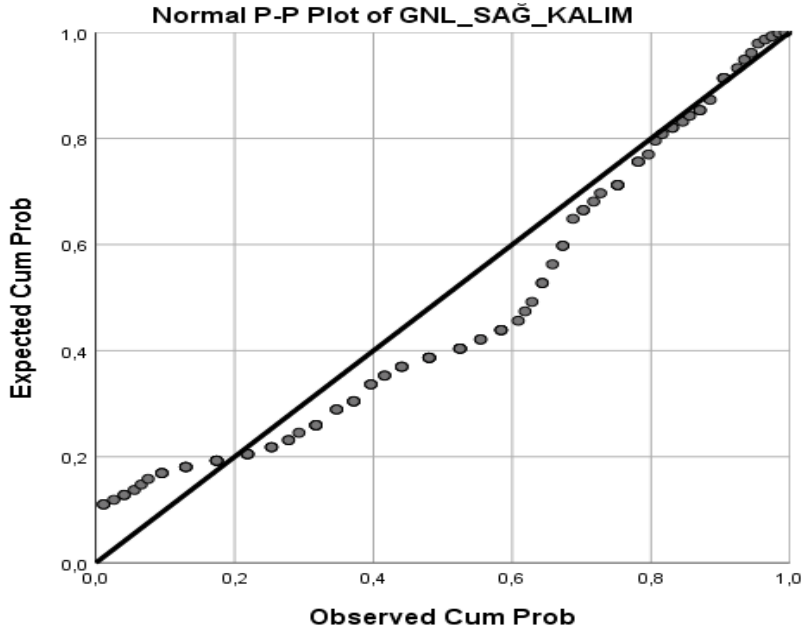
SKEWNESS: 1,48 >2*0,24 VE KURTOSIS : 3,03>2*0,48 NORMAL DAĞILIMA UYMAMAKTADIR.

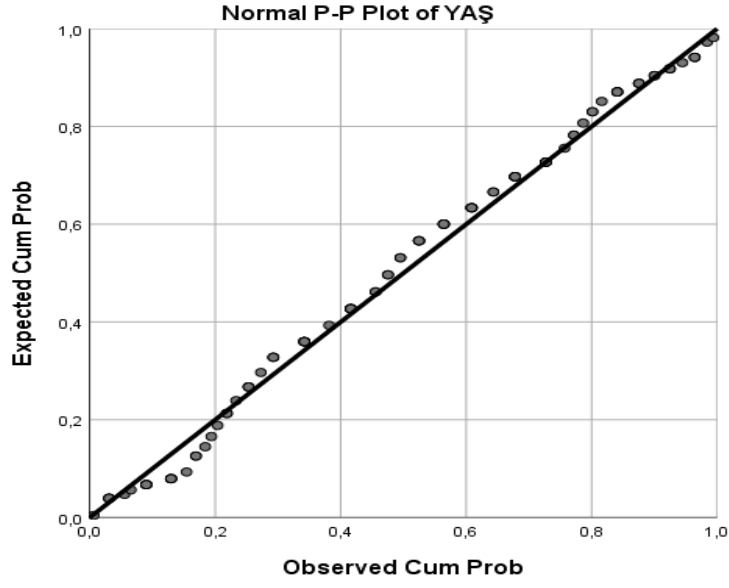
Yaş :

SKEWNESS: 0,23 <2*0,24 VE KURTOSIS : 0,56 <2*0,48 NORMAL DAĞILIMA UYMAKTADIR.

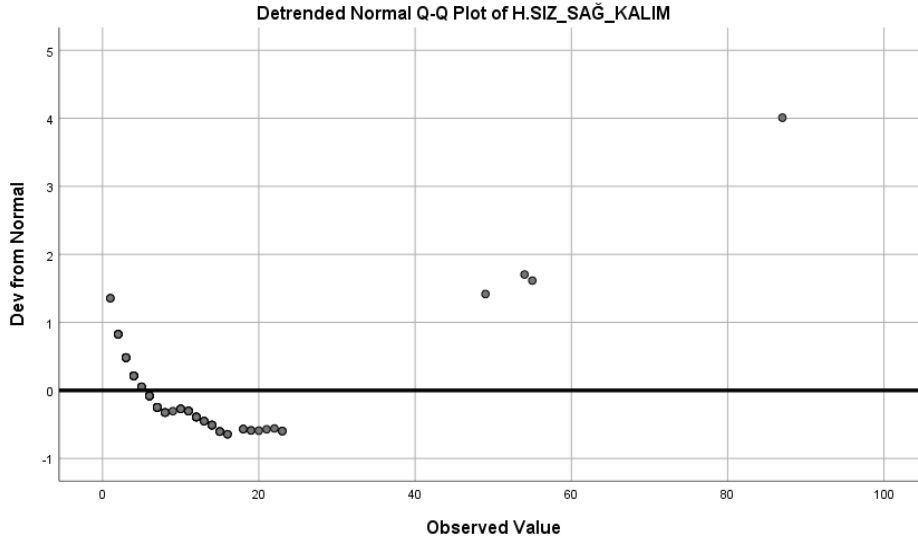
Skewness ve Kurtosis değerlerine baktığımızda da Hastaliksız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım verilerimizin normal dağılıma uymadığını görüyoruz. Yaş verilerimizse normal dağılıma uymaktadır.

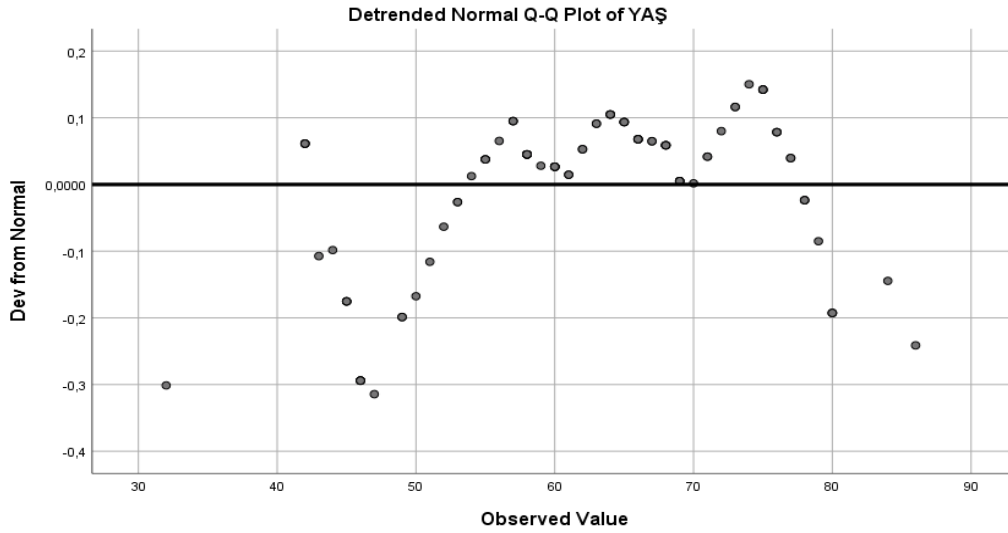
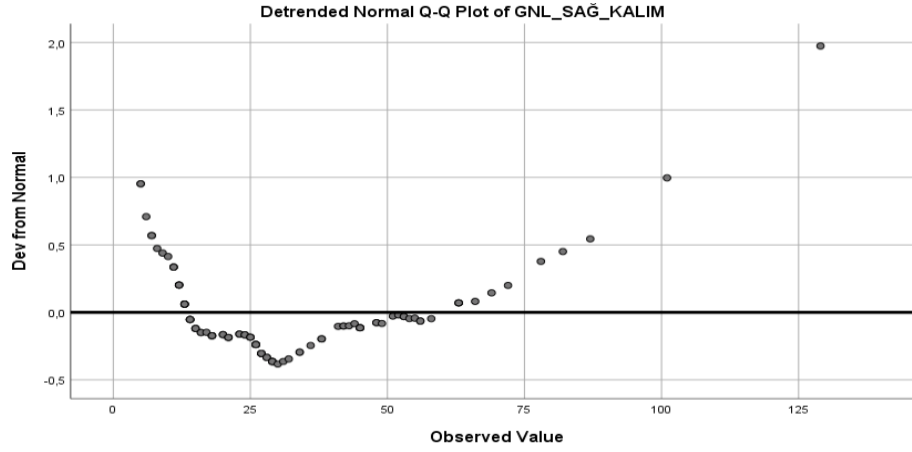
3.P-P ve Q-Q plot grafiklerinde normal dağılım göstermesi P-P Plot ve Q-Q Plot grafiklerini inceleyerek normallik analizimize devam edelim.





P-P Plot grafiklerinden de anlaşıldığı gibi Hastalısız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım verilerimizin normal dağılıma uymamakta ve sapmalar göstermektedir. Yaş verilerimizse normal dağılıma uygun bir dağılım göstermektedir.





Q-Q Plot grafiklerinde ise Hastalısız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım verilerimizin rastgele bir dağılım gösterdiğini syileyemeyiz. Yaş verilerimizse tam bir rastgelelik göstermemekle beraber belirli bir patern de göstermemektedir.

5. Normallik testi incelemesi

Son olarak normallik testimize bakalım:

Bizim veri sayımız 101 olduğunda Kolmogorov–Smirnov testini kullanacağız:

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	,217	101	,000	,604	101	,000
GENEL SAĞ KALIM	,165	101	,000	,879	101	,000
YAŞ	,069	101	,200*	,980	101	,132
*. This is a lower bound of the true significance.						
a. Lilliefors Significance Correction						

Hastaliksız Sağ Kalım :

$p=0,00<0,05$ olduğundan normal dağılıma uymamaktadır.

Genel Sağ Kalım :

$p=0,00<0,05$ olduğundan normal dağılıma uymamaktadır.

Yaş :

$p=0,20>0,05$ olduğundan normal dağılıma uymaktadır.

Sonuç olarak elimizdeki yaş verilerinin normal dağılım gösterdiği Hastaliksız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım verilerimizin ise normal dağılım gösterdiği anlaşılmıştır. Bu durumda Nonparametrik testler kullanacağımız belirlenmiştir.

Hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin cinsiyet farkına baktığımızda:

**Mann-
Test**

Ranks				
	CİNSİYET	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	KADIN	32	45,94	1470,00
	ERKEK	69	53,35	3681,00
	Total	101		
GENEL SAĞ KALIM	KADIN	32	53,72	1719,00
	ERKEK	69	49,74	3432,00
	Total	101		

Whitney

Test Statistics ^a		
	HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	GENEL SAĞ KALIM
Mann-Whitney U	942,000	1017,000
Wilcoxon W	1470,000	3432,000
Z	-1,185	-,635
Asymp. Sig. (2-tailed)	,236	,525

a. Grouping Variable: CİNSİYET

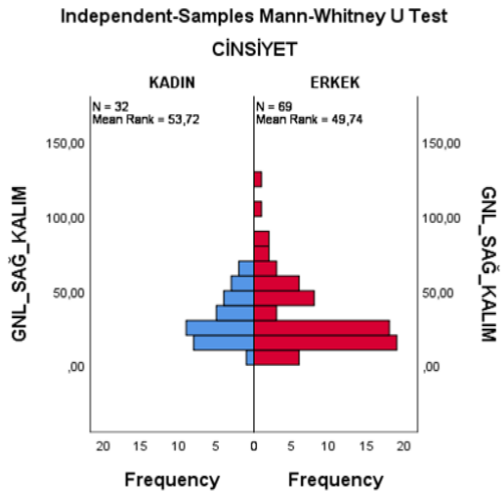
GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIMLARIN CİNSİYET İLE İLİŞKİSİ:				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of CİNSİYET.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,525	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of CİNSİYET.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,236	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.

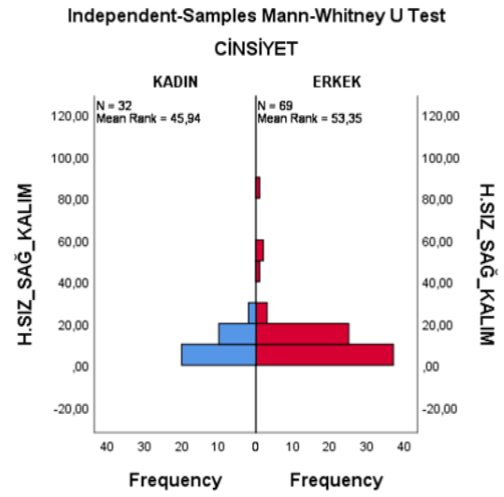
$P > 0,05$ olduğu için anlamlı bir fark görülmemektedir.

GENEL SAĞ KALIM-CİNSİYET	
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	101
Mann-Whitney U	1017,000
Wilcoxon W	3432,000
Test Statistic	1017,000
Standard Error	136,943
Standardized Test Statistic	-,635
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,525

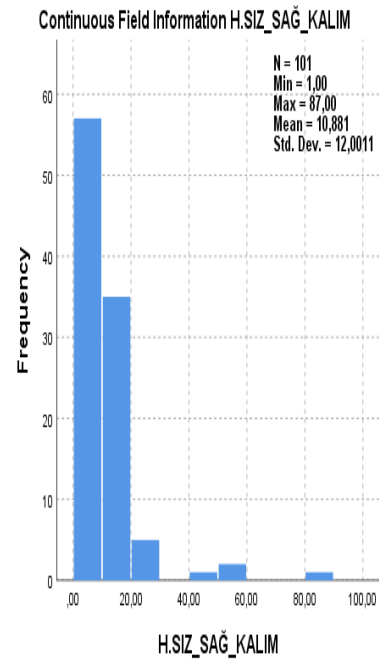
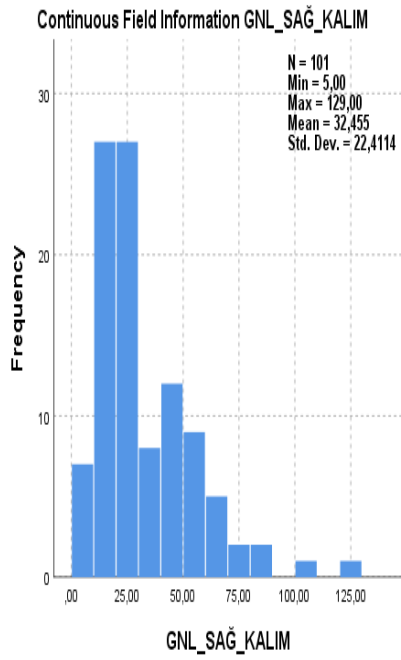
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM-CİNSİYET	
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	101
Mann-Whitney U	1266,000
Wilcoxon W	3681,000
Test Statistic	1266,000
Standard Error	136,656
Standardized Test Statistic	1,185
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,236

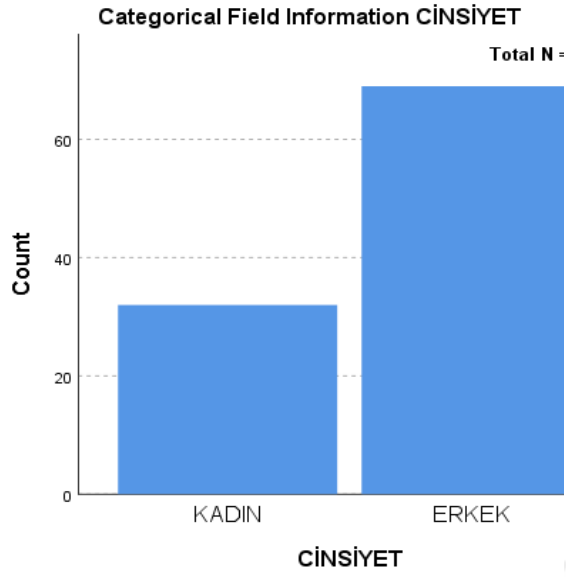


Şekil 4.4. Cinsiyetin genel sağkalıma etkisi



Şekil 4.5. Cinsiyetin hastalısız sağkalıma etkisi





Hastaların 69'u erkek 32'si kadın olmak üzere erkeklerde genel sağ kalım ortalaması 49,74 kadınlarda bu ortalama 53,72 'dir. Hastaliksız geçen süreleri kadınların ortalama 45,94 ay erkeklerinse 53,35 ay olarak görülmektedir. Ama sağkalım süreleri ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark ile karşılaşılmamıştır.

Hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin yaş ile arasındaki farka baktığımızda:

GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIM SÜRELERİNİN , YAŞ İLE İLİŞKİSİ:				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of YAŞ.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,352	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of YAŞ.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,418	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.

P>0,05 olduğu için sağ kalım süreleri ile yaş arasında anlamlı bir fark görülmemektedir.

Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

HASTALIKSIZ SAĞ KALIM YAŞ İLİŞKİSİ:	
Independent-Samples Kruskal-Wallis Test Summary	
Total N	101
Test Statistic	42,791 ^{a,b}
Degree Of Freedom	40
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,352
a. The test statistic is adjusted for ties.	
b. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.	

Independent-Samples Kruskal-Wallis Test Summary	
Total N	101
Test Statistic	41,202 ^{a,b}
Degree Of Freedom	40
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,418
a. The test statistic is adjusted for ties.	
b. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.	

$p > 0,05$ olduğundan H_0 hipotezi ve anlamlı bir fark olmadığı kabul edilmiştir.

Aynı şekilde 55 yaş üstü ve altı için ilişkiyi inceleyelim:

Mann-Whitney Test

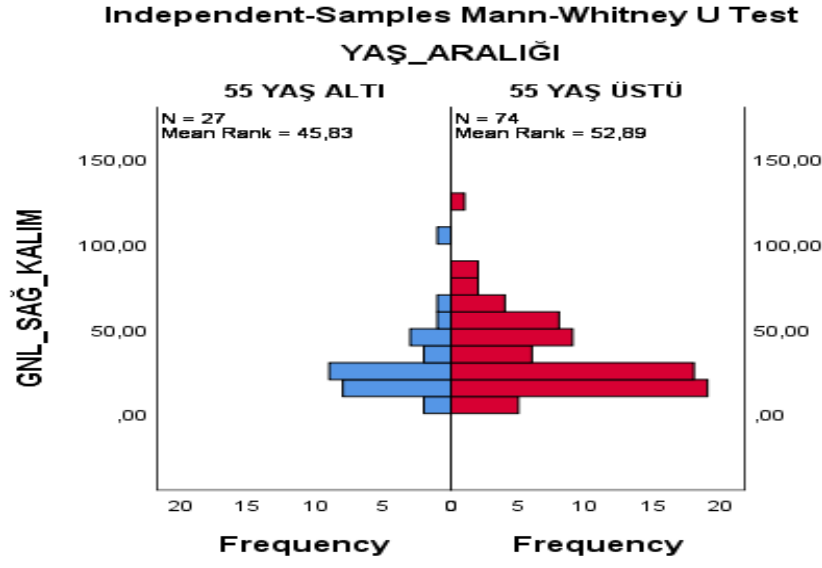
Ranks				
	YAŞ_ARALIĞI	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	55 YAŞ ALTI	27	40,98	1106,50
	55 YAŞ ÜSTÜ	74	54,66	4044,50
	Total	101		
GENEL SAĞ KALIM	55 YAŞ ALTI	27	45,83	1237,50
	55 YAŞ ÜSTÜ	74	52,89	3913,50
	Total	101		

Test Statistics ^a		
	HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	GENEL SAĞ KALIM
Mann-Whitney U	728,500	859,500
Wilcoxon W	1106,500	1237,500
Z	-2,081	-1,071
Asymp. Sig. (2-tailed)	,037	,284
a. Grouping Variable: YAŞ_ARALIĞI		

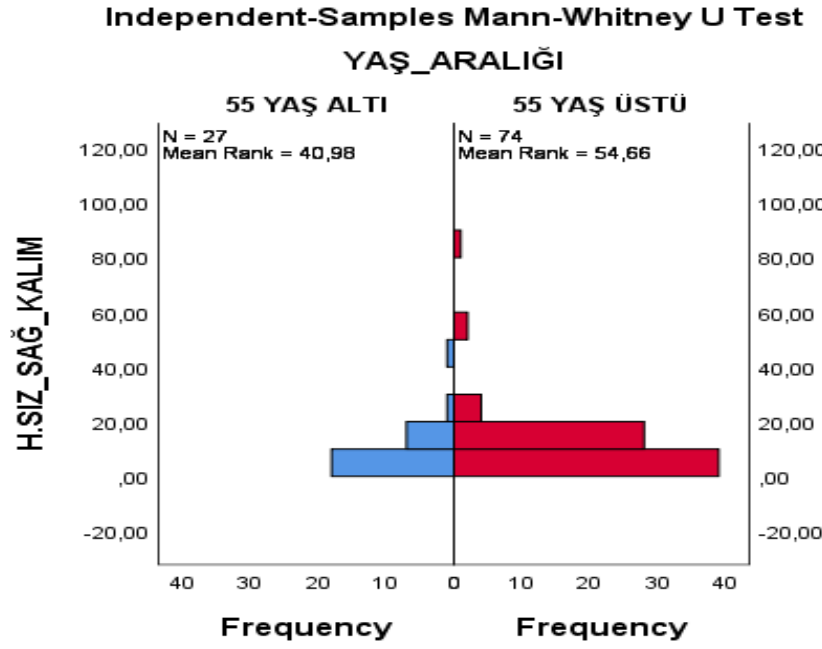
GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIM SÜRELERİNİN , YAŞ GRUPLARI İLE İLİŞKİSİ:				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of YAŞ_ARALIĞI.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,037	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of YAŞ_ARALIĞI.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,284	Retain the null hypothesis.
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.				

GENEL SAĞ KALIM- YAŞ ARALIĞI	
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	101
Mann-Whitney U	1138,500
Wilcoxon W	3913,500
Test Statistic	1138,500
Standard Error	130,268
Standardized Test Statistic	1,071
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,284

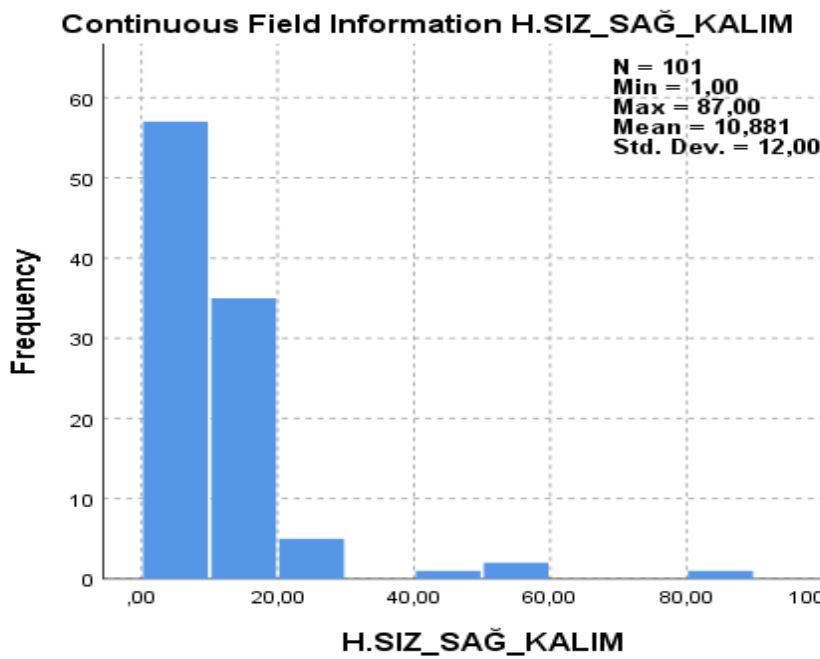
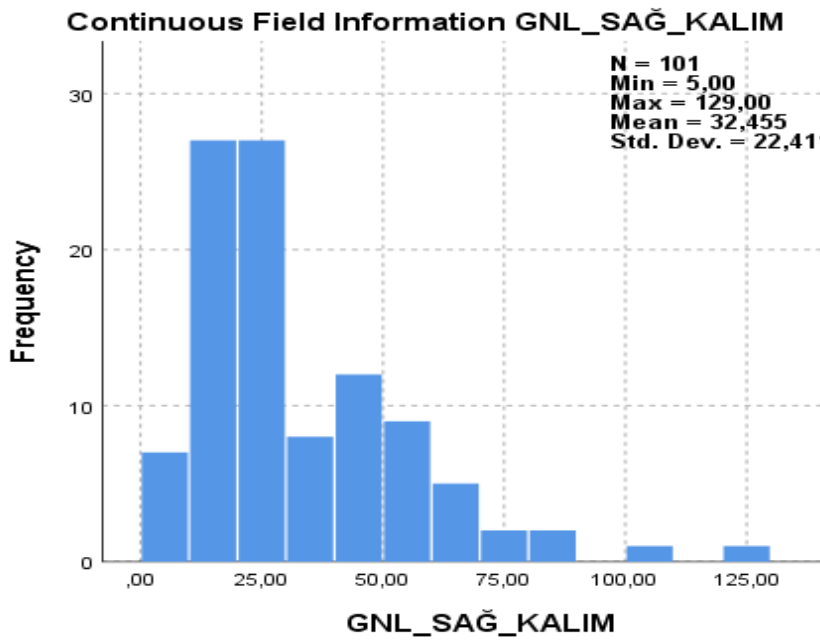
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM- YAŞ ARALIĞI	
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	101
Mann-Whitney U	1269,500
Wilcoxon W	4044,500
Test Statistic	1269,500
Standard Error	129,995
Standardized Test Statistic	2,081
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,037

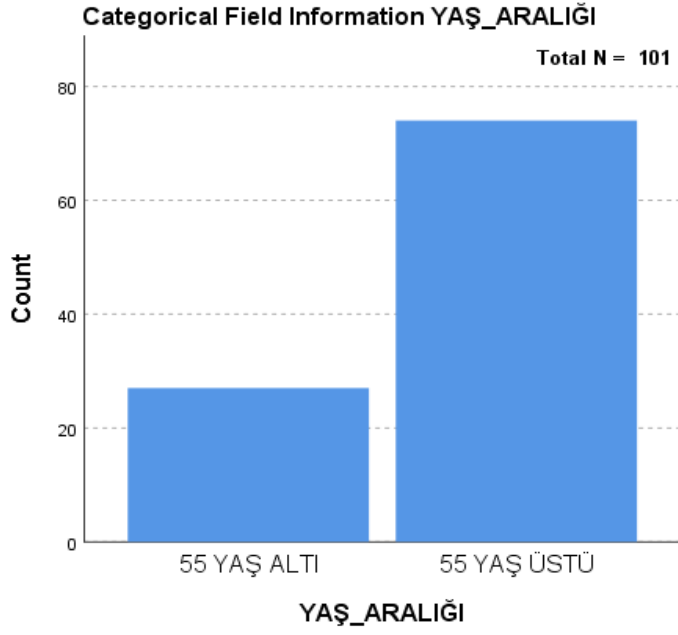


Şekil 4.6. Yaş farkının genel sağkalıma etkisi



Şekil 4.7. Yaş farkının hastalısız sağkalıma etkisi





$p > 0,05$ olduğundan H_0 hipotezi kabul edilmiş genel sağ kalım süresi ve yaş arasında anlamlı bir fark olmadığı kabul edilmiştir. Ancak hastalısız sağ kalım süreleri ile 55 üstü ve altı gruplarda istatistiksel bir anlamlılık olduğu görülmektedir. 55 yaş üstü hasta sayısı 74 iken, 55 yaş altı hasta sayısı 27'dir. 55 yaş üstü grubun hastalısız sağ kalım süresi ortalama 54,66 ay iken; 55 yaş altının ortalaması 40,98 aydır. 55 yaş altındaki hastalarda hastalığın tekrarlama süresi daha kısa iken 55 yaş üstü hastalarda bu süre daha uzundur.

Hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin sağ veya sol tutulum arasındaki farka baktığımızda:

Hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinde, rektum veya kolonda tanı konulması arasındaki farka baktığımızda:

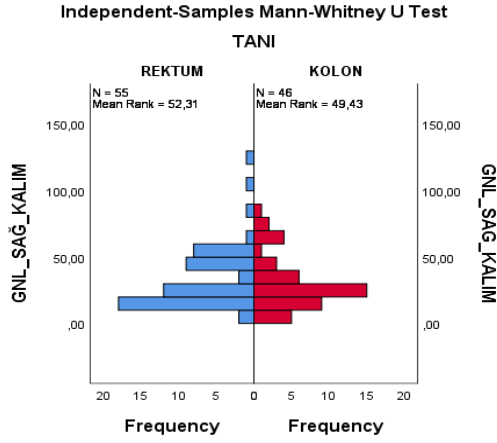
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM VE GENEL SAĞ KALIM SÜRELERİNE, REKTUM VEYA KOLONDA TANI İLİŞKİSİ				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of TANI.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,623	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of TANI.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,076	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.

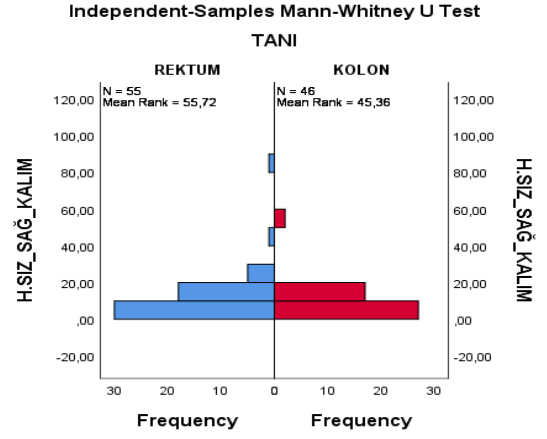
$p > 0,05$ olduğundan H_0 hipotezi kabul edilmiş ve anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

GENEL SAĞ KALIM SÜRESİ-TANI		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1193,000
Wilcoxon W		2274,000
Test Statistic		1193,000
Standard Error		146,589
Standardized Test Statistic		-,491
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,623

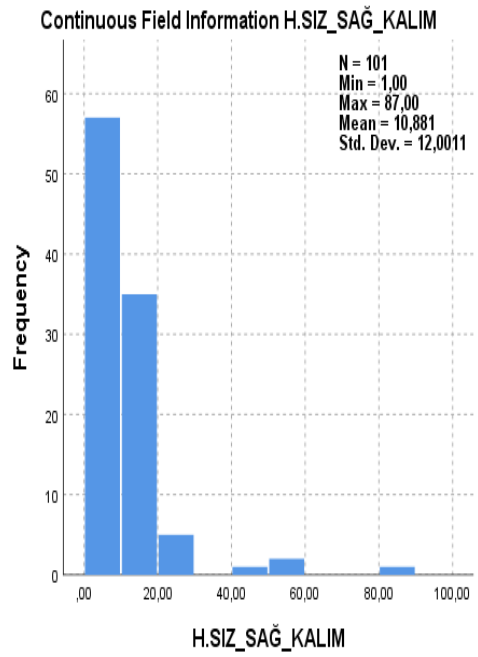
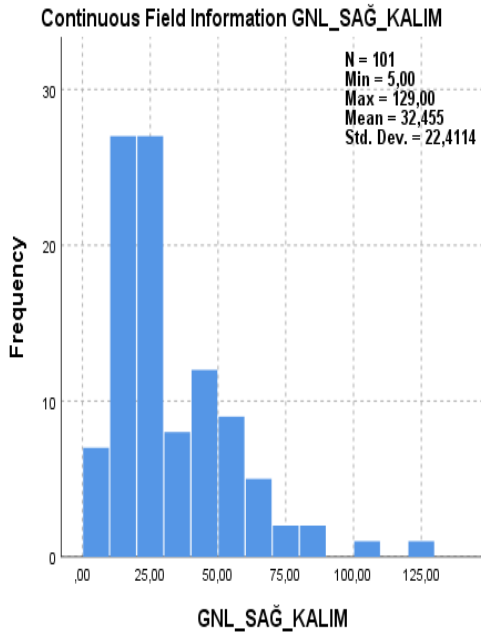
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM SÜRESİ-TANI		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1005,500
Wilcoxon W		2086,500
Test Statistic		1005,500
Standard Error		146,282
Standardized Test Statistic		-1,774
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,076

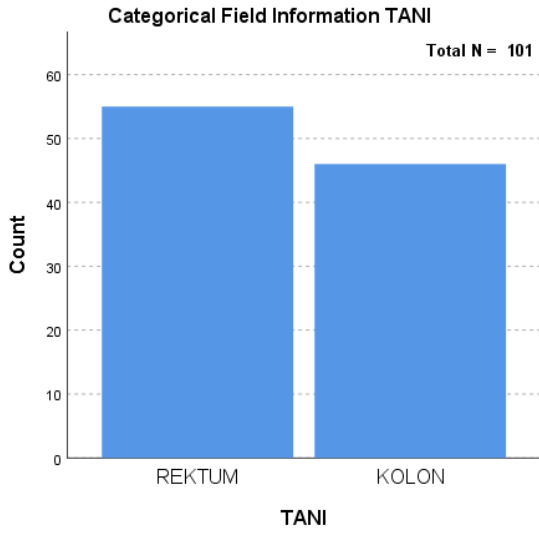


Şekil 4.8. Tanının genel sağkalıma etkisi



Şekil 4.9. Tanının hastalısız sağkalıma etkisi





101 hastanın 55'ine rektum kanseri, 46'sına da kolon kanseri tanısı konulmuştur. Bunların genel sağkalım ortalamaları rektum kanseri olanlarda 52,31 ayken kolon kanseri olanların ortalaması 49,43 ay olarak karşımıza çıkmaktadır. Aynı şekilde hastaliksız sağkalımlarda rektum kanseri olanların ortalama hastalığın tekrarlama süresi 55,72 ayken kolon kanseri olanlarda bu süre 45,36 ay olarak görülmektedir. Tanı bölgesi ve sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

Hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerine, kullanılan ilaç arasındaki farka baktığımızda:

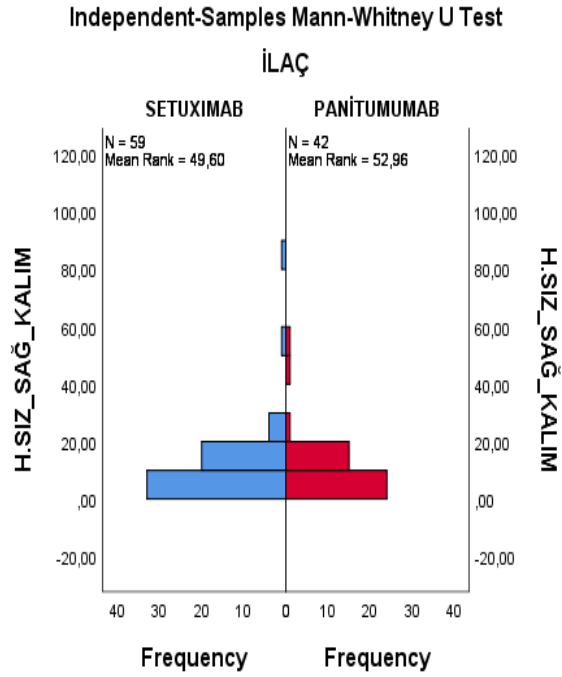
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM VE GENEL SAĞ KALIM SÜRELERİ İLE KULLANILAN İLAÇ İLİŞKİSİ				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of İLAÇ.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,165	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of İLAÇ.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,569	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.

$p > 0,05$ olduğundan H_0 hipotezi kabul edilmiş ve anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

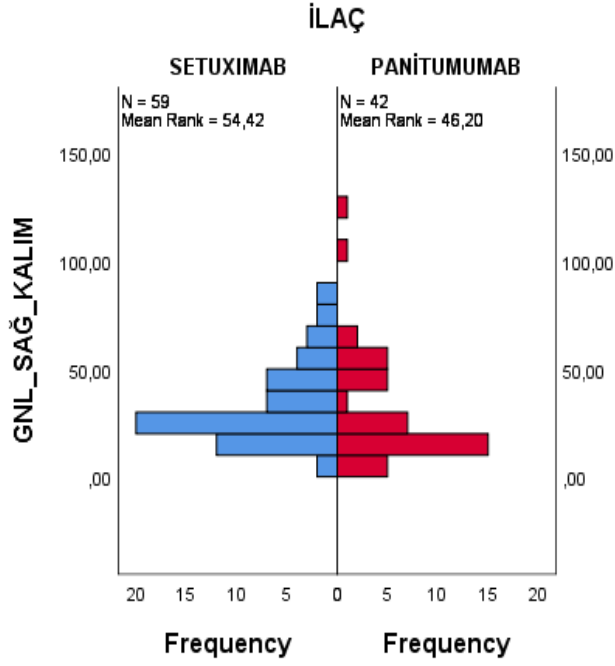
GENEL SAĞ KALIM SÜRESİ-İLAÇ		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1037,500
Wilcoxon W		1940,500
Test Statistic		1037,500
Standard Error		145,075
Standardized Test Statistic		-1,389
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,165

HASTALIKSIZ SAĞ KALIM SÜRESİ-İLAÇ		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1321,500
Wilcoxon W		2224,500
Test Statistic		1321,500
Standard Error		144,771
Standardized Test Statistic		,570
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,569

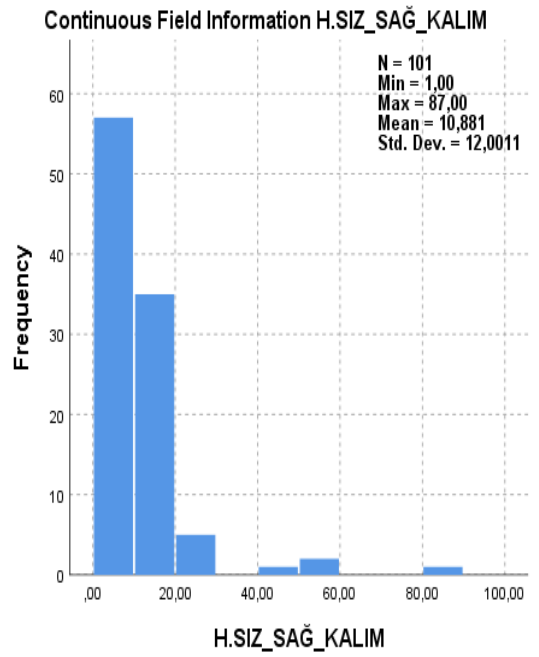
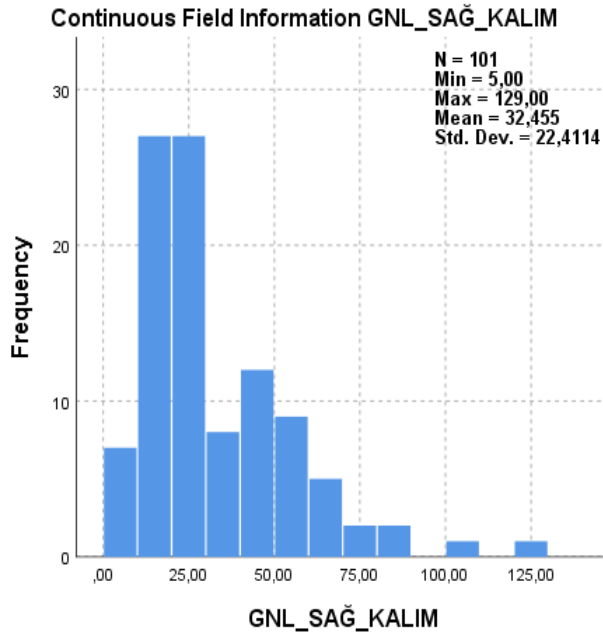


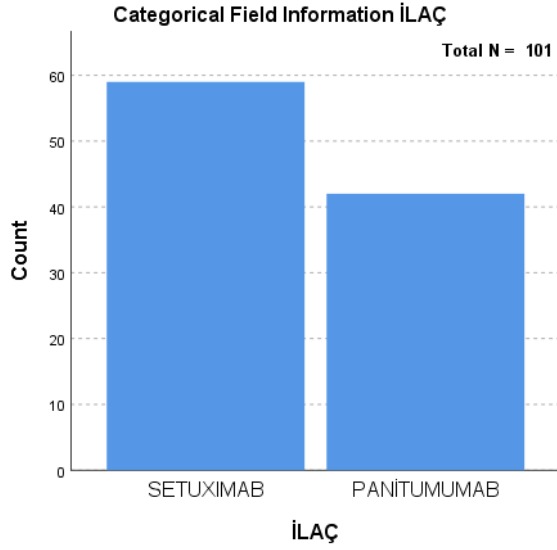
Şekil 4.10. İlacın hastaliksız sağkalıma etkisi

Independent-Samples Mann-Whitney U Test



Şekil 4.11. İlacın genel sağkalıma etkisi





Hastaların 59'u Setuximab ,42'si panitumumab kullanmıştır.Kullanılan ilaca göre sağ kalımlara bakıldığında; Genel sağ kalımlarda Setuximab ortalama 54,42 ayken Panitumumab 46,2 ay , hastalısız sağ kalımlarda ise Setuximab(48,9 ay ortalama) kullananlarda Panitumumab(52,96 ay ortalama)kullananlara göre hastalık ortalama 3 ay kadar daha erken görülmüştür. Bu sonuçlar örneklem için geçerli olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Metastaz ve sağ kalım süreleri arasındaki ilişkiyi inceleyelim:

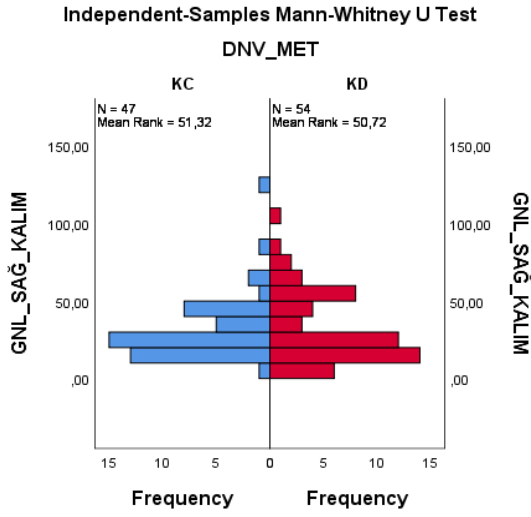
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM VE GENEL SAĞ KALIM SÜRELERİ İLE METASTAZ İLİŞKİSİ				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of DNV_MET.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,919	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of DNV_MET.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,040	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.

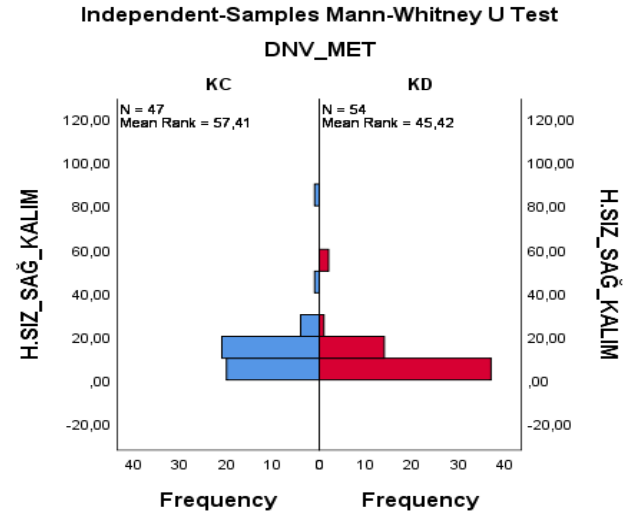
Genel sağ kalım ve metastaz arasında anlamlı bir farklılık görülmezken; Hastalısız sağ kalım süreleri ile metastaz arasında anlamlı bir fark olduğu karşımıza çıkmaktadır. (P=0,04< 0,05)

GENEL SAĞ KALIM VE METASTAZ		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1254,000
Wilcoxon W		2739,000
Test Statistic		1254,000
Standard Error		146,821
Standardized Test Statistic		-,102
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,919

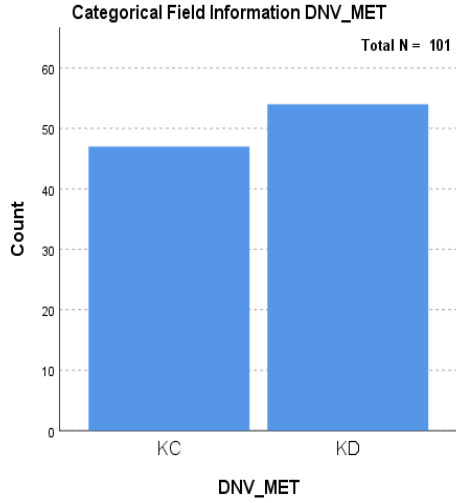
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM VE METASTAZ		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		967,500
Wilcoxon W		2452,500
Test Statistic		967,500
Standard Error		146,513
Standardized Test Statistic		-2,058
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,040



Şekil 4.12. Metastazın genel sağkalıma etkisi



Şekil 4.13. Metastazın hastalıksız sağkalıma etkisi



101 hastanın 47'sinde metastaz karaciğerde görülürken 54'ünde karaciğer dışında görülmüştür. Genel sağ kalım süresi karaciğer metastaz oluşması durumunda ortalama 51,32 ayken ,karaciğer dışında görülen metastaz oluşumlarında 50,72 ay olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalısız sağ kalım sürelerinde ise karaciğer metastaz oluşması durumunda ortalama 57,41 ayken ,karaciğer dışında görülen metastaz oluşumlarında 45,42 aydır. Genel sağ kalım süresi metastaz bölgesi açısından anlamlı bir farklılık göstermezken hastalısız sağ kalım süresi ve metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıkmıştır. Hastalısız sağ kalım sürelerinin karaciğerde metastaz oluşması durumunda daha uzun sürdüğü kabul edilmiştir.

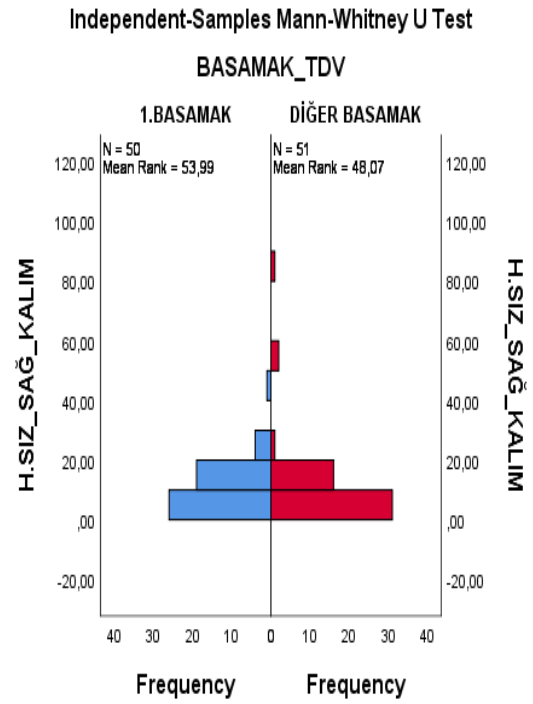
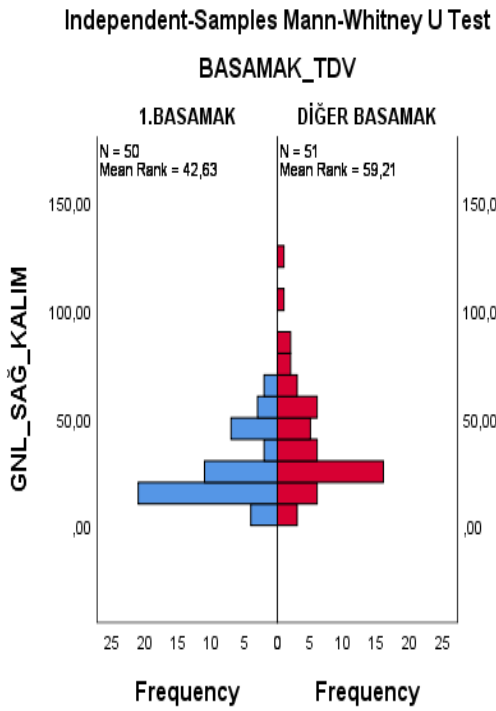
Sağ kalım süreleri ve basamak tedavi arasındaki ilişkiyi incelyelim:

HASTALIKSIZ SAĞ KALIM VE GENEL SAĞ KALIM SÜRELERİ İLE TEDAVİ BASAMAKLARININ İLİŞKİSİ				
Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of GENEL SAĞ KALIM is the same across categories of BASAMAK_TDV.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,004	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of HASTALIKSIZ SAĞ KALIM is the same across categories of BASAMAK_TDV.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,309	Retain the null hypothesis.
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.				

Genel sağ kalım süreleri ve basamak tedavileri arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir fark görülmüştür($p=0,004<0,05$).

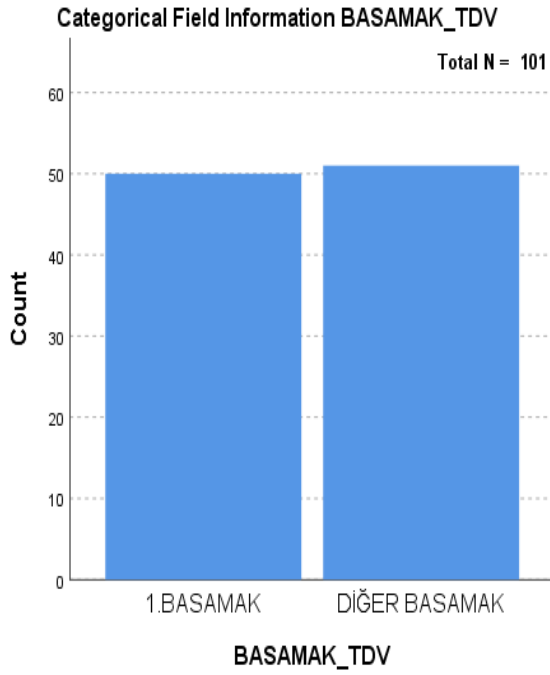
GENEL SAĞ KALIM VE BASAMAK TEDAVİLERİ		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1693,500
Wilcoxon W		3019,500
Test Statistic		1693,500
Standard Error		147,167
Standardized Test Statistic		2,844
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,004

HASTALIKSIZ SAĞ KALIM VE BASAMAK TEDAVİLERİ		
Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary		
Total N		101
Mann-Whitney U		1125,500
Wilcoxon W		2451,500
Test Statistic		1125,500
Standard Error		146,859
Standardized Test Statistic		-1,018
Asymptotic Sig.(2-sided test)		,309



Şekil 4.14. Tedavi basamaklarının genel sağkalıma etkisi

Şekil 4.15. Tedavi basamaklarının hastaliksız sağkalıma etkisi



101 hastanın 50'si 1.basamak tedavisi görmüş 51'i ise diğer basamak tedavileri görmüştür. Genel sağ kalım süreleri açısından ele aldığımızda 1.basamak tedavisi görenler ortalama 42,63 ay , diğer basamakları görenlerse 59,21 ay hastalısız yaşam sürmüşlerdir. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark görülmüştür $p=0,004<0,05$ 'tir. Buradan çıkaracağımız sonuç 1.basamak tedavi gören hastalar diğer basamak tedavilerini de alan hastalardan hastalık sonrası daha az yaşam sürmektedir. Dolayısıyla diğer basamak tedavilerini de gören hastaların hastalık tedavi edildikten sonraki yaşam süreleri 1.basamak tedavisi görüp iyileşen hastalardan daha uzundur.

Hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım arasındaki ilişkiye bakıldığında:

Correlations					
			HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	GENEL SAĞ KALIM	
Spearman's rho	HASTALIKSIZ SAĞ KALIM	Correlation Coefficient	1,000	,349**	
		Sig. (2-tailed)	.	,000	
		N	101	101	
	GENEL SAĞ KALIM	Correlation Coefficient	,349**	1,000	
		Sig. (2-tailed)	,000	.	
		N	101	101	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hastalısız sağ kalım süresi artığında genel sağ kalım süresinin de arttığı karşımıza çıkmaktadır. Aralarında %35'lik pozitif yönlü çok kuvvetli olmamasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler dünyada sık görülen kanserler sırasında yer almakla beraber, erken evrede tespit edilmesi sağkalıma önemli katkı sağlamaktadır. Hastaların çoğu 50 yaş üzerinde tanı almaktadırlar. Genetik, diyet ve çevresel faktörler kolorektal kanserlerin gelişimine etki etmektedir. Hastaların tanı anındaki evresi tedavi ve sağkalıma etki etmektedir. Evre 1 kolon kanserlerinde sadece cerrahi tedavi yeterli olurken, evre 4 tanılı hastalarda cerrahi tedaviye ek olarak palyatif kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi verilebilmektedir. Evre 4 kolon kanser tanısı alan hastalarda hedefe yönelik tedavi olarak anti- EGFR inhibitörlerinden setuksimab ve panitumumab verilmektedir. Çalışmamızda metastatik kolorektal kanser tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Anti-EGFR tedavisi alan hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildi.

Setuximab ve Panitumumab arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım farkı.

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) aktivasyonu kolorektal karsinogenez ve metastaz gelişimine sebep olmaktadır. Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde anti-EGFR monoklonal antikor olan Setuximab ve Panitumumab kullanılmaktadır. Cilt döküntüsü, hipomagnezemi gibi yan etkiler görülmesine rağmen, hastalıksız sağkalımda iyileşme görülmektedir. Metastatik kolorektal kansere yönelik birçok tedavi almış hastalara setuksimab ve panitumumab'ın tekli verildiğinde antitümöral aktivitesinin karşılaştırılması yapılmıştır. Genel sağkalım süresi panitumumab ve setuksimab kollarında 10,4 ay ve 10 ay olarak belirlenmiştir.. Genel yanıt oranı ise panitumumab verilenlerde %22, setuksimab alanlarda ise %19,8 olarak görülmüştür(68).

Yan etki profilinde cilt döküntüleri ve hipomagnezemi panitumumab alan hastalarda, infüzyon ilişkili reaksiyon ise setuksimab alan hastalarda daha sık tespit edilmiştir. Derek j.jonker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya daha önce kemoterapi alan ve bu ilaçlara kontrendikasyonları olan 572 hasta dahil edilmiş. 400 mg/m² setuksimab başlangıç doz olarak uygulanmış. Daha sonra 287 hastaya metrekare başına setuksimab 250 mg haftalık infüzyon olarak verilmiş. 285 hasta ise tek başına destekleyici tedavi ile değerlendirilmiş. Setuksimab grubunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme görülmüş. Setuksimab grubunda medyan genel sağkalım 6.1 ay, destekleyici tedavi alanlarda 4.6 ay olarak tespit edilmiştir(72). Astrid Lievre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 89 hasta incelenmiş. KRAS mutasyonu olan hastaların Setuksimaba yanıtı değerlendirilmiş. 2 hasta setuksimab monoterapisi almış. 78 hasta setuksimab ile birlikte irinotekan ve 9 hasta setuksimab ile birlikte

irinotekan artı florourasil ve folinik asit almış. Setuksimab sırasıyla 8, 37, 29, 15 hastaya ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci basamak tedavi olarak uygulandı. KRAS mutasyonu olan hastalardan 24' ü setuksimaba yanıt vermemiştir. Mutasyonu olmayan 65 hastanın 26' sında yanıt görülmüştür. Hastaliksız sağkalım 31.4 hafta, genel sağkalım 14.3 ay olarak görülmüştür(73). Marc Peeters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1186 hasta rastgele 1:1 oranında ayrılmış ve tedavi almıştır. 597 hastada vahşi tip KRAS, 486 hastada mutant KRAS tespit edilmiştir. Vahşi tip KRAS olan papülasyonun kemoterapisine panitimumab eklenmiş ve hastaliksız sağkalımda önemli iyileşme görülmüştür. Hastaliksız sağkalım FOLFİRİ artı panitimumab alanlarda 5.9 ay olduğu gözlemlenmiştir. Sadece FOLFİRİ alan hastalarda hastaliksız sağkalım 3.9 ay olarak belirlenmiştir(74). Bizim yaptığımız çalışmamızda da hastalardan 59'u Setuximab, 42'si Panitimumab tedavisi almıştır. Setuximab ve Panitimumab alanlar arasında genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Yaşın hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi:

Kolorektal kanserler genellikle 5. Dekattan sonra görülmektedir. Ailevi sendromlarda ise daha erken saptana bilirler. 1993-2020 tarihleri arasında çıkan bazı yayınlarda genç yaşın prognoza negatif etkisi olduğu belirtilmektedir(75). E Mitry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşın prognoza etkisi olmadığı görülmüştür(76). Bizim çalışmamızda da yaşın istatistiksel olarak hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi görülmemiştir. Çalışmaya alınan hastalar 55 yaş ve üstü olarak sınıflandırılmış. 55 yaş altındaki hastalarda hastalığın tekrarlama süresi daha kısa iken 55 yaş üstü hastalarda bu süre daha uzun tespit edilmiştir.

Cinsiyetin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi:

Kolorektal kanserler hem kadınlarda, hem erkeklerde yaygın ölüm nedenlerindedir. Bijan moghimi-Dehkordi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyetin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi olmadığı görülmüştür(76). Bizim çalışmamızda da cinsiyetin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi tespit edilmemiştir.

Tümör lokalizasyonunun hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi:

Sol kolon tümörlerinde sağ kolon tümörlerine göre daha uzun sağkalım görülmektedir. Mehrkhani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer tümör lokalizasyonunun hastaliksız ve genel sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirtmektedir(77). Wolmark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise inen kolon tümörlerinde sağ kolon ve rektum tümörlerine göre genel sağkalımın

daha iyi olduğunu belirtmektedir(78). Bizim çalışmamızda hasta sayısı yeterli olmamakla birlikte primer tümör lokalizasyonunun hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi görülmemiştir.

Karaciğer ve dışı metastazların genel sağkalım ve hastaliksız sağkalıma etkisi:

Kolon kanserleri en sık karaciğere metastaz yapmaktadır. Hung-Chic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların yaklaşık %25'inde tanı sırasında karaciğer metastazı saptanmıştır. Hastaların %50'sinde ise sonraki aşamada karaciğer metastazı saptanmıştır(79). M. Armin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma EGFR aktivitesinin karaciğer metastazı ile ilişkili olduğunu gösterildi(80).

Bizim çalışmamızda EGFR tedavisi alan karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda karaciğer dışı metastazı olanlara göre hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı iyileşme görülmüştür. Çalışmaya alınan karaciğer metastazı olan hastalarda genel sağkalım 51.32 ay, hastaliksız sağkalım 57.41 ay, karaciğer dışı metastazları olanlarda ise genel sağkalım 50.72 ay ve hastaliksız sağkalım 45.42 ay olarak gözlemlenmiştir.

Basamak tedavisinin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalıma etkisi:

Literatürde olan çalışmalarda 1. Basamakta anti-EGFR tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımın, diğer basamakta anti-EGFR tedavisi alanlara göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. S.Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1. Basamakta anti-EGFR tedavisi alan hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımın, diğer basamaklarda anti-EGFR tedavisi alanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışmaya 110 hasta dahil edilmiştir. Birinci basamakta anti-EGFR tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağ kalım 9 ay, diğer basamaklarda ise 7 ay olarak görülmüştür(81). G. Masi ve arkadaşının yaptığı Faz III Velor çalışmasında ikinci basamak tedavide anti-EGFR tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda iyileşme görülmüştü (82) r. Alessandro Parisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci basamakta anti-EGFR tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağkalımda iyileşme görülmüştür(83). Bizim yaptığımız çalışmamızda ise 2. basamak tedavi alan hastalarda birinci basamak tedavi alan hastalara göre daha iyi genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım tespit edildi. Bu durum hastaların 3. ve sonraki basamaklarda aldığı tedaviler ve hastaların kaç basamak tedavi aldıkları ile ilişkili olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; bizim yaptığımız 101 hastanın retrospektif çalışmasında metastatik kolon kanserli anti-EGFR tedavisi alan hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildi.

Hastaların 69'u erkek, 32'si kadındı. Hastaların cinsiyet, yaş, basamak tedavisi, karaciğer ve karaciğer dışı metastazlar, primer kolon tutulumu, tümörün yerleşim yeri tarandı. Diğer basamak tedavilerde anti-EGFR tedavisi alan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda iyileşme görüldü.

Hastalardan yaşı 55 üstü olanlarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğu görüldü.

Karaciğer metastazı olan hastalarda anti-EGFR tedavisi ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda iyileşme görüldü.

EGFR inhibitörlerinin erken tümör küçülmesindeki etkileri ve karaciğer metastazlı hastalarda ko rezeksiyon yapılması durumunda sağkalımdaki iyileşmeler göz önüne alındığında bu sonuç karaciğer metastazı olan hastalarda biyolojik ajan olarak EGFR inhibitörlerinin seçilmesinin uygun olacağı söylenebilir. Bu sonuç daha büyük hasta sayısını içeren çalışmalarla doğrulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Buyruk BA, Altundağ Ö. Comparison of Clinical and Pathologic Outcomes and Between Patients With Stage II Colon Cancer Who Did And Did Not Receive Postoperative Adjuvant Chemotherapy. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 40(1), 64-70.
2. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern Pathology* 2003, 16(4), 376-388.
3. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute* 2004, 96(19), 1420-1425.
4. Budak MŞ, Şentürk MB, Akgöl S, Sakar MN, Tahaoğlu AE, Toğrul C, Yıldırım A. Anormal premenopozal kanaması olan hastalarda endometriyal örnekleme sonuçları: 1492 vakanın analizi. *Jinekoloji Obstetrik ve Üreme Tıbbı* 2015, 21 (1), 27-30.
5. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* . 2008, 37(1), 1-24.
6. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how?. *Annals of Oncology* 2006, 17(9), 1347-1359.
7. Ira J, Kodner D. Kolon, Rektum, Anüs. *Cerrahi Esasları* 1999, 26 , 1283-1289.
8. Korkmaz H, Kendir İC, Akkaya Ö. Kolon poliplerinin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik yapılarının değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2016, 24(1), 13-17.
9. Korphaisarn K, Morris V, Davis JS, Overman MJ, Fogelman DR, Kee BK, Kopetz S. Signet ring cell colorectal cancer: genomic insights into a rare subpopulation of colorectal adenocarcinoma. *British journal of cancer* 2019, 121(6), 505-510.
10. Buğra D. Rektum, anal bölge anatomisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi* 2004, 9, 1-10.
11. Ali U. Colorectal anatomy. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2009;2(3):1-7
12. Hounnou G, Destrieux C, Desme J, Bertrand P, Velut S. Anatomical study of the length of the human intestine. *Surgical and radiologic anatomy* 2002, 24(5), 290-294.
13. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, abdomen and pelvis, large intestine. *In StatPearls [Internet]* 2021. StatPearls Publishing.
14. Tuba ŞTC, Hasçıçek C. Colon targeted drug delivery systems. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 35(2), 125-148.

15. Böchler MW. Jürgen W, Moritz K, Jürgen D, Thomas H, Peter RG, Markus W. Every year, more than 945 000 people develop colorectal cancer worldwide, and around 492 000 patients die. This. *Lancet* 2005, 365, 153-65.
16. Kadayıfçı A. Uzman Görüşü Kolorektal kanserlerin epidemiyolojik ve klinik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003, 2(2).
17. Birben B, Ozkan E, Zulfikaroglu B, Soydal C, Tez M, Kucuk NO. Sentinel Lymph Node Biopsy for Gastrointestinal Cancers/Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. In *Nuclear Medicine Seminars* 2017 (Vol. 3, No. 2, pp. 129-140).
18. Elezoglu B, Tolunay S. The relationship between the stromal mast cell number, microvessel density, c-erbB-2 staining and survival and prognostic factors in colorectal carcinoma. *Turk Patoloji Derg* 2012, 28(2), 110-118.
19. Kılıç S, Aydın D. Evre 2 kolon tümörlerinde klinikopatolojik faktörlerin sağkalımla ilişkisi. *Endoskopi Gastrointestinal*, 28(2), 47-51.
20. Abraham J, Allegra CJ, Gulley JL. *Bethesda klinik onkoloji el kitabı* 2009. Nobel Tıp Kitabevleri.
21. Huerta S, Goulet EJ, Livingston EH. Colon cancer and apoptosis. *The American Journal of Surgery* 2006, 191(4), 517-526.
22. Rupnarain C, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Colon cancer: genomics and apoptotic events. *degruyter.com* 2004
23. Gupta R, Bhatt LK, Johnston TP, Prabhavalkar KS. Colon cancer stem cells: Potential target for the treatment of colorectal cancer. *Cancer biology & therapy* 2019, 20(8), 1068-1082.
24. Savafi B, Hilal ER, NANÇ SP, NEL AE. Kolorektal karsinogenez. *Güncel gastroenteroloji* 2007, 11, 27-33.
25. Düz MB. Kalıtsal Kolorektal Kanser Tanılı Hastaların APC, MLH1 ve MSH2 Mutasyonlarının Araştırılması: Tek Merkez Deneyimi. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni* 2021, 59(1).
26. Korkmaz H, Kendir İC, Akkaya Ö. Kolon poliplerinin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik yapılarının değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2016, 24(1), 13-17.
27. Korkmaz H, Kendir İC, Akkaya Ö. Kolon poliplerinin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik yapılarının değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2016, 24(1), 13-17.
28. Samur G, Mercanlıgil SM. Diyet posası ve beslenme. *The Ministry of Health of Turkey, The General Directorate of Primary Health Care.* 2008

29. Von EJC, Heinemann V, Von WLF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Modest DP. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014, 140(9), 1607-1614.
30. Gunderson LL., Jessup JM., Sargent DJ., Greene FL., Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *Journal of clinical oncology* 2010, 28(2), 256-263.
31. Tong JH, Lung RW, Sin FM, Law PP, Kang W, Chan AW, To KF. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer biology & therapy* 2014, 15(6), 768-776.
32. Yıldız MK. Evre 1-III kolon kanserinde prognostik faktörlerin araştırılması. *trakya.edu.tr* 2008
33. Mentеш BB, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2004, 9(1), 36-38.
34. Candar C. Kolorektal kanser tanısı olan hastalarda vitamin d replasmanın prognoz üzerine etkisi. *baskent.edu.tr* 2018
35. Bakalagos E, Burak JrW, Young D, Martin JrE. Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases?. *The American journal of surgery* 1999, 177(1), 2-6.
36. Erdenen F. Tümör belirteçleri. *İstanbul Tıp Dergisi* 2007, 4(49), 5215-5219.
37. Yılmaz R. Kolorektal adenom ve karsinomlarda mikrosatellit instabilitesinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ve histopatolojik bulgularla karşılaştırılması. *Master's thesis, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı* 2017.
38. Walsh JM., Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama* 2003, 289(10), 1288-1296.
39. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2002, 137(2), 132-141.
40. Yücel Y, Aktümen A, Aydoğan T, Uyanıkoğlu A, Şeker A, Gözeneli O, Uzunköy A. Alt gastrointestinal sistem endoskopisi: 1800 olgunun retrospektif analizi ve kolorektal kanser sıklığının belirlenmesi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2015, 23(1), 6-8.

41. Ramadan SU, Gökharman D, Hilal Ö, Kacar M, Koşar P. Bilgisayarlı Tomografik Kolonoskopinin Kolon Tümörünü Saptama ve Evrelemesindeki Rolü. *Akademik Araştırma Tıp Dergisi*, 2(1), 22-27.
42. Flor N, Ceretti AP, Luigiano C, Brambillasca P, Savoldi AP, Verrusio C, Ferrari D. Performance of CT colonography in diagnosis of synchronous colonic lesions in patients with occlusive colorectal cancer. *American Journal of Roentgenology* 2020, 214(2), 348-354.
43. Liu C, Wang T, Yang J, Zhang J, Wei S, Guo Y, Dong W. Distant Metastasis Pattern and Prognostic Prediction Model of Colorectal Cancer Patients Based on Big Data Mining. *Frontiers in oncology* 2022, 12, 878805-878805.
44. Ruiz EF, Hasdeu S. Rastreo de cáncer colorrectal: análisis de resultados en la provincia del neuquén, argentina, 2015-2019. *Revista Argentina de Salud Pública* 2021, 13, 11-20.
45. Yilmaz M, Dereli F, Yelten G. Some sociodemographic characteristics, healthy lifestyle behaviors and health beliefs of individuals aged 50 and over effect on screening behaviors of colon cancer/Elli yas ve uzerindeki bireylerin bazı sosyodemografik ozellikleri, saglikli yasam bicimi davranislari ve saglik inanclarinin kolon kanserine iliskin tarama davranislarina etkisi. *Journal of Education and Research in Nursing* 2016, 13(3), 226-235.
46. Rex DK., Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Robertson DJ. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017, 153(1), 307-323.
47. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2019, 171(9), 643-654.
48. Wolf AM, Fontham ET, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, 68(4), 250-281.
49. Wolf AM, Fontham ET, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, 68(4), 250-281.
50. Rivero-Sánchez L, Grau J, Augé JM, Moreno L, Pozo A, Serradesanferm A, Castells A. Colorectal cancer after negative colonoscopy in fecal immunochemical test-positive participants from a colorectal cancer screening program. *Endoscopy international open* 2018, 6(09), E1140-E1148.

51. Ahmed M. Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology research* 2020, 13(1), 1-10.
52. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Winchester DP. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017, 67(2), 93-99.
53. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, Ayten R, Kanat BH, Binnetoğlu K, Ali A. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Dergisi* 2014, 41(4), 724-731.
54. Özgören E, Kisli E, Aydın M, Aslantürk H, Güler O, Başer M, Şahin Ş. Kolorektal kanserlerde tedavi yaklaşımlarımız. *Van Tıp Dergisi* 2001, 8(4), 124-127.
55. Kısaoğlu A, Özoğul B, Ayhan A, Atamanalp SS, Öztürk G, Yildirgan MI. Obstrüktif kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedavi sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2013, 40(3), 401-405.
56. Ahmed M. Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology research* 2020, 13(1), 1-10.
57. Jamison DT, Alwan A, Mock CN, Nugent R, Watkins D, Adeyi O, Zhao K. Universal health coverage and intersectoral action for health: key messages from Disease Control Priorities. *The Lancet* 2018, 391(10125), 1108-1120..
58. Hoffe SE, Shridhar R, Biagioli MC. Radiation therapy for rectal cancer: current status and future directions. *Cancer Control* 2010, 17(1), 25-34.
59. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2013, 24, vi64-vi72.
60. Wu C. Systemic therapy for colon cancer. *Surgical Oncology Clinics* 2018, 27(2), 235-242.
61. Leichsenring J, Koppelle A, Reinacher-Schick A. Colorectal cancer: personalized therapy. *Gastrointestinal Tumors* 2014, 1(4), 209-220.
62. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Freedman-Cass DA. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018, 16(4), 359-369.
63. Spano JP, Fagard R, Soria JC, Rixe O, Khayat D, Milano G. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Annals of oncology* 2005, 16(2), 189-194.
64. Krasinskas AM. EGFR signaling in colorectal carcinoma. *Pathology research international*, 2011.

65. Martinelli E, De Palma R, Orditura M, De Vita F, Ciardiello F. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy. *Clinical & Experimental Immunology* 2009, 158(1), 1-9.
66. Şakalar Ç, İzgi K, Canatan H. Kanser immün terapi ve monoklonal antikorlar. *FÜ Sağ. Bil. Tıp Dergisi* 2013, 27(2), 105-110.
67. Peeters M, Price T, Van Laethem JL. Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: where are we today?. *The oncologist* 2009, 14(1), 29-39.
68. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2014, 15(6), 569-579.
69. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, Jemal A. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018, 124(13), 2785-2800.
70. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(8), 1351-1357.
71. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. (Eds.). *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* 2021. Elsevier Health Sciences.
72. Yarom N, Jonker DJ. The role of the epidermal growth factor receptor in the mechanism and treatment of colorectal cancer. *Discovery medicine* 2011, 11(57), 95-105.
73. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer research* 2006, 66(8), 3992-3995.
74. Peeters M, Price T, Taieb J, Geissler M, Rivera F, Canon JL, Siena S. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. *British journal of cancer* 2018, 119(3), 303-312.
75. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, Ozdemir NY, Isikdogan A, Ozkan M, Kilickap S. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine+ nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-PANC-SY001, a randomized phase-2 study. *BMC cancer* 2020, 20(1), 1-7.

76. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in a well-defined French population. *Diseases of the colon & rectum* 2001, 44(3), 380-387.
77. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal disease* 2009, 11(2), 157-161.
78. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Shibata H. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Annals of surgery* 1983, 198(6), 743.
79. Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ, Yeh CY, Tsai WS, You JF, Yang TS. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget* 2016, 7(16), 22257.
80. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2001, 92(5), 1331-1346.
81. Karabulut S, Karabulut M, Taştekin D. Metastatik kolon kanseri tedavisindeki yenilikler. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine* 2021, 84(3), 425-429.
82. Masi G, Borelli B. Adenocarcinoma del colon metastatico. L'inibizione del pathway angiogenico come opzione di trattamento in seconda linea. *Recenti Progressi in Medicina* 2018, 109(11), 15-19.
83. Parisi A, Ghidini M, Giampieri R, Tomasello G, Luciani A, Ferri C, Petrelli F. Post-induction strategies in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line anti-EGFR-based treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer* 2022.