



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA
PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Baki EKER

KAYSERİ-2013



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA
PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Baki EKER

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Metin ÖZKAN

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca benden, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, başta değerli danışman hocam Prof. Dr. Metin Özkan ve diğer tüm değerli hocalarıma, ayrıca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren aileme, her şartta bana destek olan eşime ve her zaman moralimi yüksek tutan kızım Neva'ya, ayrıca bu tezin oluşmasında büyük emeği olan Yrd. Doç Dr. Halit Karaca ve Yrd. Doç. Dr. Veli Berk'e ve desteklerini esirgemeyen tüm Onkoloji Hastanesi personeline teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETİYOLOJİ	4
2.3. KLİNİK Ve TANI.....	6
2.4. EVRELEME	7
2.5. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	10
2.6. TEDAVİ.....	11
2.6.1. Cerrahi.....	12
2.6.2. Radyoterapi	12
2.6.3. Kemoterapi.....	12
2.6.3.1. Erken evre (Lokalize) Hastalık.....	12
2.6.3.2. Metastatik Hastalık.....	13
2.7. KORUNMA	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. HASTALAR VE YÖNTEM.....	16
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:.....	18

4. BULGULAR.....	19
4.1. HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	19
4.2. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR.....	22
4.3. SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	25
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR	41
KABUL ONAY	53

KISALTMALAR

AC	: Akciğer
ANOVA	: Analysis of Variances
CA 19-9	: Karbohidrat antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
DM	: Diabetes Mellitus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Growth Factor Reseptör
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
FAP	: Ailesel Adenomatöz Poliposis
GSK	: Genel sağkalım
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolon kanseri
HSK	: Hastalıksız sağkalım
IARC	: International Agency for Research on Cancer
KC	: Karaciğer
KRK	: Kolorektal kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
mKRK	: Metastatik KRK
MSI	: Mikrosatellit instabilite
PS	: Performans Statüsü
VEGFR	: Vascular Endotelial Growth Factor
K-RAS	: Kirsten-Ras
PSK	: Progresyonsuz sağkalım

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi.....	8
Tablo 2. SEER programı 2010 verilerine göre evre-özel 5 yıllık rölaf sağkalım oranları	10
Tablo 3: Hastaların klinik ve demografik özellikleri	20
Tablo 4: Adjuvan ve metastatik grupta tümör belirteçleri	21
Tablo 5: Grupların hasta özellikleri	23
Tablo 6. Tüm hastalarda ve gruplara göre sağkalım süreleri	25
Tablo 7. HSK'ı etkileyen faktörler	26
Tablo 8. Bazı değişkenlerin GSK üzerine olan etkileri.....	28
Tablo 9. Bazı değişkenlerin PSK 1 ve GSK üzerine etkileri	30
Tablo 10. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda bağımsız prognostik faktörler	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Adenom-karsinom sekansı. Kolorektal tümörlerin çoğu kromozomal instabilite gösterirken, bir kısmı da mismatch tamir mekanizmalarındaki defekt nedeniyle nükleotid seviyesinde instabilite gösterirler.	5
Şekil 2. Kolonik neoplastik poliplerin gross morfolojilerinin şematik görünümü	6
Şekil 3. Metastatik ilk sıra tedavi öncesi CA 19-9 değerleri	22
Şekil 4. Metastatik ilk sıra tedavi öncesi CEA değerleri	22
Şekil 5. Gruplarda cerrahi ve metastazektomi oranları	24
Şekil 6. Hastalarda metastaz gelişim bölgeleri	25
Şekil 7. Tümör derinliği (T)-sağkalım eğrisi	27
Şekil 8. Performans durumu – sağkalım grafiği	29
Şekil 9. Tedaviye cevap - sağkalım eğrisi	29
Şekil 10. Yaş – sağkalım eğrisi	31

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserler (KRK) gelişmiş ülkelerdeki kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir ve görülme sıklığı açısından ülkemizde üçüncü sıradadır. Kolorektal kanserlerde birçok biyolojik, genetik, moleküler ve doku kaynaklı prognostik faktörler mevcuttur. Bu çalışmada, metastatik KRK hastalarında prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca çalışmamızda tanı anında metastatik olan hastalarla, tanı anında evre I-III olup sonradan metastaz yapan hastalar arasında demografik özellikler ve prognostik faktörler açısından fark olup olmadığını değerlendirdik.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 116 metastatik kolon veya rektum kanserli hasta dahil edildi. Bunlardan 51'i sonradan, 65'i ise tanı anında metastatik olan hastalardı. Hastaların; yaş, cinsiyet, komorbidite, performans durumu, evre, lokalizasyon, cerrahi hikayeleri, tedavi rejimleri, tedaviden klinik yararlanım durumları, metastaz bölgeleri, K-RAS durumu, tümör belirteçleri (CEA, CA 19-9) ve sağkalım süreleri değerlendirildi. Daha sonra anlamlı çıkan faktörlerle çok değişkenli analiz yapıldı.

Bulgular: Ortanca yaş 56 (32-82) yıl, E/K=80/36 idi. Tanı anında 11 hasta Evre II, 40 hasta Evre III, 65 hasta ise Evre IV idi. Tümörler 23 hastada sağ kolon, 48 hastada sol kolon, 45 hastada rektum yerleşimliydi. Doksan yedi hastaya primer tümöre yönelik cerrahi uygulanmış, 27 hastaya metastazektomi uygulanmıştı. Hedefe yönelik tedavi alan hasta sayısı 93 (% 80) idi. Hastaların 61'i ex olmuş, 55'i ise sağ idi. Metastatik dönem sağkalım süreleri adjuvan grupta daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (adjuvan grup: ortalama 29 ay, metastatik grup: ortalama 22 ay; $p=0,285$). Metastatik ilk sıra tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 değerlerine bakıldığında, adjuvan grupta bu değerler metastatik gruba göre anlamlı ölçüde daha düşüktü ($p<0,005$) ayrıca, tedavi öncesi tümör belirteçleri yüksek olan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü. Bu çalışmada, tek değişkenli analizler sonucunda; yaşı 65'ten küçük olan, başlangıç performans durumunu iyi olan, primer ve metastaza yönelik cerrahi uygulanan, ilk sıra tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 değerleri düşük olan, tek bölgede metastazı olan (birden çok bölgede metastazı olanlara göre), ilk sıra tedaviden klinik yararlanımı olan ve K-RAS mutasyonu negatif olan hastalarda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu bulundu.

Sonuç: Metastatik kolorektal kanserli hastalar arasında; ilk sıra tedaviden yararlanan hastalar, metastaz cerrahisi uygulanma şansı bulanlar, K-RAS negatif olanlar ve ilk sıra tedavi ncesi CA 19-9 değeri düşük olan hastaların, diğer faktörlerden etkilenmeksizin daha iyi prognoza sahip olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, prognostik faktörler, sağkalım, tanı anında evre

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is a major cause of mortality in developed countries, and it is the third most frequent malignancy in our country. There are many biological, genetic, molecular, and tissue derived prognostic factors for CRCs. In this study we aimed to evaluate the prognostic factors in patients who are metastatic at diagnose, and progressed to metastatic disease during the follow-ups.

Patients and Methods: This study included 116 patients with malignancies either in colon or rectum. Of these patients, 65 had metastatic disease at diagnose, and 51 of them progressed to metastatic disease during the course of the disease. The parameters evaluated in this study were age, gender, comorbidity, performance status, stage of the disease, localization, history of surgery, chemotherapy regimen, response to treatment, K-RAS status, site and number of metastasis, tumor predictors (CEA, CA19-9), and survival times and then, a multivariate analysis conducted with factors that considered statistically significant in univariate analysis.

Findings: Median age was 56 years (32-82) and m/fm ratio was 80/36. 11 patients were Stage II, 40 were Stage III, and 65 were stage IV. 23 patients had tumor in right colon, 48 had tumor in left colon, and 45 patients had tumor in rectum. Ninety seven patients were operated, and 27 patients had metastasectomy surgery. Ninety three patients had received targeted therapy in this study. 61 patients were died, and 55 were alive. Metastatic period survival rates were higher in adjuvant group (adjuvant group: median 29 months, metastatic group: median 22 months; $p=0,285$) but this finding was not statistically significant. And in adjuvant group, before the metastatic first line therapy CEA and CA 19-9 levels were significantly low when compared with metastatic group ($p<0,005$). Also, we found that, patients with elevated tumor predictors (CEA, CA 19-9) levels before the first-line therapy, have poor prognosis and short survival and this finding was statistically significant. Survival was significantly better at the patients who; were younger than 65, have better performance status at initial, have history of primary surgery and metastasectomy, have single site of metastasis, have benefit from first-line therapy, were K-RAS wild type and whose tumor markers (CEA, CA 19-9) are not elevated before the first line therapy,

Conclusion: Among the patients with metastatic colorectal cancer, patients who had benefit from first-line therapy, who had history of metastatectomy, who were K-RAS wild type and who had low CA 19-9 levels before the first-line therapy, showed better prognosis independent of other factors.

Keywords: Colorectal cancer, prognostic factors, survival, stage at diagnose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser son 20 yıl içinde gelişmiş ülkelerde mortalite nedenleri arasında ikinci sıraya yükselmiş ve dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2). Kolorektal kanserler (KRK) ise gastrointestinal sistemin en çok rastlanan kanseridir ve erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (3).

KRK gelişiminde bireysel tıbbi öykü ve ailesel yatkınlıklar önemli rol oynar. Ayrıca ekzojen faktörler olarak da kırmızı etten zengin beslenme, alkol tüketimi, obezite ve sigara içimi sayılmaktadır (10). KRK'e karşı koruyucu faktörler arasında ise literatürde non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımı, lifli besinlerin yoğun tüketimi, hormon replasman tedavisi ve fiziksel aktivite üzerinde durulmaktadır (11). KRK'de prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Ancak, hastalık evresi dışında daha birçok biyolojik, genetik, moleküler ve doku kaynaklı prognostik faktörler de mevcuttur. Bunlar arasında tümör boyutu, bölgesel lenf nodu sayısı, 2010 TNM sistemine göre satellit tümör birikimi olarak da tariflenen mezenterik lenf nodlarının varlığı, vasküler invazyon, küratif tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı, pre-operatif CEA seviyesi, tümörün diferansiasyonunu belirleyen histolojik grade, sirkumferansiyel marjin ve neoadjuvan tedavi sonrası tümör progresyonu gibi faktörler yer almaktadır (35-43).

Kolorektal kanserlerin tedavi seçenekleri arasında ise cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi modaliteleri, primer tümörün lokalizasyonu ve evresine göre modifiye edilerek tek başlarına veya kombine şekilde uygulanabilir. Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde ilk uygulanacak tedavi cerrahidir (51). Metastatik hastalık varlığında komplikasyon gelişiminde primer tümör rezeksiyonu yapılabileceği gibi, rezektable metastatik odaklara

yönelik uygulanacak metastazektomi ile sağkalım uzatılabilmektedir (52,53).

KRK erken teşhis edildiğinde minimal morbidite ve mortalitesi olan ve uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen, ileri evrelerde ise yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Tanı, tarama ve tedavi seçeneklerinde kaydedilen ilerlemelerle birlikte, KRK sağkalım sürelerinde de uzamalar elde edilmektedir (88). Biz de bu çalışmada başlangıçta veya sonradan metastatik olan KRK hastalarda sağkalım üzerine etkili olabilecek prognostik faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Kolorektal kanserler (KRK) gelişmiş ülkelerdeki kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Dünyada kolorektal kanser insidansları Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da en yüksek iken, Afrika ve Asya'da en düşüktür (1). Global bir sorun haline gelen kanserler arasında KRK görülme sıklığı açısından ülkemizde ve dünyada üçüncü sıraya yerleşmiştir (2, 3). Kolorektal kanser mortalitesi ile ilişkili faktörler arasında ise sosyoekonomik faktörler, beslenme alışkanlıkları, popülasyonların yaşam süresi dağılımları, genetik faktörler, sağlık hizmetlerinin kalitesi ve tıbbi bakıma erişim gibi birçok faktör yer almaktadır (4).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde kanser istatistikleri için günümüzde kabul edilmiş en güvenilir ve güncel kaynaklardan olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (IARC-International Agency for Research on Cancer) tarafından yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre 2008 yılında kolorektal kanser için bildirilen insidans oranları erkekler için tüm kanserlerin yaklaşık % 10'u (663 bin yeni vaka) ve kadınlar için tüm kanserlerin yaklaşık % 9,4'ü (571 bin yeni vaka) şeklindedir. Bu oranlarla kolorektal kanserler tüm kanserler arasında erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır.

Kolorektal kanserlerin bir diğer demografik özelliği artan yaşla birlikte görülme sıklıklarının yükselmesidir. Yaşa bağlı olarak görülen bu insidans artışı, yaşlanan

dokularda meydana gelen genetik olaylardaki birikim ile açıklanmaktadır (5). Kolorektal kanserlerin 45 yaş altı gibi daha erken yaşlarda ortaya çıkışı ise görece daha nadir bir durum olup, tüm kolon kanserlerinin yaklaşık % 2-8'ini oluşturmaktadır (6, 7). Ailevi polipozis, Lynch sendromu (herediter non-polipozis koli), ülseratif kolit veya ailevi kanser sendromları gibi genetik yatkınlık durumlarında kanser erken yaşlarda görülür ve prognoz daha iyidir (8).

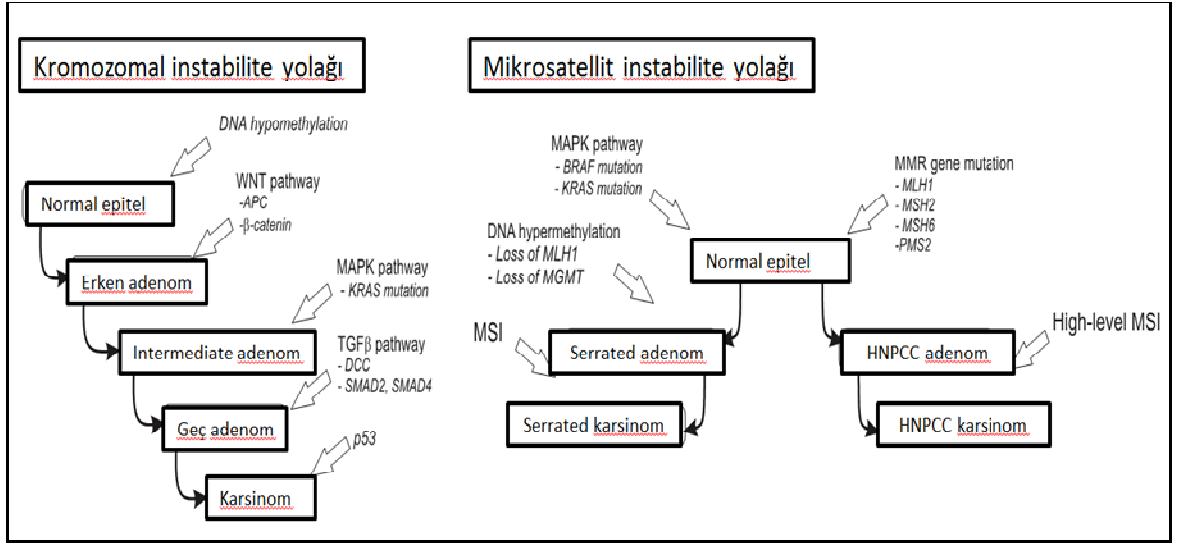
2.2. ETYOLOJİ

Kolorektal kanserlerin etiyopatolojik dağılımları incelendiğinde sporadik vakaların tüm kolorektal malignansilerin yaklaşık olarak % 95'ini oluşturdukları görülmektedir (9). Herediter kolorektal kanserlerde Ailesel Adenomatöz Poliplerin (FAP) tüm vakaların % 1'ini, herediter non-polipozis kolon kanserlerinin (HNPCC) ise % 4'ünü oluşturdukları görülmektedir (4).

Kolorektal kanserlerin çoğu var olan polipoid adenom zemininde gelişmektedir. Polipoid adenomların prevalanslarının Avrupa'da % 35'ler civarında olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi edilmeyen adenomatöz poliplerin malign transformasyona uğradıkları ve kolorektal kanser gelişimine neden oldukları bilinmektedir. Bu malign transformasyon için hesaplanan latent dönem ise yaklaşık 10 yıl civarındadır (10).

Kolorektal kanser gelişiminde bireysel tıbbi öykü ve ailesel yatkınlıklar bakımından ülseratif kolit varlığında kolorektal kanser gelişim için 2 ila 8,2 kat daha fazla risk taşındığı ve tüm vakaların % 2'sinin geçmişinde ülseratif kolit tanısı bulunduğu bildirilmekte iken, birinci derece akrabalarında kolorektal hastalık tanısı olanların yaklaşık olarak iki kat daha fazla risk altında oldukları yönünde yayınlar mevcuttur (10).

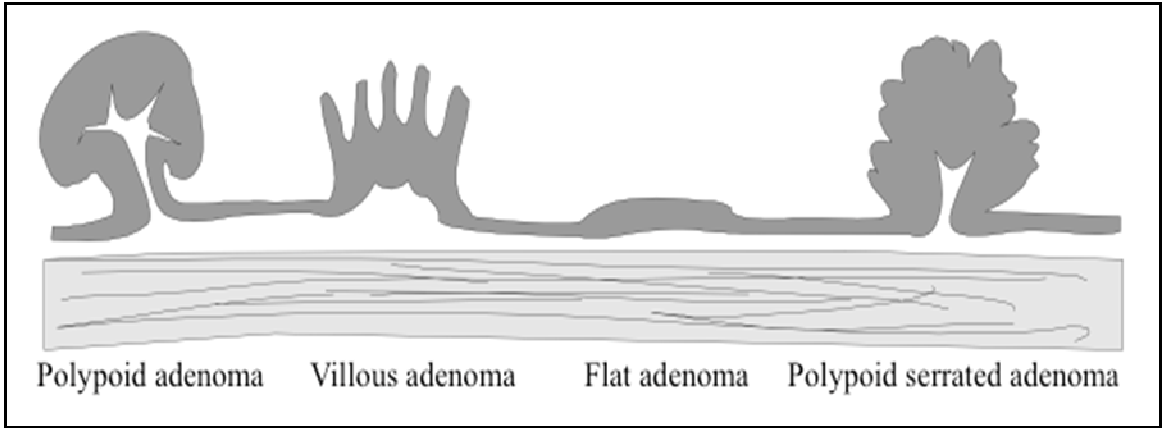
Kolorektal kanser gelişiminde etkili olan ekzojen faktörlerin arasında kırmızı etten zengin beslenme, alkol tüketimi, obezite ve sigara içimi sayılmaktadır (10). Koruyucu faktörler arasında ise literatürde non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımı, lifli besinlerin yoğun tüketimi, hormon replasman tedavisi ve fiziksel aktivite üzerinde durulmaktadır (11).



Şekil 1. Adenom-karsinom sekansı. Kolorektal tümörlerin çoğu kromozomal instabilite gösterirken, bir kısmı da mismatch tamir mekanizmalarındaki defect nedeniyle nükleotid seviyesinde instabilite gösterirler (127).

Sporadik KRK vakalarının % 85’inde kromozomal instabilite, çeşitli kromozomal lokuslarda (5q, 8p, 17p ve 18q) allelik dengesizlik ve amplifikasyon ve translokasyonlar varken, geri kalan % 15 vakada ise fremashift mutasyonlar ve baz çifti yer değiştirmesi biçimindeki mikrosatellit instabilite (MSI) nedeniyle KRK gelişmiştir (Şekil 1) (12, 13). MSI, sıklıkla DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların tamirinde görev alan MLH1, MSH2 ve MSH6 gibi çeşitli genlerle kontrol edilen DNA nükleotid mismatch-tamir sisteminin hatayı düzeltmekte yetersizliği sonucu ortaya çıkar (14). Bu tümörler genellikle proksimal kolon yerleşimli, müsinöz histolojiye sahip, az diferansiye ve sıklıkla lenfositik infiltrasyon yapan tümörlerdir.

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunun önceden var olan polipoid adenoma zemininde geliştiği bilinmekle birlikte (Şekil 1) (15), flat adenomlar ve serrated adenomların da kolorektal malignansiler için prekürsör lezyonlar olabilecekleri bildirilmiştir (Şekil 2) (16, 17). Buna bağlı olarak kolorektal kanserlerin morfolojik olarak birbirinden farklı en az üç prekürsör lezyonu tarif edilebilir. Adenomlar histolojik yapılarına göre “tübüler”, “tübülovillöz” veya “villöz” olarak sınıflanırlar. Villöz değişim geniş ve yüksek dereceli epitel displazisi ile malignite potansiyelini artırmaktadır. Polipoid büyüme ile ilişkili olan ve sıklıkla görülen genetik değişimler K-RAS geninde aktive edici mutasyonlar ile APC, DCC ve p53 genlerinde inhibitör mutasyonlardır (18, 19).



Şekil 2. Kolonik neoplastik poliplerin gross morfolojilerinin şematik görünümü (127).

2.3. KLİNİK VE TANI

Semptomatik hale gelen kolorektal kanserlerde klinik bulgular genelde benzerdir ve bunların arasında halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, abdominal distansiyon, meteorizm, dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler, hematokezya veya melena, anemi bulguları ve laboratuvar incelemelerinde demir eksikliği anemisi yer alır (20, 21). Bunların dışında ise abdominal kitle, gizli rektal kanama ve tenesmus gibi bulgulara rastlanabilir. Kolorektal kanserlerde lokal tutulumla bağlı olarak gizli kanamalar ortaya çıkabilmektedir (22). Eğer tanı gecikirse kan kaybı derinleşebilmekte ve demir eksikliği anemisi görülebilmektedir (23). Asendan kolon malignansilerinde kan kaybı miktarı daha fazladır (24). Desendan kolon malignansilerinde ise daha ziyade barsak hareketlerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Fekal içerik proksimal kolonda daha sıvı nitelikte olduğu için sol kolon tümörlerinde obstrüktif semptomlar ve dışkılama değişiklikleri ön planda olmaktadır. Meydana gelebilecek obstrüksiyonlara veya gelişebilecek peritonite bağlı olarak abdominal ağrı oluşabilir. Pelvik taban kaslarının, siyatik sinirin veya obturator sinirin tutulumuna bağlı olarak ise tenesmus görülebilmektedir.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak beşte biri ilk başvuru şikayeti olarak uzak metastaza bağlı semptomlarla başvurabilirler (25). Kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı lokalizasyonlar bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Metastaz en sık hematojen ve lenfatik yolla meydana gelir. Barsak sisteminin venöz dönüşü portal sistem ile bağlantılı olduğu için hematojen yayılım ilk olarak karaciğere, daha sonrasında ise akciğer ve kemik gibi bölgelere olur. Masif karaciğer metastazı gelişmiş olan vakalarda sarılık ve kaşıntı görülebileceği gibi, asit ve buna bağlı distansiyon da izlenebilir (26, 27).

Kolorektal kanserlerin tanısında farklı görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçlerinden faydalanılmaktadır. Diagnostik yöntemlerden konvansiyonel kolonoskopi tüm kolonun değerlendirilmesinde ve kolorektal malignansilerin tanınmasında altın standart yöntem olarak güncelliğini korumaktadır (28, 29). Kolonoskopi dışında başvuru alan görüntüleme metodlarından biri olan bilgisayarlı tomografide kolorektal malignansi saptanan vakalarda uzak metastazların belirlenmesi, kitlenin çevresel komşulukları ve lenf nodu değerlendirmesi yapılmaktadır (30). Karaciğer metastazı gelişmiş vakalarda zaman zaman magnetik rezonans değerlendirmesine de başvurulmaktadır (30). Ekstrahepatik hastalık varlığının değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisinden de faydalanılmaktadır (30). Kolorektal kanserlerin tanısı ve tedavi yanıtının takibi için kullanılan diğer yardımcı araçlar tümör belirteçleridir. Kolon kanserlerinde kullanılan belirteçler karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen (CA) 19-9'dur. CEA'nin yarı ömrü 2-8 gün olup, post-operatif 7-8 haftalarda normal sınırlara geriler (31). CA 19-9'un ise biyolojik yarı ömrü 7 saat olup, post-op birkaç hafta içinde normal sınırlara inmektedir (32). Bu tümör belirteçlerinden herhangi birinin seviyelerinde post-operatif dönemde izlenen yükselmelerde öncelikle tümör rekürrensi düşünülür.

2.4. EVRELEME

Kolorektal kanserleri evrelemek için farklı şemalar geliştirilmiştir. Klinik kararlar için esas teşkil eden International Union Against Cancer tarafından belirlenen TNM sınıflamasıdır (33). TNM sınıflaması hem klinik, hem de patolojik evrelemeye dayanır ve tümörün kan veya lenfatik damarlara invazyonu incelenir. Kolorektal kanserlerin doğru evrelemesi, prognozunu nasıl olacağını öngörebilmek ve uygun tedavi seçeneklerinin seçimi için gereklidir. TNM evrelemesinin 2010 yılında güncellenen hali Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
IIIC	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

TNM evreleme sisteminde yer alan tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastaz (M) varlığı parametrelerinin detayları ise şu şekildedir:

Primer Tümör Boyutu (T)

Tx: Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok

T0: Primer tümör gösterilemedi

Tis: Karsinoma insitu

T1: Submukoza tutulmuş

T2: Muskularis propria tutulmuş

T3: Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara uzanım göstermekte

T4a: Tümör visseral periton yüzeyine kadar uzanmış (seroza tutulmuş)

T4b: Tümör komşu organ ve dokulara invaze

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf bezi hakkında herhangi bir bilgi yok

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı gösterilemedi

N1: Bir-üç lenf bezi metastazı

N1a: Bölgesel bir lenf bezi metastazı

N1b: Bölgesel iki-üç lenf bezi metastazı

N1c: Bölgesel lenf bezi metastazı olmadan non-peritonize perikolik veya perirektal dokularda veya subserozal, mezenterik tümör depozit(ler)i

N2: Dört veya daha fazla lenf bezi metastazı

N2a: Bölgesel dört-altı lenf bezi metastazı

N2b: Bölgesel yedi veya daha fazla lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz hakkında herhangi bir bilgi yok

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bir organ veya bölgede (örn; bölgesel olmayan lenf nodu) metastaz

M1b: Birden fazla organ veya bölge metastazı

TNM evrelemesine göre kolorektal kanserlerde evreye spesifik 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. SEER programı 2010 verilerine göre evre-özel 5 yıllık rölâtif sağkalım oranları (34).

Evre	5 yıllık sağkalım tahmini (%)
I	97,1
IIA	87,5
IIB	71,5
IIIA	87,7
IIIB (T1-T2,N2)	75
IIIB (T3,N1)	68,7
IIIC (T3,N2)	47,3
IIIC (T4,N1)	50,5
IIIC (T4,N2)	27,1

2.5. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Kolorektal kanselerde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Ancak, hastalık evresi dışında daha birçok biyolojik, genetik, moleküler ve doku kaynaklı prognostik faktörler de mevcuttur. Amerikan Patoloji Birliği 1999 yılında kolorektal kanserler için sayılan prognostik faktörleri 5 kategoriye ayırmıştır.

Kategori I’de prognostik önemi kesin olarak ispatlanmış durumlar yer alır. Bunlar tümör penetrasyonunun derinliğini gösteren lokal tümör boyutu (35), bölgesel lenf nodu sayısı (36), 2010 TNM sistemine göre satellit tümör birikimi olarak da tariflenen mezenterik lenf nodlarının varlığı (37), vasküler invazyon (38), küratif tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı (39) ve pre-operatif CEA seviyesidir (40).

Kategori IIA’da yaygın olarak çalışılmış biyolojik ve/veya klinik olarak prognostik değeri gösterilmiş, tedaviye cevabının prediktif değeri olan prognostik faktörler yer alır. Bu faktörler, patolojik raporlarda önemi yeterince belirtilmiş ama klinik tedavilerde önemleri istatistiksel olarak ispatlanmamış faktörlerdir. Bunların arasında tümörün diferansiasyonunu belirleyen histolojik grade (41), sirkumferansiyel marjın (42) ve neoadjuvan tedavi sonrası tümör progresyonu (43) yer almaktadır.

Kategori IIB’de I veya IIA kategorilerine girmeyen ancak prognostik değerleri gösterilmiş

olan faktörler yer alır. Bunların arasında tümörün histolojik alt tipi (44), mikrosatellit instabilite (MSI) oranı (45) ve bununla ilişkili olduğu düşünülen lenfositik infiltrasyon (46), 18q delesyonları (47) sayılmaktadır. Kategori III’de prognostik faktör kabul edilmesi için haklarında henüz yeterince çalışma bulunmayan faktörler yer alır. Bunlar anöploidi (48), diğer bazı moleküler belirteçler: *tümör supresör gen (LOH 1p, LOH 8p; LOH 5q; LOH 17p)*, *onkogenler (K-ras; c-myc)*, *apoptozis/hücre intihar genleri (bcl-2, BAX, apoptozis proteaz aktive edici faktör-1)*, *DNA sentez ilişkili genler (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz)*, *growth faktör ve ilişkili genler (TGFA/b; HER2 (c-erbB-2), siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri (p27;p21)*, *anjiyogenezis ilişkili genler (VEGF)*, *matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri (MMPs; ürokinaz tip plasminojen aktivatör)*, *metastaz süpresör genleri (nm23-H1)*; bazı hücre yüzey molekülleri: *HLA class I/II, CA19-9, CA72-4, glikoprotein 72, MUC- 1 müsin, P-glikoprotein, ürokinaz-tip plazminojen aktivatör, E-cadherin, integrin, tip IV kollojen, laminin ve tenaskin*; peritümöral fibrozis (49) ve fokal nöroendokrin diferansiasyondur (50).

Kategori IV’de ise prognostik değeri henüz gösterilememiş faktörler yer alır. Bu kategoriye örnek olarak ise Evre II olgularda hastalık seyrinin belirlenmesinde faydalı olan, ancak hakkında henüz yeterince çalışma yapılmamış olan gen ekspresyon profili gösterilebilir.

2.6. TEDAVİ

Kolorektal kanserlerin tedavi seçenekleri arasında yer alan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi modaliteleri, primer tümörün lokalizasyonu ve evresine göre modifiye edilerek tek başlarına veya kombine şekilde uygulanabilir. Karar sürecinde primer hastalığın metastatik olup olmamasına da dikkat edilir. Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde ilk uygulanacak tedavi cerrahidir. Metastatik hastalık varlığında komplikasyon gelişiminde primer tümör rezeksiyonu yapılabileceği gibi, rezektable metastatik odaklara yönelik uygulanacak metastazektomi ile survi uzatılabilmektedir (51). Kolorektal kanserlerin patolojik evresi ile ilişkili olmak kaydıyla yüksek lokal nüks ve metastaz potansiyeline yönelik olarak adjuvan tedavi de verilmelidir. Rektum lokalizasyonundaki malignansilerde konkomitan kemoradyoterapi ve kemoterapi, kolonun diğer lokalizasyonlarındaki tümörlerde ise adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır.

2.6.1. Cerrahi

Kolorektal kanserlerde tümöral doku en az 5 cm tümörsüz cerrahi sınır korunarak total rezeke edilmeli ve uygun patolojik evreleme için en az 12 lenf nodu diseke edilmelidir (52, 53). Primer tümör rezeksiyonlarından sonra en sık görülen relaps bölgeleri karaciğer ve akciğerdir. Bu organlardaki uygun metastatik odaklara uygulanacak metastazektomiler ile sağkalım oranlarında artış elde edilebilmektedir. Metastazektomi öncesi ve sonrasında uygulanacak kemoterapi ile relaps riskinde azalma sağlanmaktadır (54). İzole karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon gibi lokal yöntemlerin sistemik tedavi ile birlikte uygulanması durumunda elde edilecek sonuçlar hakkında ise araştırmalar sürmektedir (55).

2.6.2. Radyoterapi

Yüksek nüks riski taşıyan kolon kanserinde küratif rezeksiyon sonrası uygulanacak adjuvan radyoterapi ile ortaya çıkabilecek yan etkiler nedeniyle, bu tedavi seçeneğinin standart olarak uygulanması önerilmemektedir. Ancak, uygun lokalizasyonlarda ve irrezektable rezidüel hastalığı olan olgularda bireysel olarak değerlendirilmesi yönünde görüşler mevcuttur (56). Rektal kanserlerde ise preoperatif kemoradyoterapinin (KRT) düşük toksisite oranları ile lokal rekürrensi azaltması ve postoperatif KRT ile karşılaştırıldığında sfinkter korumada etkinliği gösterildikten sonra, klinik evre T3 veya nod-pozitif rektal kanserlerde preoperatif KRT konvansiyonel tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (57).

2.6.3. Kemoterapi

2.6.3.1. Erken evre (Lokalize) Hastalık

Lokalize KRK için cerrahi kür elde etmek esas yaklaşımdır. Cerrahi sonrası erken evre hastalıkta, nod-pozitif (Evre III) hastalar için altı aylık adjuvan fluorourasil uygulaması % 10-15'lik sağkalım katkısı ile hastalığa bağlı ölüm riskini % 30 azaltmaktadır (58). Oral flouropirimidin olan kapesitabin de benzer etkinliğe sahiptir (59). Okzaliplatinin (üçüncü kuşak platin analogu) infüzyon fluorourasile eklenmesi (FOLFOX) tek başına infüzyon fluorourasil ile karşılaştırıldığında, altı yıllık genel sağkalımda evre II ve III hastalarda % 2,5 ve yalnız Evre III hastalarda %4,2 katkı sağlamıştır (60, 61). Evre III hastalıkta oral kapesitabin ile okzaliplatin kombinasyonu (XELOX) fluorourasil ve folinik asit kombinasyonu (FUFA) ile karşılaştırıldığında üç yıllık hastalıksız sağkalımı (HSK) düzeltmektedir (% 70,9'a karşı % 66,5, p=0,0045), ancak 5 yıllık genel sağkalım (GSK) katkısı anlamlı değildir (% 3,4) (62). Hangi kombinasyonun seçileceği, hastanın genel

performansı ve muhtemel toksisiteyi tolere etme durumu (Kapesitabin için el-ayak sendromu, okzaliptatin için nöropati riski göz önüne alınmalıdır) değerlendirilerek yapılmalıdır. Altmış beş yaş üzeri evre III hastalarda adjuvan FOLFOX ile sağkalım avantajı gösterilemediği için toksisite verileri de değerlendirildiğinde (60, 63), bu hastalarda flouropimidin monoterapisi önerilmektedir (34). Metastatik hastalıkta başarılı sonuçları olan irinotekanın KRK adjuvan tedavisinde flouourasile eklenmesi (FOLFİRİ) anlamlı bir HSK ve GSK avantajı sağlamamıştır (64, 65).

Rezeke edilen KRK hastalarının % 40'ını oluşturan nod-negatif (evre II) hastalarda adjuvan KT sağkalıma çok az katkısından dolayı hala tartışmalıdır. Ancak T4 tümörü olan, obstrüksiyon bulguları ile başvuran, kötü diferansiye, ektramural venöz invazyonu olan, 10-12 lenf nodundan daha az çıkartılmış ve pozitif cerrahi sınırı olan yüksek risk grubu evre II hastalarda KT önerilmektedir (66). Evre II hastalarda mikrosatellit instabilite bakılması tedavinin risk-yarar oranını belirlemede faydalı olabilir.

Metastatik KRK tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanları bevacizumab (Anti-VEGF monoklonal antikor) ve cetuximab'ın (Anti-EGFR monoklonal antikor) KRK adjuvan tedavisine eklenmesi de sağkalım ve klinik yararlanım avantajı sağlamamıştır (67, 68).

2.6.3.2. Metastatik Hastalık

Metastatik KRK'de (mKRK) palyatif kemoterapi, sağkalımı iyileştirmesinin yanı sıra semptomların baskılanması, yaşam kalitesinin artması ve potansiyel rezektabl izole KC veya AC metastazlarının küçülerek cerrahiye daha uygun hale gelmesi içinde fayda sağlayabilir. mKRK'da flouourasil monoterapisi ile 12 ay olan sağkalım, irinotekan, okzaliptatin ve hedefe yönelik ilaçların kullanılmasıyla iki yılı geçmiştir. İrinotekan veya okzaliptatin ile birlikte flouourasilin infüzyonel kullanımı daha az toksik ve etkin olmaktadır (69). Kapesitabinin flouourasil yerine okzaliptatinle kombinasyonu da etkin ve güvenli bir tedavi alternatifidir (70). mKRK'da tedaviye tümör cevabı, hastanın genel durumu, toksisiteyi göz önüne alınarak progresyona kadar devam edilebilir veya belirlenen bir sürede de (genellikle altı ay) sonlandırılabilir. Aralıklı tedavi protokollerinin etkinliği de araştırılmaktadır (71).

Kolorektal kanser tedavisinde esas gelişmeler son beş yılda hedefe yönelik ajanların tedaviye girmesiyle olmuştur. Bevacizumab, cetuximab ve panitumumab (Anti-EGFR monoklonal antikor) sağkalım üzerine etkileri gösterilmiş ajanlardır. Bevacizumab

antianjiojenik monoklonal bir antikordur ve ayrıca tümör damarlanmasında normalizasyona neden olarak tümör hücresine ilaç dağılımını da kolaylaştırır. Daha önceden tedavi almamış mKRR hastalarında FOLFİRİ KT protokolüne bevacizumab eklendiğinde GSK'da 4,7 ay ve cevap oranlarında % 10 artış bildirilmiştir (72). Bununla birlikte, daha önce tedavi almış hastalarda okzaliptatin bazlı KT'lere bevacizumab eklendiğinde anlamlı uzamış sağkalım elde edilse de, bu kombinasyonu metastatik ilk sırada alan hastalarda sağkalım avantajı gösterilememiştir (73, 74). Progresyona kadar bu tedavi kombinasyonuna devam edilememesi ve bu süreçte muhtemel rebound etkisi ile VEGF artışı görülmesi bu sonucu açıklayabilir (72). Gözlemsel çalışmalarda, hastalık progresyonu sonrası sitotoksik rejimi değiştirerek bevacizumaba devam edilmesi ile sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir (75). Yine kombinasyon tedavisine cevap alındıktan sonra idame bevacizumab araştırılmış fakat bu ilaç tek başına kullanıldığında zayıf bir etkinlik göstermiştir (73). Bevacizumabın muhtemel yan etkileri; hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, yara iyileşmesinde gecikme, kanama ve tromboembolizmdir. Yara iyileşmesi gibi postoperatif komplikasyonlar bevacizumab ile artsa da, son bevacizumab dozundan cerrahiye kadar geçen süre 6 haftayı geçerse risk oldukça azalmaktadır (76).

KT dirençli hastalarda cetuximab tek başına kullanıldığında aktivite gösterirken, irinotekana eklendiğinde de bu ilaca karşı gelişen direnci geri çevirebilmektedir (77). Ayrıca cetuximabın daha önce tedavi edilmemiş hastalarda FOLFOX ve FOLFİRİ rejimlerine eklenmesi de sağkalıma katkı sağlamıştır (78, 79). Metastatik ilk sıra tedavide fluorourasil ve irinotekan kombinasyonuna cetuximab eklenmesi ile sınırda anlamlı progresyonsuz sağkalım (PSK) verileri elde edilse de, bu çalışmada yapılan retrospektif alt grup analizi ile KRAS “wild tip”, yalnızca KC metastazı olan hastalarda istatistiksel anlamlı progresyonsuz sağkalım ve cevap oranı artışı gösterilmiştir (78). Yine kombinasyon tedavisi ile KC rezeksiyon oranları da artmıştır. Uzun süreli takip sonrası KRAS “wild tip” ve mutant hastalar arasındaki PSK ve GSK farkı giderek açılmış ve GSK farkı istatistiksel anlama ulaşmıştır (80). Diğer bir çalışmada, cetuximab eklenen ve eklenmeyen okzaliptatin temelli KT rejimleri karşılaştırılmış ve cetuximab kolunda daha yüksek cevap oranları tespit edilmiştir (81). Bununla birlikte, K-RAS ve BRAF “wild tip” hastalar dahil, PSK ve GSK avantajı gösterilememiştir.

Panitumumab KRAS “wild tip” daha önce tedavi almamış hastalara fluorourasil ve okzaliptatin ile birlikte verildiğinde anlamlı olarak PSK ve GSK avantajı sağlamıştır (82).

Yine panitumumab KRAS wild tip daha önce tedavi almış hastalara flourourasil ve irinotekan ile birlikte verildiğinde anlamlı olarak PSK avantajı sağlamış ancak GSK avantajı gösterilememiştir (83). Anti-EGFR monoklonal antikorlar için tedaviye cevabı tahminde K-RAS mutasyon durumu prediktif bir faktördür ve KRK hastalarında K-RAS “wild tip” grupta cetuximab ve panitumumab önerilmektedir. Anti-EGFR ilaçların karakteristik yan etkileri de; rash, diyare ve hipomagnezemi'dir. Hedefe yönelik ajanların mKRK tedavisinde birbirleriyle kombine kullanımları toksisiteyi artırmakla birlikte sağkalım ve cevap oranı avantajı gösterememişlerdir (84).

2.7. KORUNMA

Tarama programlarının 50 ila 60 yaşlarındaki kişilerde kolorektal kanser nedenli mortaliteyi azalttığı yönünde genel bir fikir birliği mevcuttur (85). Kolorektal kanser insidansının kolonoskopi ve fekal DNA'da mutasyonların tespiti ile dramatik olarak azaltılacağı gösterilmiştir (86, 87). Gaytada gizli kan testi de ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir. Bazı çalışmalarda fekal kan testlerinin kolorektal kansere bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (88). Ancak buna karşın gaytada gizli kan testinin sensitivitesi hakkında bildirilen en iyi sonuçlar ancak % 81'e kadar ulaşmaktadır (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2001 yılı ile 2011 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ERÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi almış 116 metastatik kolon veya rektum kanserli hasta dahil edildi. Bunlardan 51'i tanı anında evre I-III olup takipte evre IV olan hastalardı (Grup 1, Adjuvan grup) . Altmış beşi ise tanı anında metastatik (evre IV) idi (Grup 2, metastatik grup) . Çalışma öncesi ERÜTF Etik Kurulu'ndan çalışmanın yürütülebilmesi için onay alındı (Onay numarası: 2012/496) . Hasta dosyaları arşivden retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, komorbid hastalık durumu, tanı anındaki performans durumu, evre, tümör lokalizasyonu, perinöral ve vasküler invazyon durumu, cerrahi hikayeleri, tanı anında, tedavilerin öncesi ve sonrasında tümör belirteçlerinin (CEA, CA 19-9) durumu, her sıra tedavide alınan kür sayısı, hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) süreleri, K-RAS durumu, tedavi rejimleri, biyolojik ajan kullanımı gibi değişkenler ve bu değişkenlerin sağkalım ve nüks üzerine olan etkileri değerlendirildi. Grup 1'deki hastaların ayrıca tanı anındaki patolojik TNM evrelemeleri, adjuvan tedavi alıp almadıkları, adjuvan tedavi rejimleri de değerlendirildi.

- *Sağkalım sürelerinin hesaplanması:* Değişkenlerin genel sağkalım ve nükse kadar geçen süre üzerine etkileri değerlendirilirken, nükse kadar geçen süre (progresyonsuz sağkalım), tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım ise metastaz tespit edilip tedavi başladıktan hasta ölene kadar geçen süre olarak hesaplandı.

- *Performans durumunun değerlendirilmesi:* Hastaların performans durumları ECOG skorlama sistemine göre değerlendirildi. Gruplandırma yapıldığında, PS 0 ve 1 olanlar performans durumu “ iyi ” , 2 olanlar ise “ kötü ” olarak değerlendirildi

- *TNM değerlendirilmesi:* Lenf nodu durumu için N0 ve N1 olanlar bir grup ve N2 olanlar da ayrı bir grup olarak değerlendirildi. Primer tümör değerlendirilirken hastalar T1, T2 olanlar, ve T3, T4 olanlar diye gruplandırılarak değerlendirildi.

- *Klinik yararlanımın değerlendirilmesi:* Tedavi sonu değerlendirmede; tam remisyon sağlananlar, tümör boyutunda ve tümör belirteçlerinde gerileme olanlar ve tümör boyutu stabil olup tümör belirteçlerinde gerileme olanlar klinik yararlanımı olanlar olarak, diğer hastalar ise klinik yararlanımı olmayanlar olarak değerlendirildi.

- *Tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi:* CEA ve CA 19-9 ölçümleri serumdan, ADVIA Centaur® CEA ve CA 19-9 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY) kitleri kullanılarak, iki aşamalı kemiluminometrik ölçüm tekniği kullanılarak yapıldı. Buna göre referans aralıklar CEA için 0 – 5 ng/mL, CA 19- 9 için ise 0-35 U/mL idi. Eşik değerin üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

İki grup arasında ise prognozu ve sağkalımı etkileyen faktörler ve demografik veriler açısından farklılık olup olmadığına bakıldı. 2001-2011 yılları arasında tedavi alan metastatik kolorektal karsinomlu hastalara bakıldığında tanı anında evre I-III olup sonradan uzak metastaz gelişen 51 hastanın bilgilerine ulaşılabilirdi. Analizlerde okzaliptatin ve irinotekan bazlı tedavilerin sağkalım üzerine olan etkileri de değerlendirildi. Okzaliptatin bazlı tedavi rejimleri; FOLFOX, XELOX, TEGAFOX, tek ajan okzaliptatin, FOLFOX + Cetuximab, XELOX + Cetuximab, XELOX + Bevacizumab ve FOLFOX + Bevacizumab idi. İrinotekan bazlı tedavi rejimleri ise; , FOLFİRİ + Bevacizumab, tek ajan İrinotekan, XELİRİ, XELİRİ + Bevacizumab, İrinotekan + Cetuximab ve FOLFİRİ + Cetuximab idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar;

- Onsekiz yaşından büyük olan hastalar
- Akıbeti hakkında yeterli bilgiye ulaşılabilen hastalar
- Dosyasında % 20’den fazla veri kaybı olmayan hastalar
- Tedavisi ve takibi merkezimizde yapılan hastalar

- Evre IV olan hastalar (tanı anında veya takipte evre IV olanlar)
- İkinci bir malignitesi olmayan hastalardı.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Analizlerde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Oransal verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerine olan etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile incelendi. Tek değişkenli sağkalım analizleri için Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve grup içi karşılaştırma log – rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analiz için Cox regresyon testinin backward wald yöntemi kullanılmış olup % 95 güvenilirlik aralığında anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN KLINİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda ortalanca yaşları 56 (yaş aralığı 32-82) olan 80 erkek (% 69) ve 36 kadın (%31) hasta yer aldı. Hastaların 30'u (% 25,9) 65 yaşın üzerinde idi. Kırkaltı hastada (% 39,7) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Adjuvan grupta yer alan hastalarda, tanıdan tedaviye kadar geçen süreleri ortalanca 2 (1-10) ay idi. Hastaların metastatik ilk sıra tedavi öncesi CEA değerleri incelendiğinde ortalama $250,2 \pm 1057,1$ olduğu, 68 hastanın (%59,6) CEA değerinin yüksek olduğu belirlendi. Ortalama CA 19-9 değerinin ise $1029,2 \pm 6658,9$ olduğu, 54 hastanın (%47,4) CA 19-9 değerinin yüksek olduğu belirlendi. Çalışmada yer alan hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişken	Hasta sayısı (n)	%
Yaş		
≥ 65	30	25,9
< 65	86	74,1
Cinsiyet		
Erkek	80	69
Kadın	36	31
Komorbid hastalık		
Var	46	39,7
Yok	70	60,3
Perinöral invazyon		
Var	36	37,1
Yok	61	62,9
Damar invazyonu		
Var	40	41,2
Yok	57	58,8
Primer cerrahi		
Evet	97	83,6
Hayır	19	16,4
Metastaz cerrahisi		
Evet	27	23,3
Hayır	89	76,7
Birinci sıra tedavi öncesi tümör belirteçleri		
CEA yüksek olanlar	68	59,6
CA 19-9 yüksek olanlar	54	47,4
Her ikisi de yüksek olanlar	43	37
Başlangıç performans durumu		
İyi	108	93,1
Kötü	8	6,9
Başlangıç evre		
Evre II	11	9,5
Evre III	40	34,5
Evre IV	65	56
Tümör lokalizasyonu		
Proksimal kolon	23	19,8
Distal kolon	48	41,4
Rektum	45	38,8
Metastaz yeri		
Karaciğer	49	42,2
Akciğer	13	11,2
Multiple	14	12,1
Diğer	40	34,5
K – RAS durumu		
(+)	17	14,6
(-)	35	30,1
Belirtilmemiş	64	50,3
Klinik yararlanım		
Evet	43	37
Hayır	73	63
Sonuç		
Ex	61	52,6
Yaşayan	55	47,4

Tablo 3’e baktığımızda en sık metastaz bölgesinin karaciğer olduğu görülmektedir (% 42,2). Metastaz % 34,5 oranında karaciğer ve akciğer dışı bölgelere olmuştur. Bu grup “diğer” olarak sınıflandırılmıştır. Bunlar arasında periton, bölgesel olmayan lenf nodu ve kemik bulunmaktadır

Hastaların metastatik ilk sıra tedavileri incelendiğinde; 41 hastanın (% 35,3) okzaliplatin bazlı, 72 hastanın (% 62) ise irinotekan bazlı rejimler aldığı görülmüştür. Ayrıca hastalardan 31’i (% 26,7) oral flouropirimidin içeren rejimler almıştır. Yine ilk sıra tedavide 73 hastada (% 62,9) bevacizumab içeren rejimler kullanılmıştır.

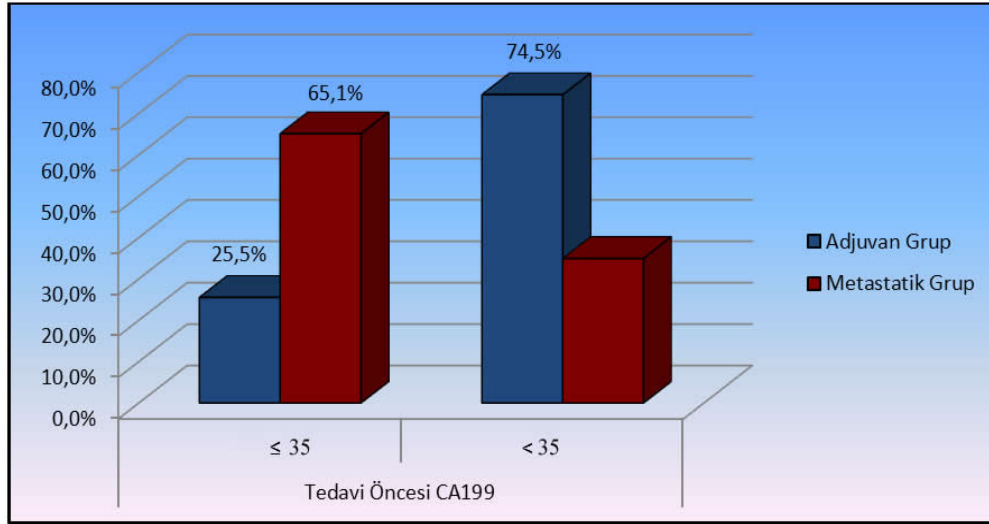
İkinci sıra tedaviye bakıldığında tedavi alan 66 hastanın 14’üne (% 21) cetuximab içeren rejimler uygulanmıştır. Tüm tedavilere bakıldığında 23 hastada (% 19,8) biyolojik ajanlardan hiçbiri kullanılmazken, 19 (% 16,4) hastada hem bevacizumab hem de cetuximab kullanılmıştır. Yetmiş dört (% 63,8) hastada ise bu tedavilerden sadece biri kullanılmıştır.

Adjuvan grup (grup 1, n=51) ve metastatik grupta (grup 2, n=65) metastatik ilk sıra tedavi öncesi tümör belirteçlerinin durumu Tablo 4’de özetlenmiştir.

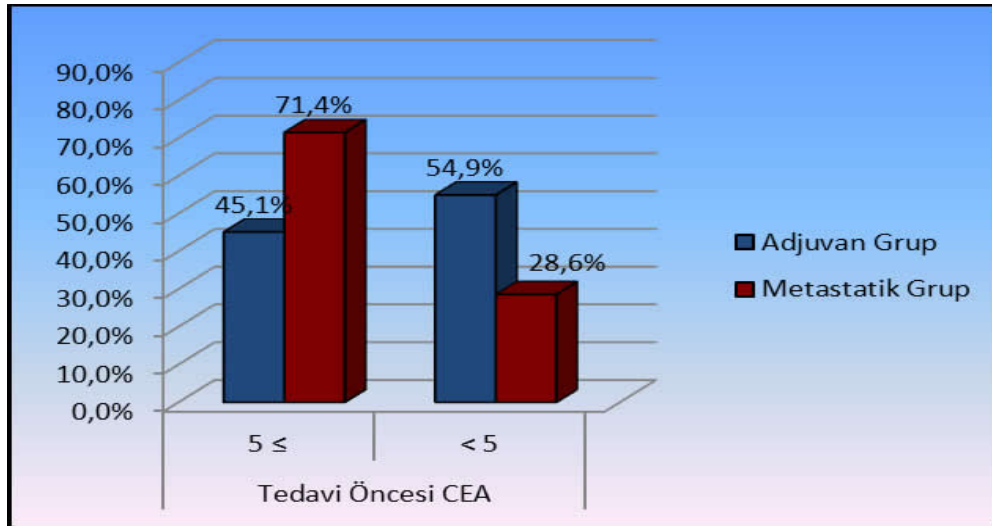
Tablo 4: Adjuvan ve metastatik grupta tümör belirteçleri

	Adjuvan Grup (ort±ss)	Metastatik Grup (ort±ss)	p
Başlangıç CEA	11,6 ± 29,9		
Başlangıç CA 19-9	25,2 ± 57,4		
Tedavi öncesi CEA	23,0 ± 44,6	434 ± 1399,3	0,003
Tedavi öncesi CA 19-9	49,2 ± 155,3	1822,6 ± 8908,8	< 0,001
	Adjuvan Grup n (%)	Metastatik Grup n (%)	p
Tedavi öncesi CEA			
yüksek	23 (45,1)	45 (71,4)	
normal	28(54,9)	18 (28,6)	0,004
Tedavi öncesi CA 19-9			
yüksek	13 (25,5)	41 (65,1)	
normal	38 (74,5)	22 (34,9)	< 0,001

Tablo 4’de görüldüğü gibi metastatik ilk sıra tedavi öncesi bakılan CEA ve CA 19-9 değerlerinin ortalamaları, adjuvan grupta metastatik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Yine tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 değerleri normalden yüksek olan hastaların sayısı metastatik grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,005$).



Şekil 3. Metastatik ilk sıra tedavi öncesi CA 19-9 değerleri



Şekil 4. Metastatik ilk sıra tedavi öncesi CEA değerleri

4.2. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

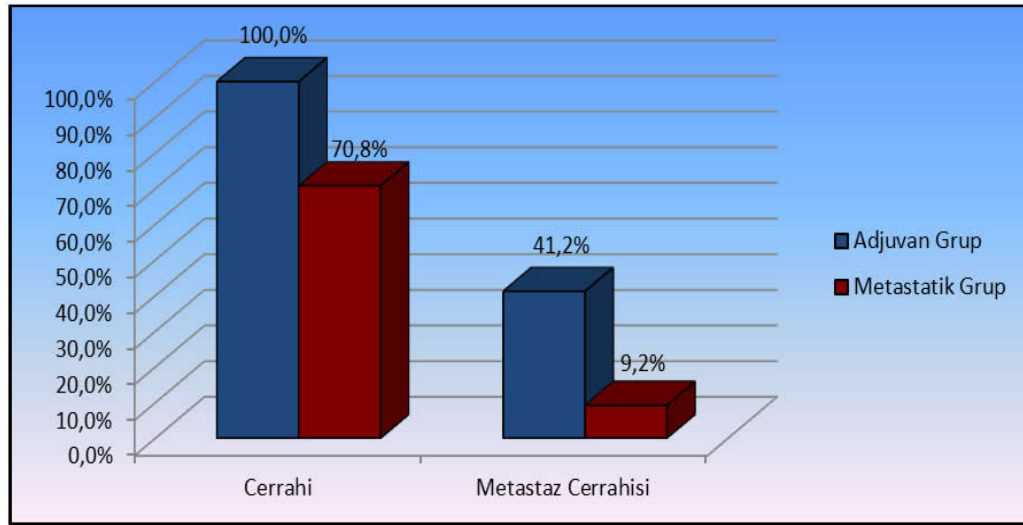
Adjuvan (n=51) ve metastatik grupta (n=65) yer alan hastalarda ortalama yaş sırasıyla 55 ve 57 idi. Gruplar arasında tanı ve metastaz anındaki yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,59$). Adjuvan grupta bulunan hastaların % 70,6’sı erkek, metastatik

grubun ise % 67,7'si erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,74$).

Tablo 5: Grupların hasta özellikleri

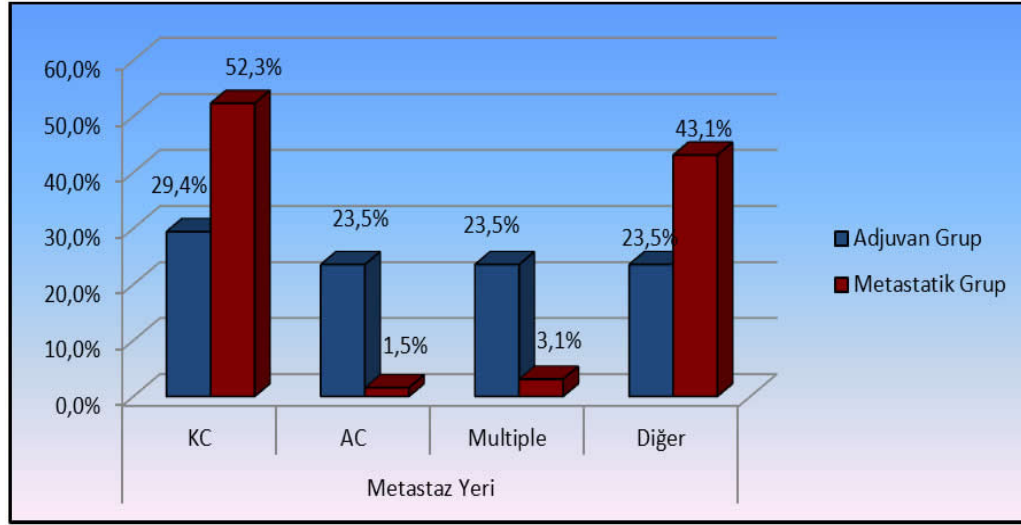
	Adjuvan Grup n (%)	Metastatik Grup n (%)	p
Metastaz anında yaş (ortanca)	58	57	>0,05
Başlangıç PS			
0	36 (70,5)	29 (44,6)	0,012
1	14 (27,4)	29 (44,6)	
2	1 (2,1)	7 (10,8)	
Komorbid hastalık			
Var	7 (13,7)	39 (60)	0,001
Yok	44 (86,3)	26 (40)	
Birinci sırada aldığı kür (ortanca)	6	6	>0,05
Primer cerrahi	51 (100)	46 (70,8)	0,001
Metastaz cerrahisi	21 (41,2)	6 (9,2)	0,001
Metastaz yeri			
KC	15 (29,5)	34 (52,3)	0,001
AC	12 (23,5)	1 (1,5)	
Multiple	12 (23,5)	2 (3)	
Diğer	12 (23,5)	28 (43,2)	
Birinci sırada			
Bevacizumab alan	40 (78,4)	33 (50,8)	0,002
Bevacizumab almayan	11 (21,6)	32 (49,2)	
Birinci Sırada			
Okzalipatin bazlı	8 (15,6)	33 (50,8)	0,001
İrinotekan bazlı	40 (78,4)	32 (49,2)	
Birinci sırada klinik yararlanım			
Evet	20 (45)	23 (35,3)	0,123
Hayır	31 (55)	42 (64,7)	

Tablo 5’de görüldüğü gibi adjuvan grupta, performans skoru 0 olanların sayısı anlamlı olarak fazla ($p=0,02$), 2 olanların sayısı ise anlamlı olarak azdı ($p=0,012$). Ayrıca metastazektomi oranlarının da adjuvan grupta daha yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0,001$) (şekil 5 ve 6). Bunun nedeni bu hastaların takip altında olmaları ve metastazın erken dönemde yakalanmasına bağlanabilir. Çalışmamızda metastatik grubun % 70,8’ine cerrahi uygulanmıştı ($p < 0,001$). İlk sıra tedavide adjuvan grupta daha yüksek oranda bevacizumab kullanıldığı görülmektedir ($p = 0,002$). Bilindiği gibi ülkemizde biyolojik ajanların yaygın olarak kullanımına 2007 yılından sonra başlanmıştır. Çalışmamızda, gruplarda metastaz tarihleri incelendiğinde; adjuvan grubun % 9’unda, metastatik grubun ise % 29’unda 2007 ve öncesinde metastaz tespit edilmiştir. Bu nedenle bevacizumab, adjuvan grupta daha çok kullanılmış olabilir. Ayrıca metastatik grupta bevacizumab kullanımına engel olabilecek ek hastalıkların daha yüksek oranda bulunması da buna neden olabilir. Çalışmamızda, adjuvan grupta metastatik ilk sıra tedavide irinotekan bazlı tedaviler daha çok kullanılmıştır. Bunun nedeni de adjuvan gruptaki bazı hastaların adjuvan tedavi olarak daha önce okzaliptatin bazlı tedavi almış olmasıdır.



Şekil 5. Gruplarda cerrahi ve metastazektomi oranları

Her iki grubun metastaz bölgelerinin dağılımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunuyordu. Bu farklardan en dikkat çekici olanı da Grup 2’de hastaların % 52,3’ünde metastaz bölgesi karaciğer iken bu oranın Grup 1’de sadece % 29,4 olmasıydı ($p<0,001$) (Şekil 7).



Şekil 6. Hastalarda metastaz gelişim bölgeleri

Ayrıca Tablo 5’de görüldüğü gibi; komorbid hastalığı olanların sayısı adjuvan grupta metastatik gruba göre anlamlı olarak daha azdı ($p = 0,001$). Bu hastalıklar DM, kardiyak hastalıklar, hipertansiyon, renal hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve diğer olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre hastalarda; DM (% 6,9) , kardiyak hastalıklar (% 1,7) , hipertansiyon (% 8,6) , karaciğer hastalığı (% 0,9) oranında görülmüştür. Birden çok komorbid hastalığı olanların oranı ise (% 10,3) olarak bulundu.

4.3. SAĞKALIM ANALİZLERİ

Çalışmada yer alan hastaların genel ve gruplara göre ortalanca sağkalım süreleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tüm hastalarda ve gruplara göre sağkalım süreleri

	Tüm Hastalar	Adjuvan grup	Metastatik grup	
Sağkalım	Ortanca (% 95	Ortanca (% 95	Ortanca (% 95	p
(ay)	GA)	GA)	GA)	
HSK		16 (11,6-20,3)		
PSK 1	8 (6,6-9,3)	11 (6,6-15,3)	7,5(5,9-9)	0,258
PSK 2	6 (4,7-7,2)	4,5 (2,6-6,3)	6 (4,4-7,5)	0,836
GSK	25 (20,3-29,7)	29 (14,3-43,7)	22 (15,5-28,5)	0,285

Tabloda da görüldüğü gibi adjuvan grubun metastatik dönem sağkalımı (GSK) , metastatik gruba göre daha fazladır (sırasıyla 29 ay ve 22 ay) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,285). Birinci ve ikinci sıra tedavilerdeki progresyonsuz sağkalım (PSK) açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

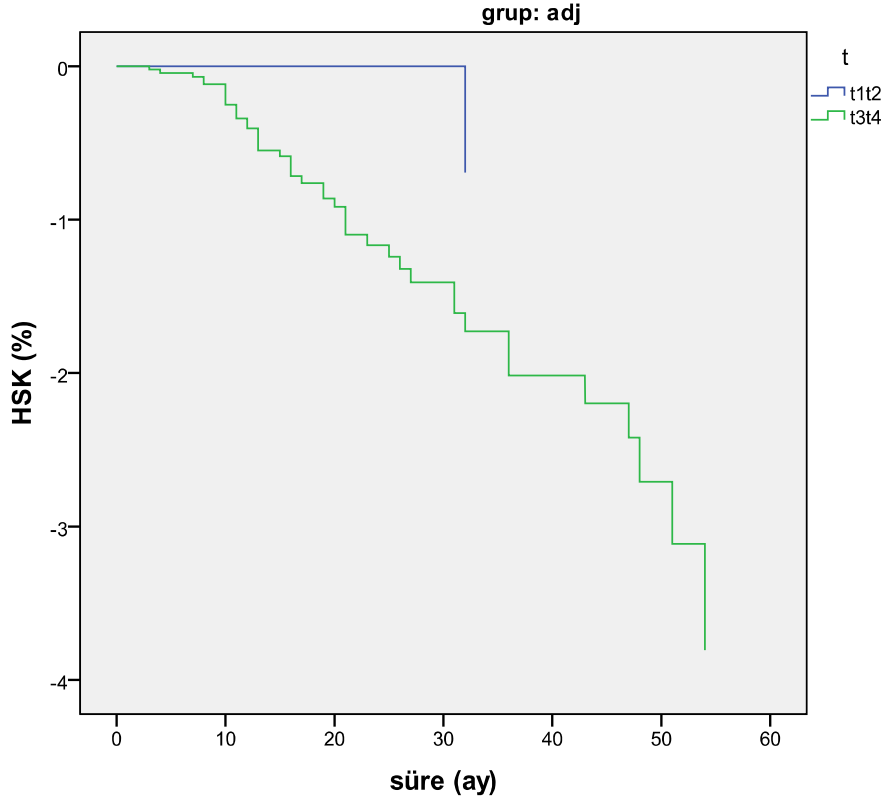
Adjuvan gruptaki hastalarda hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. HSK’ı etkileyen faktörler

	Ortanca HSK (ay) (% 95 GA)	Ortanca HSK (ay) (% 95 GA)	
	≥ 65 yaş (n=12)	< 65yaş (n=31)	p
Yaş	13 (10,7-15,2)	17 (13,5-20,4)	0,584
	Evre II (n=7)	Evre III (n=44)	P
Evre	23 (17,8-28,1)	15 (12,4-17,6)	0,836
	N₀₋₁ (n=27)	N₂ (n=20)	p
Lenf nodu durumu	21 (10,8-31,1)	13 (8,6-17,3)	0,102
	T₁₋₂ (n=2)	T₃₋₄ (n=45)	p
Tümör derinliği	32	16 (11,6-20,3)	0,046
	Var (n=21)	Yok (n=17)	p
Damar invazyonu	13 (10,7-15,2)	20 (14,6-25,3)	0,361
	Var (n=20)	Yok (n=18)	p
Perinöral invazyon	14 (7,4-20,5)	16 (11-20,9)	0,461
	Folfox (n=37)	FUFA (n=12)	p
Tedavi rejimi	16 (13-18,9)	23 (1-45)	0,646
	Yüksek (n=9)	Normal (n=31)	p
Tanı anında CEA	16 (13-18,9)	19 (11,7-26,2)	0,454
	Yüksek (n=3)	Normal (n=37)	p
Tanı anında CA 19-9	12 (8,7-15,2)	17 (13-20,9)	0,151

Buna göre; yaş durumu, evre, lenf nodu durumu, tanı anında tümör belirteçlerinin yüksekliği, damar invazyonu ve perinöral invazyon olup olmaması ve tedavi rejimi (Folfox ve ya FUFA) ile HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada adjuvan gruptaki hastaların büyük çoğunluğu lenf nodu pozitif hastalar olduğu için (% 80), tümör derinliği (T) HSK’ı etkileyen tek önemli faktör olarak kalmış olabilir.

Buna göre T₁ ve T₂ olan hastalarda ise T₃, T₄ olan hastalara göre HSK istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun bulunmuştur (p=0,046) (Şekil 8).



Şekil 7. Tümör derinliği (T)-sağkalım eğrisi

Çalışmamızda adjuvan gruptaki (n=51) hastalardan 37'si adjuvan tedavi rejimi olarak Folfox, 12'si ise FUFA almıştı. 2 hastaya ise adjuvan tedavi verilmemişti. Bu hastalarda 1 yıldan ve 2 yıldan önce progrese (uzak metastaz) olan hasta sayıları incelendiğinde iki tedavi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Folfox tedavisi alanların % 78,3'ü 2 yıldan önce progrese olurken bu oran FUFA alanlarda % 50 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıya yakındı (p=0,067).

Ayrıca çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile HSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. K-RAS mutasyonu pozitif ve negatif olanlarda ise HSK sırasıyla 13 ay ve 17 ay bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi (p=0,620).

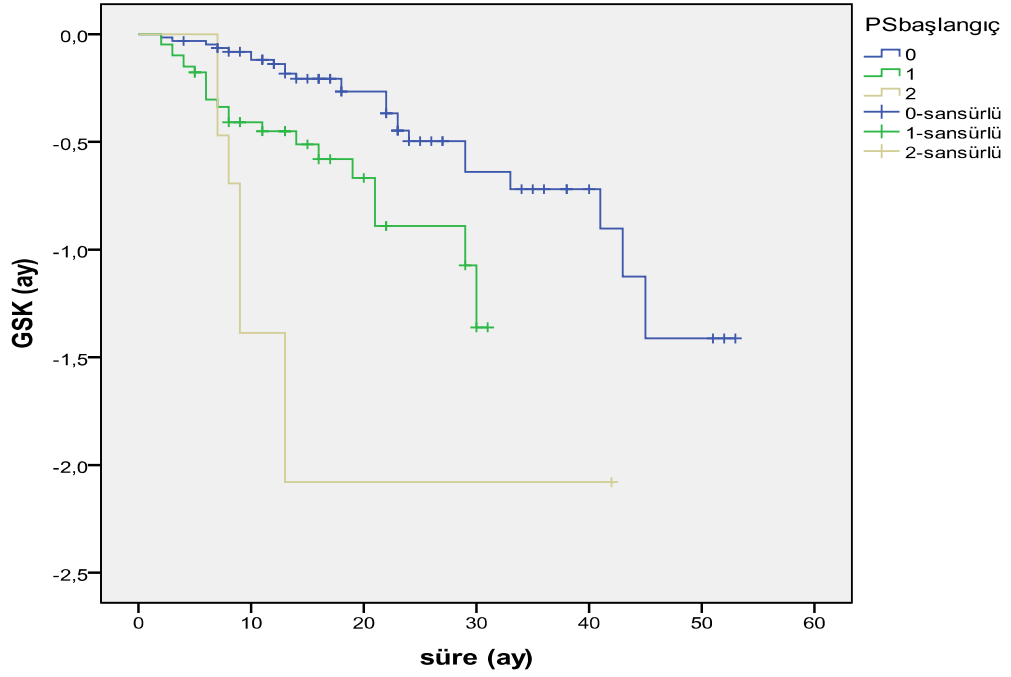
Metastatik dönemdeki genel sağkalımı (GSK) etkileyen faktörler incelendiğinde komorbid hastalık olup olmaması ile GSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. GSK'ı etkileyen diğer faktörler ise Tablo 8 ve 9 'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Bazı değişkenlerin GSK üzerine olan etkileri

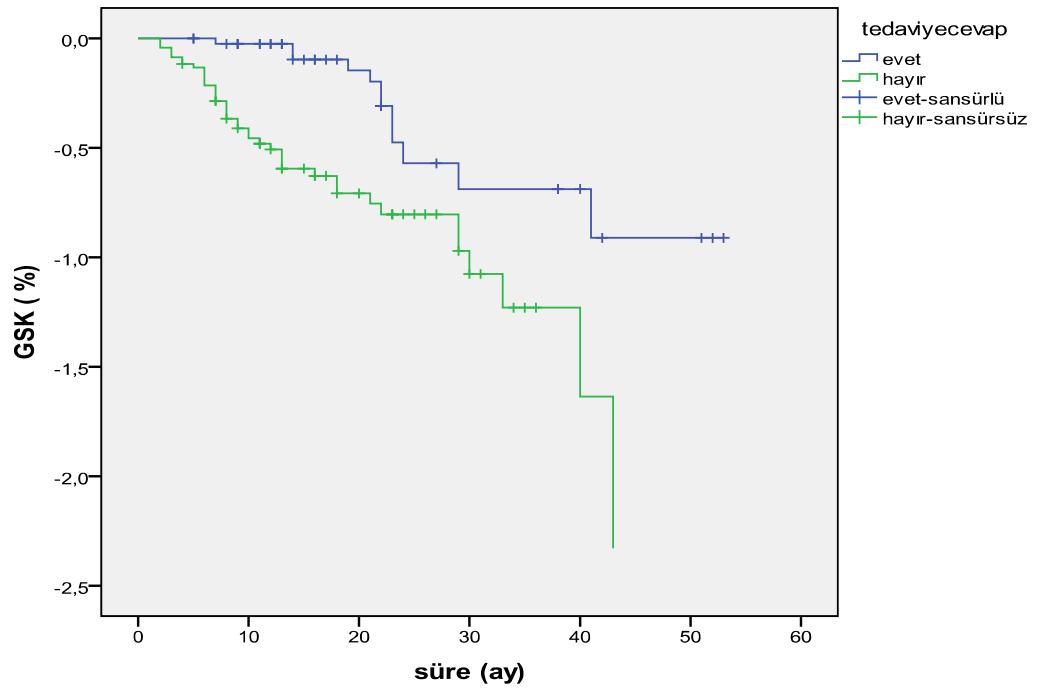
Değişken (n)	GSK (ay) Ortanca (% 95 GA)	p
Başlangıç PS 0 (n=65) 1 (n=43) 2 (n=8)	 33 (18,8-47,1) 21 (14,6-27,3) 8 (6,1-9,8)	 0,001
Metastaz cerrahisi Evet (n=27) Hayır (n=89)	 45 (29,2-60,7) 22 (18,5-25,4)	 0,001
Biyolojik ajan (Bevacizumab, Cetuximab) Alanlar (n=74) İkisini de alanlar (n=19) Almayanlar (n=23)	 24 (17,9-30,1) 45 (21,1-68,8) 18 (2,4-33,5)	 0,063
İlk sırada klinik yararlanım Evet (n=43) Hayır (n=73)	 41 (14,8-67,1) 18 (7,3-28,6)	 0,001
Metastaz bölgesi Tek (n=80) Birden çok (n=36)	 30 (19,6-40,3) 18 (10,8-25,1)	 0,005

Buna göre başlangıçtaki performans durumu iyi olanlarda, metastazektomi yapılanlarda ve ilk sıra tedaviden klinik yararlanımı olanlarda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun olduğu görülmektedir (Şekil 9) (Şekil 10).

Çalışmamızda metastaz bölgeleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak, birden çok alanda metastazı olan hastalarda tek alanda metastazı olanlara göre sağkalımın anlamlı ölçüde kısa olduğu gösterilmiştir.



Şekil 8. Performans durumu – sağkalım grafiği



Şekil 9. Tedaviye cevap - sağkalım eğrisi

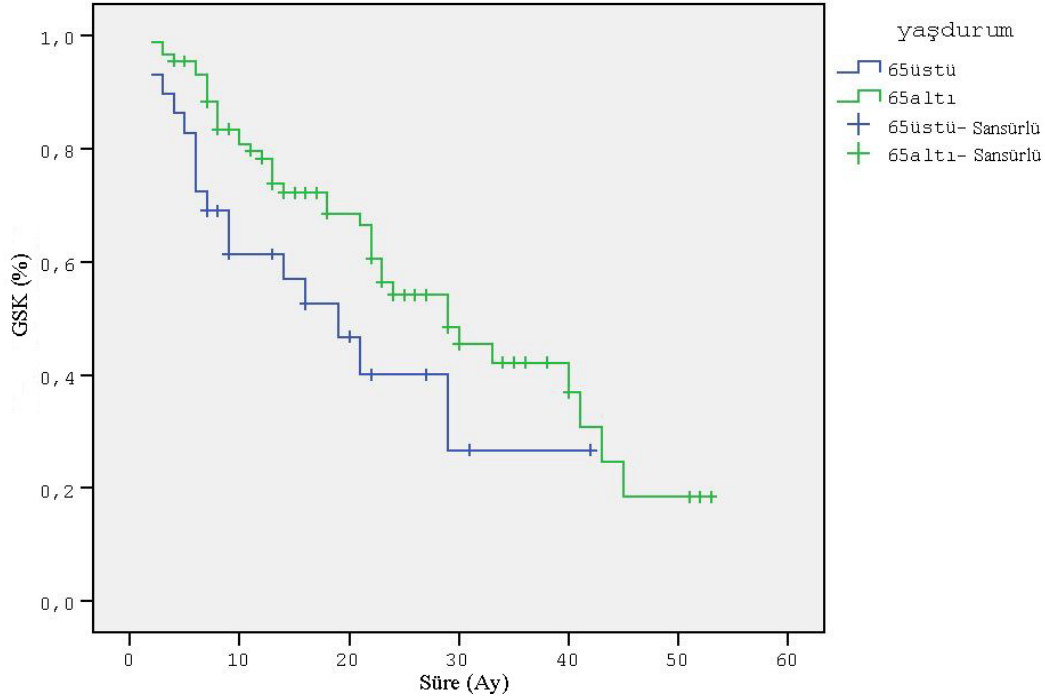
Biyolojik ajan kullanımının da sağkalımı uzattığı görülmektedir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp anlamlıya yakındır (p=0,063)

Tablo 9’da ise bazı değişkenlerin GSK ve ilk sıra tedavideki progresyonsuz sağkalım (PSK 1) üzerine olan etkileri gösterilmiştir

Tablo 9. Bazı değişkenlerin PSK 1 ve GSK üzerine etkileri

		Ortanca (ay) (% 95 GA)	Ortanca (ay) (% 95 GA)	
Yaş	PSK 1 GSK	≥ 65 yaş	< 65 yaş	p
		7,5 (4,7-10,2)	9 (7,4-10,5)	0,452
		19 (10,6-27,3)	29 (19,4-38,5)	0,046
İlk sıra tedavi rejimi	PSK 1 GSK	Okzaliplatin bazlı	İrinotekan bazlı	p
		8 (0-20,1)	11 (8,2-13,7)	0,328
		23 (10-35,9)	20 (16,7-23,2)	0,150
İlk sırada Bevacizumab	PSK 1 GSK	Alan	Almayan	p
		8 (6,6-9,3)	5 (3,8-6,1)	0,779
		20 (16,8-23,1)	23 (10,5-35,4)	0,514
Primer cerrahi	PSK 1 GSK	Var	Yok	p
		8 (6,2-9,7)	6 (2,1-9,8)	0,016
		29 (18,3)	14 (7,6-20,3)	0,001
İlk sıra öncesi CEA	PSK 1 GSK	normal	yüksek	p
		10 (5,4-14,5)	8 (6,4-9,5)	0,114
		43 (38,5-47,4)	22 (18,4-25,5)	0,003
İlk sıra öncesi CA 19-9	PSK 1 GSK	normal	yüksek	p
		9 (4,8-13,1)	7,5 (5,9-9)	0,061
		41 (24,1-57,8)	21 (16,2-25,7)	0,005
K- RAS mutasyonu	PSK 1 GSK	pozitif	negatif	p
		7,5 (5,7-9,2)	10 (6,9-13)	0,059
		24 (20,3-27,6)	45 (29,7-62,1)	0,000

Tablo 9' a bakıldığında 65 yaşın üstünde olanlarda GSK' nın daha kısa olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (19 ay, 29 ay; $p=0,046$). Ancak PSK 1 ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu da, ileri yaşlarda GSK' nın azalmasında, kanser dışı nedenlerin de etkisinin olduğunu düşündürmektedir. (Şekil 11)



Şekil 10. Yaş – sağkalım eğrisi

Ayrıca çalışmamızda, tedavisine okzaliptatin ve ya irinotekan bazlı tedavi ile başlanan hastalar arasında GSK ve PSK açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. İlk sıra tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 değerlerinin yüksek olmasının ise GSK' ı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (sırasıyla; $p=0,003$ ve $p=0,005$). Tümör belirteçleri ile PSK arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadığı halde CA 19-9 değeri yüksek olanlarda PSK kısalmıştır ve bu fark anlamlı olmasa da anlamlıya yakındır ($p=0,061$). Ayrıca K-RAS mutasyonu negatif olan hastalarda GSK anlamlı ölçüde uzun bulunmuştur (45 ay ve 24 ay; $p=0,001$).

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan faktörler; yaş, ilk sıra tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 yüksekliği, ilk sıra tedaviden klinik yararlanımı olup olmaması, K-RAS mutasyonu olup olmaması, primer cerrahi olup olmaması, metastaz cerrahisi olup olmaması, ilk sırada

kaç kür alındığı ve başlangıç performans durumu idi. Anlamlı çıkan faktörler çoklu modele alındı. Çoklu modelde, ilk sıra kaç kür alındığı, metastaz cerrahisi olup olmaması, K-RAS durumu ve ilk sıra tedavi öncesi CA 19-9 yüksekliği anlamlılığını sürdüren faktörler olarak bulundu. Bunlar metastatik kolorektal karsinomlu hastalarda bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi. Bu faktörler Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda bağımsız prognostik faktörler

Çok Değişkenli Analiz			
	Göreceli risk	GA (% 95)	p
İlk sıra kaç kür aldığı	0,682	0,593-0,785	0,001
Metastaz cerrahisi	3,958	1,654-9,471	0,002
K-RAS durumu	0,301	0,107-0,843	0,022
İlk sıra tedavi öncesi CA 19-9	2,067	1,177-3,627	0,011

5. TARTIŞMA

Global bir sorun haline gelen kanserler arasında kolorektal kanserler (KRK), görülme sıklığı açısından ülkemizde ve dünyada üçüncü sıraya yerleşmiştir (2, 3). KRK, erken teşhis edildiğinde küratif tedavi edilebilen, ileri evrelerde ise halen ciddi ölüm nedeni olabilen bir hastalıktır. Her yıl bir milyon yeni KRK vakası tanı almaktadır ve dünya çapında yılda yaklaşık 529.000 kişi KRK nedeniyle ölmektedir (1), bu da kolorektal kanserleri kanser ilişkili ölümlerin ikinci en sık nedeni yapmaktadır. Bu hastaların % 20'si metastatik evrede tanı almaktadır (90) ve bunların çok küçük bir kısmı metastazektomi ile küratif olarak tedavi edilebilirken büyük çoğunluğuna palyatif tedavi uygulanmaktadır (91).

KRK hastalarında en uygun tedavi yaklaşımının hangisi olduğuna karar vermeden önce prognostik faktörleri çok iyi belirlememiz gerekir. Biz de çalışmamızda mKRK'de prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık. Ayrıca başlangıçta evre I-III olup sonradan uzak metastaz yapan hastalarla, tanı anında evre IV olan hastalar arasında klinik özellikler ve prognostik faktörler açısından fark olup olmadığını değerlendirdik.

Şimdiye kadar literatürde birçok çalışmada metastatik kolorektal kanserlerde çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan tanı yaşının sağkalımla ilişkisine bakıldığında; tartışmalı sonuçlar olsa da yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu görülmektedir. Sun ve arkadaşlarının çalışmasında yaş, genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Ancak kanser spesifik sağkalımda etkisi gösterilememiştir (92).

Koebbruege ve arkadaşlarının evre II kolon kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise yaş HSK'ı azaltan bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir (93). Çalışmamızda da 65 yaşın üstündeki hastalarda GSK'ın anlamlı ölçüde kısaldığı bulunmuştur (sırasıyla 17 ay, 13 ay). Ancak yaş ile PSK veya HSK arasında bir ilişki gösterilememiştir. Daha önce çok değişkenli analiz yapan bazı çalışmalarda yaş, bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (92, 95). Schiffmann ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaşın kanser spesifik sağkalım ve PSK üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (94). Çalışmamızda da yaşın GSK üzerine olan olumsuz etkisi Schiffmann'ın çalışmasıyla uyumlu olarak PSK ve HSK üzerinde görülmemiştir, bu da yaşın sağkalımla olan ilişkisinde, kanser dışı nedenlerin de etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, çalışmamızda tek değişkenli analizlerde yaşın sağkalım üzerine olan olumsuz etkisi çok değişkenli analiz yapıldığında kaybolmuştur. Ayrıca çalışmamızda gruplar arasında tanı anındaki veya metastaz anındaki yaş bakımından önemli bir fark gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda kolorektal kanserlerin erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü, ancak kadınlarda mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (96-98). Başka bir çalışmada ise cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığı bildirilmiştir (99). Çalışmamızda da KRK görülme sıklığı ve sağkalım süreleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızın tüm KRK hastaları değil, sadece metastatik hastaları içermesinden de kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda adjuvan grupta başlangıç performans skoru iyi olan hastaların sayısı metastatik grupla kıyaslandığında, anlamlı olarak daha fazlaydı. Daha önce mKRK hastalarında yapılmış bazı çalışmalarda performans durumunun iyi olmasının, sağkalımı anlamlı şekilde olumlu etkilediği gösterilmiştir (91, 100, 101). Başka bir çalışmada ise performans skorunun 0 olmasının sağkalımın iyi olacağını öngörmede, bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (102). Çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, performans skoru kötüleştikçe genel sağkalımın da olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (PS 0, 1, 2 için sırasıyla 33, 21, 8 ay). Ancak bu anlamlı etki çok değişkenli analiz yapıldığında anlamlılığını sürdürememiştir.

Literatürde, kolorektal kanserli hastalarda komorbid hastalıkların bulunmasının, bazı çalışmalarda kötü prognostik olduğu bulunmuştur. Lemmens ve arkadaşlarının çalışmasında komorbid hastalıkların, tedavi rejimleri ve sağkalımı anlamlı şekilde etkilediği bildirilmiştir (103). Çalışmamızda ise metastatik gruptaki hastalarda adjuvan gruba göre anlamlı ölçüde daha fazla komorbid hastalık bulunuyordu ancak, komorbid hastalık bulunması ile GSK veya PSK arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızdaki metastaz bölgelerine bakıldığında, en sık görülen metastaz bölgesi literatürle uyumlu olarak karaciğer idi (% 42). Gruplar halinde bakıldığında yine her iki grupta da en sık metastaz bölgesi KC idi. Daha önce de Patanaphan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem tanı anında metastatik olanlarda hem de takipte metastatik olanlarda en sık metastaz bölgesinin KC olduğu bildirilmiştir (104). Ayrıca aynı çalışmada sağkalımı en olumsuz şekilde etkileyen metastaz bölgesinin beyin olduğu (5,5 ay), ve bunu KC'in izlediği (9 ay) bildirilmiştir. Multiple metastazı olanlarda ise GSK 10 ay olarak bildirilmiştir (104).

Bazı çalışmalarda ise metastaz bölgesi ile sağkalım arasında bir ilişki kurulamamıştır (95, 105). Khattak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da metastaz bölgeleri ile sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve yalnız AC metastazı olanların sağkalımının en uzun (41,1 ay), izole kemik ve beyin metastazlarında ise sağkalımın en kısa olduğu (sırasıyla 5,1 ve 5,7 ay) bildirilmiştir (106). Yine başka bir çalışmada da ekstrahepatik metastazların hem yerinin hem de sayısının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (107). Çalışmamızda ise metastaz bölgeleri ile sağkalım arasında bir anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, multiple metastazı olanların genel sağkalımının tek metastazı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulunmuştur (sırasıyla 18 ay, 30 ay; $p=0,005$). Çalışmamızdaki iki grupta da en sık görülen metastaz bölgesi KC'dir ancak oranlara bakacak olursak adjuvan grupta KC metastazı oranı % 29 iken metastatik grupta % 52'dir ve aradaki fark anlamlıdır.

Literatürde kolorektal kanserlerde tümör belirteçleriyle ve özellikle de CEA ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda preoperatif CEA düzeyinin, kolorektal kanserin sağkalımını etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (92, 108, 109).

Bir çalışmada preoperatif CEA değeri yüksek olanlarda sağkalımın azaldığı ve preoperatif CEA'nın tümör, tümör invazyon derinliği, lenf nodu durumu, evre ve postoperatif nüks ile korele olduğu bildirilmiştir (110). Birçok çalışmada ise CEA ve CA 19-9 birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğün arttığı ve tedavi öncesi değerlerin yüksek olmasının kötü prognostik olduğu, bu hastalarda PSK ve GSK'ın anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (92, 109, 110, 111). CA 19-9 ile yapılan bazı çalışmalarda ise CA 19-9'un ileri evre hastalıkta CEA'dan daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (105, 112).

Bazı çalışmalarda ise CEA'nın duyarlılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (113, 114, 115). Xavier ve arkadaşlarının daha önce yaptığı bir çalışmada CEA'nın CA 19-9'a göre daha duyarlı olduğu ancak prognostik önemi olmadığı ayrıca PSK ile bağımsız olarak ilişkili tek faktörün CA 19-9 olduğu bulunmuştur (113). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kolorektal kanserlerde bağımsız olarak prognozla ilişkili tek tümör belirteçinin CA 19-9 olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu şekilde, tedavi öncesi tümör belirteçlerinden hem CEA'nın hem de CA 19-9'un yüksek olması kötü prognozla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda sağkalım, istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Ayrıca, tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 ortalama değerleri adjuvan grupta metastatik gruba göre anlamlı şekilde düşük olarak bulunmuştur (adjuvan grupta ortalama CEA ve CA 19-9 değerleri sırasıyla 23 ve 49,2 iken metastatik grupta 434 ve 1822 idi; $p=0,003$, $p=0,001$). Bu da muhtemelen daha önce de belirttiğimiz gibi, adjuvan gruptaki hastaların sürekli takip altında olup tümör yükünün henüz az olduğu dönemde tespit edildiğinden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen adjuvan grup ile metastatik grup arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (29 ay, 22 ay). Bu farkın anlamlı olmaması hasta sayısının görece az olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Tek değişkenli analizlerde sağkalımı anlamlı şekilde etkileyen tümör belirteçlerinden CEA'nın bu anlamlı etkisi çok değişkenli analizde kaybolmuştur. CA 19-9 ise anlamlılığını çok değişkenli analizde de sürdürmüştür. Bu bulguya göre Wang ve Xavier'in çalışmaları ile uyumlu olarak çalışmamızda da CA 19-9, bağımsız prognostik önemi olan bir belirteç olarak bulunmuştur (105, 113).

Kolorektal kanserlerde primer tümörün rezeksiyonunun mümkün olduğu durumlarda, rezeksiyonun yapılması sağkalımı anlamlı şekilde uzatmaktadır. Evre IV olan hastalarda bile primer tümör rezeksiyonunun yapılması önerilmektedir (108, 116, 117). Moghimi-Dehkordi ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada; primer tümöre yönelik cerrahi, tek değişkenli analizde sağkalım ile kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuş ancak çok değişkenli analizde bu ilişki anlamlılığını sürdürememiştir ve bağımsız prognostik faktör olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak çalışmamızda da tüm hastalara bakıldığında, primer cerrahi uygulanan hastalarda hem GSK'ın hem de PSK'ın anlamlı şekilde uzadığı gösterilmiştir (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,016$). Ancak çok değişkenli analiz yapıldığında, primere yönelik cerrahinin bu anlamlı etkisi kaybolmuştur.

Çalışmamızda metastaza yönelik cerrahi uygulananlarda uygulanmayanlara göre GSK anlamlı olarak uzamış bulunmuştur (45 ay, 22 ay; $p=0,001$), ayrıca bu etki çok değişkenli analizde de anlamlılığını sürdürmüştür. Ayrıca adjuvan grupta metastaz cerrahisi uygulananların oranı metastatik gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (% 41, % 9; $p=0,001$). Bu bulgular literatürde metastazektominin sağkalımı iyileştirdiğini gösteren pek çok çalışma ile uyumludur. Bu çalışmalarda kolorektal kanserlerde karaciğer ve akciğer metastazektomilerinin sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği bildirilmiştir (69, 118, 119, 120). Ayrıca çalışmamızda, adjuvan grupta metastaz cerrahisi olanların sayısının daha fazla olması yine muhtemelen bu hastaların takip altında olup erken dönemde metastazlarının farkedilmesinden kaynaklanmaktadır.

Şimdiye kadar kolorektal kanserlerde K-RAS mutasyonu ile ilgili yapılmış çalışmaların en önemlilerinden olan Christos ve arkadaşlarının bir çalışmasında K-RAS mutasyonu negatif “wild type” hastalarda, cetuximab monoterapisi ile destek tedavisine göre PSK ve GSK’da anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. Sadece destek tedavisi alan hastalarda ise K-RAS durumu ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Yani K-RAS’ın sağkalım üzerine olan etkisinin tedaviye bağımlı olduğu belirtilmiştir (121). ,

Daha önce ünitemizden bildiri olarak sunulan verilere paralel olarak, daha küçük çaplı bazı retrospektif çalışmalarda ise K-RAS “wild type” olan kolorektal kanserli hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu bulunmuştur (122, 123, 126).

Çalışmamızda K-RAS “wild type” olan hastalarda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun bulunmuştur (45 ay, 24 ay) ve bu etki çok değişkenli analizde de anlamlılığını sürdürmüştür. Ancak sağkalımda gösterdiğimiz bu iyileşme tedaviden bağımsız bir iyileşme değildir çünkü K-RAS “wild type” olan hastaların hemen hepsi cetuximab almıştır. Çalışmamızda K-RAS “wild type” olanlarla mutant olanlar arasında PSK’da anlamlı bir fark gösterilememiştir ancak fark anlamlıya yakındır. Bu bulgu ise, ilk sıra tedavide cetuximab alan hasta olmadığı için tedaviden bağımsız idi (sırasıyla 10 ay, 7,5 ay; $p=0,059$). Yine adjuvan grupta da HSK ile K-RAS durumu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Dolayısıyla K-RAS ile ilgili bulgularımız Christos ve ark’nın bulguları ile uyumludur.

Metastatik KRK'da Flouourasil monoteapisi ile 12 ay olan ortanca sağkalım, irinotekan, okzaliptatin ve hedefe yönelik ilaçların kullanılmaya başlaması ile 2 yılı geçmiştir (124). Yapılan çalışmalarda okzaliptatin ve irinotekan bazlı tedavilerle sağlanan sağkalım sürelerine bakıldığında ise bu iki ilacın birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (125). Bu bulgu ile uyumlu olarak, çalışmamızda da okzaliptatin veya irinotekan bazlı tedavi verilenlerde PSK ve GSK süreleri açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Metastatik KRK tedavisinde son 5 yılda hedefe yönelik ajanların yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla sağkalımda önemli iyileşmeler olmuştur. Bevacizumab, cetuximab ve panitumumab (anti-EGFR monoklonal antikor), sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiş ajanlardır. Daha önceden tedavi almamış mKRK hastalarında FOLFİRİ kemoterapi protokolüne bevacizumab eklendiğinde GSK'da 4,7 ay ve cevap oranlarında da % 10 artış bildirilmiştir (72). Bununla birlikte, daha önce tedavi almış hastalarda okzaliptatin bazlı kemoterapiye bevacizumab eklendiğinde anlamlı uzamış sağkalım elde edilse de, bu kombinasyonu metastatik ilk sırada alan hastalarda sağkalım avantajı gösterilememiştir (73, 74). Çalışmamızda ise ilk sıra tedavide bevacizumab kullanan hastalarda PSK veya GSK'da anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir. Çalışma hastalarımız; biyolojik ajanlardan (bevacizumab, cetuximab) “her ikisini de alan”, “birisini alan” ve “ikisini de almayan” şeklinde 3 gruba ayrılıp sağkalımlarına bakıldığında GSK sırasıyla 45, 24, 18 ay idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp anlamlıya yakındı ($p=0,063$). Sonuç olarak çalışmamızda biyolojik ajanların sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir, ancak hasta sayımız daha fazla olsa bu etkinin anlamlı çıkması muhtemeldir.

Bu çalışmada, ünitemizde tedavi ve takip edilmiş hastaların özelliklerini değerlendirmiş olduk. Böylece ünitemizdeki sağkalım süreleri ve bunu etkileyen faktörleri değerlendirme şansı bulduk. Metastatik kolorektal kanserlerde yapılacak bu çalışmaya benzer çalışmalar, birlikte değerlendirilirse, daha anlamlı ve yararlı bilgiler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- Başlangıç performans skoru iyi olan hastaların sayısı adjuvan grupta metastatik gruba göre daha fazlaydı ve metastatik grupta komorbid hastalıklar daha fazla bulunuyordu. Metastazektomi oranları da adjuvan grupta daha yüksekti.
- Adjuvan grupta metastatik ilk sıra tedavi öncesi ortalama CEA ve CA 19-9 değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu ve yine ilk sıra öncesi tümör belirteçleri yüksek olan hasta sayısı adjuvan grupta daha azdı.
- HSK üzerine anlamlı olarak etkili bulduğumuz tek faktör tümör derinliği (T) oldu. Ancak bu çalışmada adjuvan gruptaki hastaların çoğunun (% 80) lenf nodu pozitif olmasından dolayı etkili tek faktör tümör derinliği olarak kalmış olabilir.
- İki grup arasında ortanca GSK ve PSK süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (ortanca GSK adjuvan grup için 29 ay, metastatik grup için 22 ay; $p=0,285$).
- İlk sıra tedavi öncesi CEA ve CA 19-9 değerleri yüksek olanlarda genel sağkalımın anlamlı şekilde kısaldığı gösterildi.
- Bu çalışmada biyoljik ajan kullanımının sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir ancak, bu etki istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamış olup anlamlıya yakındır ($p=0,063$).
- Sağkalım açısından, tedavisine okzaliptatin veya irinotekan bazlı tedaviyle başlananlar arasında anlamlı bir fark yoktu.

- Bu çalışmada sağkalımı anlamlı şekilde etkilediği gösterilen faktörler; yaş, başlangıç performans durumu, primer cerrahi, metastaza yönelik cerrahi, ilk sıra tedavi öncesi CEA ve CA 19,9 değerleri, metastaz bölgesinin birden çok olması, ilk sıra tedavide alınan kür sayısı, K-RAS mutasyon durumu idi.
- Çok değişkenli analizde ise bu faktörlerden; ilk sıra tedavide alınan kür sayısı, metastaz cerrahisi, K-RAS durumu ve ilk sıra tedavi öncesi CA 19-9 değeri, anlamlılığını sürdüren faktörler olarak kalmıştır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Pisani P & Ferlay J Global cancer statistics CA Cancer J Clin 1999;1:33-64.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2010; 60(5): 277–300.
3. Karaca H, Berk V, İnanç M ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalı'na 2006–2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi 2011; 20(1): 1–8.
4. Stewart BW & Kleihues P World Cancer Report (2003) . IARC Press, Lyon.
5. DePinho RA The age of cancer. Nature, 2000; 6809:248-254.
6. Parramore JB, Wei JP & Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. Am Surg 1998; 6:563-568.
7. Turkiewicz D, Miller B, Schache D et al. Young patients with colorectal cancer: how do they fare? ANZ J Surg 2001;12: 707-710.
8. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Section 12: Colon cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. (8th ed.) Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins, 2008; 1232–85.
9. Hardy RG, Meltzer SJ & Jankowski JA. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. 2000; BMJ 7265:886-889.
10. Boyle P & Langman JS ABC of colorectal cancer: Epidemiology. BMJ 2000; 7264:805-808.
11. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999; 11:916-932.
12. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993; 260: 812–6.
13. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature 1993; 363: 558–61.
14. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 1174–79.

15. Lieberman DA, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1991 Aug; 86(8): 946-51.
16. Wolber RA & Owen DA. Flat adenomas of the colon. *Hum Pathol* 1991; 1:70-74.
17. Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Makela J, Vihko P & Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma--prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001; 3:286-294.
18. Kurahashi T, Kaneko K, Makino R & Mitamura K. Colorectal carcinoma with special reference to growth pattern classifications: clinicopathologic characteristics and genetic changes. *J Gastroenterol* 2002; 5:354-362.
19. Lynch JP & Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 4:775-810.
20. Speights V.O, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*, 1991; 84(5): p. 575-8.
21. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*, 1986; 57(9): p. 1866-70.
22. Macrae, F.A. and D.J. St John, Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*, 1982; 82(5 Pt 1): p. 891-8.
23. Goodman, D. and T.T. Irvin, Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg*, 1993; 80(10): p. 1327-9.
24. Uchikado Y, Natsugoe S, Okumura H et al. Slug Expression in the E-cadherin preserved tumors is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2005; 11(3): p. 1174-80.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y., Xu J, Thun M.J. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 2009; 59(4): p. 225-49.
26. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli U, Bozfakıoğlu Y (Editörler). *Cerrahi Gastroenteroloji*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997; s.142-68.
27. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004; 9:36-8.

28. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003; 289(10):1288-96.
29. 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 U.S. Preventive Services Task force. Ann Intern Med 2002; 137(2): 132-41.
30. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydın A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49.
31. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001; 624-30.
32. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9(4): 271-81.
33. Sobin LH & Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th ed. John Wiley & Sons (2002), London .
34. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J et al. Colorectal cancer. Lancet 2010; 375: 1030–47.
35. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg, 1985; 72(9): p. 698-702.
36. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. Ann Surg Oncol, 2010; 17(12): p. 3077-9.
37. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol, 2010; 17(6): p. 1471-4.
38. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chapell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. Ann Surg 1991; 214(1): p. 11-8.
39. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999; Arch Pathol Lab Med, 2000; 124(7): p. 979-94.
40. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. Ann Surg Oncol, 2009; 16(11): p. 3087-93.

41. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*, 1994; 73(8): p. 2076-82.
42. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2007; 13(22 Pt 1): p. 6617-23.
43. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*, 2005; 47(2): p. 141-6.
44. Secco GB, Fardelli R, Campora E et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology*, 1994; 51(1): p. 30-4.
45. Thibodeau SN, G. Bren, D. Schaid. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 1993; 260(5109): p. 816-9.
46. Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *J Pathol*, 1997; 182(4): p. 380-4.
47. Jen J, Kim H, Piantodosi S et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994; 331(4): p. 213-21.
48. Enker WE, Kimmel M, Cibas ES, Cranor ML, Melamed MR. DNA/RNA content and proliferative fractions of colorectal carcinomas: a five-year prospective study relating flow cytometry to survival. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83(10): p. 701-7.
49. Shepherd, N.A., K.J. Baxter, and S.B. Love, The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*, 1997; 112(4): p. 1096-102.
50. Gaffey, M.J., S.E. Mills, and E.E. Lack, Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol*, 1990; 14(11): p. 1010-23.
51. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology* 20: 985–992, 2009 doi:10.1093/annonc/mdn735.

52. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912–19.
53. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433–41.
54. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16.
55. Ruers T, van Coevorden F, Pierie J et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): 4012.
56. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3277-83.
57. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
58. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939–44.
59. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–704.
60. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–16.
61. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–204.

62. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomised phase III trial of capecitabine + oxaliplatin versus bolus 5FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Eur J Cancer* 2009; 7 (suppl 3): 5LBA.
63. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *Proc ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27 (15 suppl): 4010.
64. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fl uorouracil plus leucovorin is not superior to fl uorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456–61.
65. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674–80.
66. Cunningham D, Starling N. Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer. *Lancet* 2007; 370: 1980–81.
67. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *Proc ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27 (18 suppl): LBA4.
68. Addition of Cetuximab to Standard Chemotherapy in Early-Stage Colon Cancer Shows No Benefit in Phase 3 Clinical Trial. 2009. http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/Cetuximab_Closure (accessed March 3, 2010).
69. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
70. Cassidy J, Clarke S, az-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fl uorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–12.
71. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394–400.

72. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
73. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–44.
74. Saltz LB, Clarke S, az-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–19.
75. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–34.
76. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173–80.
77. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–45.
78. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–17.
79. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–71.
80. Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer* 2009; 7: 6077.
81. Maughan T, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer: a randomised superiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer* 2009; 7 (suppl): 6LBA.

82. Siena S, Cassidy J, Tabernero J et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. Gastrointestinal Symposium 2010; 283.
83. Peeters M, Price TJ, Hotko YS et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): patient-reported outcomes (PRO). Gastrointestinal Symposium 2010; 282.
84. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–72.
85. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 2:129-131.
86. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P & Vogelstein B. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992 Apr 3; (255):102-105.
87. Traverso G, Shuber A, Levin B et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002; 346: 311-320.
88. Mandel JS, Church TR, Ederer F & Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:434-437.
89. Ahlquist DA & Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002; 319: 157-168.
90. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 637–645
91. Galizia G, Lieto E, Orditura M et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg* 2008; 143: 352–358
92. Sun LC, Chu KS, Cheng SC et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer*. 2009 Aug 20; 9: 288

93. Koebrugge B, Vogelaar FJ, Lips DJ et al. The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Nov; 37(11): 964-70.
94. Schiffmann L, Ozcan S, Schwarz F, Lange J, Prall F, Klar E. Colorectal cancer in the elderly: surgical treatment and long-term survival. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Jun; 23(6): 601-10. Epub 2008 Mar 15.
95. Gonsalves WI, Wolpert J, Tashi T et al. Assessment of prognostic factors after primary tumor resection in metastatic colon cancer patients: a Veteran's Affairs Central Cancer Registry (VACCR) analysis, 1995-2008. *J Surg Oncol*. 2012 Sep 15; 106(4): 486-90. doi: 10. 1002/jso.23102.
96. Harpaz N, Saxena R. Large Intestine. "Modern Surgical Pathology" Volume 1 (Ed. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM)'de, 1st edition, Saunders, Philadelphia, 2003; p. 749-852.
97. Jass JR. Tumors of the Small and Large Intestines (including the anal region). "Diagnostic Histopathology of Tumors" Volume 1 (Ed. Fletcher CDM)'de, 2nd edition, 2000; p. 369-409.
98. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract-Small and Large Intestines. "Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease" (Ed. Kumar V, Abbas AK, Fausto N)'de, 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 200; p. 797-875.
99. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 683-688.
100. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. 2003; *Gut* 52: 568–573
101. Bajwa A, Blunt N, Vyas S et al. Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 164–167
102. Stelzner S, Hellmich G, Koch R et al. Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2005; 89: 211–217

103. V.E.P.P. Lemmens, M.L.G Janssen-Heijnen, G.D.C.W Verheij, S. Houterman, O.J Repelaer von Driel, J.W.W Coebergh. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br. J. Surgery* 2005; 92: 615-623, issue 5
104. Patanaphan V, Salazar OM Colorectal cancer; metastatic patterns and prognosis. *South Med. J.* 1993 Jan; 86 (1): 38-41
105. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ et al. CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer.
106. Khattak MA, Martin HL, Beeke C et al. Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2012 Dec; 11 (4): 247: 54
107. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011 May; 18(5): 1380-8
108. Chew MH, Teo JY, Kabir T, Koh PK, Eu KW, Tang CL. Stage IV colorectal cancers: an analysis of factors predicting outcome and survival in 728 cases. *J Gastrointest Surg.* 2012 Mar;16(3): 603-12.
109. Carriquiry LA, Piñeyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 1999 Jul; 42(7): 921-9.
110. Wang JY, Lu CY, Chu KS et al. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur Surg Res.* 2007; 39(4): 245-50.
111. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM et al. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg.* 2003 Sep; 138(9): 962-6.
112. Mourtzikou A, Stamouli M, Kroupis C et al. Evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA), epidermal growth factor receptor (EGFR), epithelial cell adhesion molecule EpCAM (GA733-2), and carbohydrate antigen. *Clin Lab.* 2012; 58(5-6): 441-8.
113. Xavier Filella, R. Molina, J.J Grau et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in colorectal cancer. *Ann. Surg.* July 1992 Vol 216. No: 1. 55-59

114. Szymendera JJ, Nowacki MP, Kozłowicz-Gudzinska I, et al. Value of serum levels of carcinoembryonic antigen, CEA, and gastrointestinal cancer antigen, GICA or CA 19-9, for preoperative staging and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 895-899.
115. Von Kleist S. The clinical value of the tumor markers CA 19.9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in colorectal carcinomas: a critical comparison. *Int J Biol Markers* 1986; 1:3-8.
116. Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK, Albertsen H. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 165-170.
117. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 722–728.
118. Inoue M, Ohta M, Iuchi K et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul; 78(1): 238-44.
119. López-Gómez M, Cejas P, Merino M, Fernández-Luengas D, Casado E, Feliu J. Management of colorectal cancer patients after resection of liver metastases: can we offer a tailored treatment? *Clin Transl Oncol.* 2012 Sep; 14(9): 641-58.
120. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 1999 Aug; 384(4): 313-27.
121. Christos S. Karapetis, Shirin Khambata-Ford et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N. Engl J. Med* 359;17
122. Bazan V, Agnese V, Corsale S et al. Specific TP53 and/or Ki-ras mutations as independent predictors of clinical outcome in sporadic colorectal adenocarcinomas: results of a 5-year Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM) prospective study. *Ann Oncol* 2005; 16: Supply 4: iv50-iv5.
123. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter “RASCAL” study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 675-84.
124. Bruce J. Giantonio, Paul J et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 2007; 25: 1539–44.

- 125.** László L. Predictive and prognostic factors in the complex treatment of patients with colorectal cancer. *Magy Onkol.* 2010 Dec; 54(4): 383-94.
- 126.** Mevlüde İnanç, Halit Karaca, Veli Berk ve ark. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda K-RAS mutasyonu: Tek Merkez Deneyimi. 11-15 Nisan 2012-Antalya 4. Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi.
- 127.** Hörkkö, T. (2006). Growth and Progression in Colorectal Cancer. Finland: Oulu University Pres; p.18, 20

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Baki EKER ' e ait "Metastatik Kolorektal Kanser Hastalarında Prognosta Etki Eden Faktörler " adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 16.01.2013

İmza:

Başkan Prof. Dr. Dedeoğlu ÖYMAK İmza

Üye Prof. Dr. Fahri BAYRAM İmza

Üye Prof. Dr. Selim GİRİSOY İmza

Üye Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN İmza

Üye Doç. Dr. İsmail Gül KAYNAR İmza