

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
SETUKSİMAB VE BEVASİZUMAB'IN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Retrospektif Çalışma)

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Önay GERÇİK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan AKBULUT**

Ankara, Temmuz 2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Önay Gerçik	Tarih: 14 / 07 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Hakan Akbulut	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Setuksimab ve Bevasizumab'ın Etkinliğinin Değerlendirilmesi(Retrospektif Çalışma)	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız

Basarılar

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Nahide KONUK
İç Hastalıkları ABD Başkanı

Nahide Konuk

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Hakan AKBULUT
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Hakan Akbulut

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Ayşe KARS
Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Ayşe Kars

ÖN SÖZ

Tez çalışmam boyunca her aşamada benden yardım ve desteğini esirgemeyen, tecrübelerinden yararlanırken bana son derece sabır ve hoşgörü ile yaklaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Hakan AKBULUT'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın en başından sonlandırılması aşamasına kadar bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Uz. Dr. Dılşa MIZRAK KAYA ve Uz. Dr. Ali ALKAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince desteğini yanında hissettiğim, deneyim ve bilgilerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Nahide KONUK hocam olmak üzere, birlikte çalıştığım tüm değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan keyif aldığım bütün uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca attığım her adımda beni destekleyen, sonsuz özveri ile yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Önay GERÇİK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLOREKTAL KANSER	3
2.1.1. Kolorektal Kanser ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji ve Kalıtsal Risk Faktörleri	4
2.1.2.1. Diğer Risk Faktörleri	8
2.1.3. Tarama	9
2.1.4. Klinik ve Tanı	10
2.1.5. Evreleme	11
2.1.6. Prognostik Faktörler	13
2.1.7. Tedavi	14
2.1.7.1. Cerrahi Tedavi	14
2.1.7.2. Radyoterapi	15
2.1.7.3. Kemoterapi	16
2.1.7.3.1. Evre II ve Evre III Hastalıkta Adjuvan Kemoterapi	17
2.1.7.3.2. Metastatik Hastalıkta Kemoterapi	18
2.1.7.4. Hedefe Yönelik Tedaviler	20
2.1.7.4.1. Bevasizumab	20
2.1.7.4.2. Setuksimab	23
2.1.7.4.3. Setuksimab/Bevasizumab Karşılaştırması	25
2.1.7.4.5. Ziv-aflibercept	27

2.1.7.4.6. Regorafenib	27
2.1.7.5. Progresif Hastalıkta Tedavi.....	27
2.1.8. İzlem	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. HASTALAR.....	31
3.2. TEDAVİ	32
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	35
4.2. HASTALARA UYGULANAN TEDAVİLER.....	37
4.3. TEDAVİ SONUÇLARI	38
4.3.1. Tedavi yanıtları.....	38
4.3.2. Tedavi sonrası metastazektomi.....	39
4.3.3. Progresyonsuz Sağkalım.....	40
4.3.4. Sağkalım	40
4.3.5. Yan etkiler	45
5. TARTIŞMA.....	46
ÖZET.....	51
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	55
EK.....	71

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. HNPCC Amsterdam II ve Bethesda Kriterleri.....	6
Tablo 2.2. KRK'de önerilen tarama programları	9
Tablo 2.3. Kolorektal kanserde farklı evreleme sistemlerinin karşılaştırılması.....	13
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 4.2. Gruplara göre birinci basamakta MoAb alan hasta sayıları	38
Tablo 4.3. Hastaların MoAb öncesi kullandıkları tedaviler ve tedavi yanıtları	39
Tablo 4.4. Hastaların MoAb ile birlikte kullandıkları tedaviler ve tedavi yanıtları .	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Kolorektal kanserde adenom-karsinom geçiş süreci.....	5
Şekil 2.2.	EGFR yolağı.....	23
Şekil 4.1.	Metastatik kolorektal kanser tanısı ile Haziran 2008 – Haziran 2013 arasında Bevasizumab/ Setuksimab raporu çıkartılan hastalar	36
Şekil 4.2.	Metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak MoAb’a göre hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri.....	40
Şekil 4.3.	Metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak MoAb’a göre hastaların toplam sağkalım eğrileri	40
Şekil 4.4.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavi (KT±MoAb) başlangıcından itibaren hastaların genel sağkalım eğrileri	41
Şekil 4.5.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavide sadece 1 biyolojik ajan kullanan hastaların sağkalım eğrileri	41
Şekil 4.6.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda sadece bevasizumab kullanan hastalarla bevasizumab sonrasında setuksimab kullanan hastaların sağkalım eğrileri	42
Şekil 4.7.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda monoklonal antikor tedavisi öncesi kemoterapi yanıtına göre genel sağkalım eğrileri.....	43
Şekil 4.8.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta kemoterapi ile kombine bevasizumab veya setuksimab alan hastalarda sağkalım eğrileri.....	43
Şekil 4.9.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda MoAb birinci veya daha sonraki basamaklarda alan hastalarda sağkalım eğrileri.	44
Şekil 4.10.	Metastatik kolorektal kanserli hastalarda bevasizumab’ı birinci veya daha sonraki basamaklarda alan hastalarda sağkalım eğrileri	44

KISALTMALAR

AAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AKT	: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
APC	: Adenomatöz polipozis koli
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
B-RAF	: V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRCA 1	: Breast cancer susceptibility gene 1
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DCC	: Deleted in colorectal carcinoma
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
ERK	: Extracellular-signal-regulated kinase
FİHT	: Fekal immunhistokimyasal testler
FLOX	: Oksaliptin, bolus Florourasil, Lökovorin
FOLFİRİ	: İrinotekan, infüzyonel Florourasil, Lökovorin
FOLFOX	: Oksaliptin, infüzyonel Florourasil, Lökovorin
FOLFOXİRİ	: Oksaliptin, İrinotekan, infüzyonel Florourasil, Lökovorin
FUFA	: 5-Florourasil, Folinik asit
GGK	: Gaitada gizli kan

G13D	: Kodon 13 Glisin-to-Aspartat
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolon kanser
IFL	: İrinotekan, bolus Florourasil, Lökovorin
İROX	: İrinotekan, Oksaliplatin infüzyonel tedavisi
JPS	: Juvenil polipozis sendromu
KapeOx	: Kapesitabin, Oksaliplatin infüzyonel tedavisi
K-RAS	: Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog
KRK	: Kolorektal kanser
KT	: Kemoterapi
LV	: Lökovorin
MAC	: Modifiye Astler-Coller
MEK	: Mitogen-activated protein kinase/ Extracellular signal regulated kinase
MMR	: Mismatch Repair
MoAb	: Monoklonal antikor
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
MSI-H	: High Grade MSI
MUTYH	: MutY human homologue
MLH1	: MutL homolog 1, kolon kanseri, polipsiz tip 2 (E. coli)
MSH2	: MutS homolog 2, kolon kanseri, polipsiz tip 1 (E. coli)
NRAS	: Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog
PET/BT	: Pozisyon emisyon tomografisi
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PJS	: Peutz-Jeghers Sendromu

PMS2	: Postmeiotic segregation increased 2
PSK	: Progresyonsuz sağkalım
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog
RFA	: Radyofrekans ablasyon
SEER	: Amerika Birleşik Devletleri, National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results programı
DPC4	: Deleted in pancreatic carcinoma locus 4
STK	: Serin Treonin kinaz
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon
TGFB	: Transforming büyüme faktörü B
TOG	: Türk Onkoloji Grubu
TSK	: Toplam sağkalım
UGT 1A1	: Uridin difosfatglukronil transferaz 1A1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
XELOX	: Kapesitabin, Oksaliplatin
5 FU	: 5- Florourasil

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), gelişmiş ülkelerde tüm kanserler arasında görülme sıklığı olarak ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Birleşik Devletler’de (ABD), 2014 yılında 136.830 kişinin KRK tanısı alacağı, 50.310 hastanın ise hastalık nedeniyle kaybedileceği düşünülmektedir (1). Yüksek insidans ve mortalite oranlarına rağmen, başta gelişmiş tarama sistemleri ile sağlanan erken tanı olanakları sayesinde, hastalığa bağlı mortalite son yıllarda azalma göstermiştir (2). Kolorektal kanserli hastaların %25’i tanı sırasında metastatik iken, en az yarısında ise daha sonra metastatik hastalık gelişmektedir (3). Karaciğer ve akciğer metastazları başlıca ölüm nedenini oluşturmaktadır (4).

Kanser tarama ve tanısındaki gelişmelerin yanı sıra, son yıllarda tümör yanıtı, toplam sağkalım (TSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) üzerine etkili oldukları kanıtlanan ajanlar, tek başına veya diğer kemoterapi rejimleri ile birlikte tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde, kemoterapi rejimlerinin kombine kullanılması ve tedaviye biyolojik ajanların eklenmesi ile, sağkalım oranları ortalama olarak 10 ay’dan 24 ay’a kadar uzamıştır (5). Hedefe yönelik tedavi ajanları arasında yer alan bu biyolojik ajanlar, moleküler düzeyde tümör hücrelerinde diferansiyasyon, proliferasyon ve anjiyogenez sürecindeki yolların daha iyi anlaşılması sayesinde geliştirilmiştir. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda rutin tedavide kullanılan monoklonal antikolar (MoAb) arasında; VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) yolağı üzerine etkili olan bevasizumab ve EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) yolağı üzerinde etkili olan setuksimab ve panitumumab yer alır.

Cerrahi tedavi, günümüzde KRK tedavisindeki tek küratif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (6). Erken evre hastalarda tedavide ilk tercih cerrahi olmakla beraber, sonrasında verilen adjuvan kemoterapi ile, mikrometastatik hastalığın ortadan kaldırılması ve sonrasında oluşabilecek nükslerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Metastatik evrede ise, hastaların çoğunun (%80-90) metastazektomi için uygun olmaması nedeni ile, bu hastalarda kemoterapi ilk tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Hedefe yönelik tedavide kullanılan monoklonal

antikorların, metastatik hastalık dışında, tedavide sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (7,8).

VEGF, tümör anjiyogenezinden sorumlu sitokindir. Bevasizumab, VEGF'e karşı geliştirilen rekombinan insan monoklonal antikordur. Monoterapide kullanılmamakla beraber, ileri evre hastalarda çeşitli kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile hastalık yanıtı ve sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (9-12).

Setuksimab ise, EGFR'e bağlanarak tümör hücresinde apoptozu tetikler. K-RAS (Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog) mutasyonu olan hastalarda etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (13,14). İleri evre hastalarda, tek başına veya diğer kemoterapi rejimleri ile birlikte kullanıldığında, hastalık yanıtı ve sağkalım avantajı sağlamaktadır (15-17).

Bevasizumab ve setuksimab'ın kombine kemoterapiye eklenmesi ile; genellikle sağkalım sürelerinin 24 ay civarına çıktığı klinik çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte, klinik çalışmalarda olduğu gibi sıkı hasta seçim kriterlerinin uygulanmadığı rutin tedavi uygulamalarında, bu ajanların kemoterapiye eklenmesinin benzer sağkalım oranlarını sağlayıp sağlamadığı iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada; hedefe yönelik bu tedavi ajanlarının tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesinin yanı sıra, özellikle K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, bevasizumab ve setuksimab'ın sıralı kullanımının sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER

2.1.1. Kolorektal Kanser ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm kanserler içerisinde görülme sıklığı açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak ise, her iki cinsiyette akciğer, kadınlarda meme, erkeklerde prostat kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (18). ABD'de 2014 yılında 136.830 kişinin KRK tanısı alacağı, 50.310 hastanın ise hastalık nedeniyle kaybedileceği hesaplanmaktadır (1). Bütün bu rakamlara rağmen gelişen tedavi modelleri ve gelişmiş tarama sistemleri ile sağlanan erken tanı olanakları sayesinde hastalığa bağlı mortalite 1990-2007 yılları arasında %35 oranında azalmıştır (2).

Dünyada KRK yaklaşık olarak yüz binde 20 oranında görülmekteyken, Avrupa ülkelerinde 37/100.000; ülkemizde ise 17/100.000 olarak görülmektedir (19). Tüm dünyada insidans oranlarına bakıldığında; Afrika, güney Asya'da daha az oranda görülürken; batı Avrupa, kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda gibi sanayileşmiş toplumlarda daha yüksek oranda izlenmektedir (20,21).

Erkeklerde ortalama görülme yaşı 68 iken, kadınlarda 72'dir. Sağ kolon yerleşimli tümörler kadınlarda ve ileri yaşta daha sık görülürken, distal kolon yerleşimli tümörler erkeklerde ve genç yaş grubunda daha sık görülmektedir (2,22,23). Karaciğer ve akciğer metastazları asıl ölüm nedenini oluşturmaktadır (4). KRK tanısı alan hastaların %50-60'ında zaman içinde başta karaciğer olmak üzere uzak organ metastazı gelişmektedir (24,25). Hastaların %20'sinde ise senkron karaciğer metastazı görülmektedir (26).

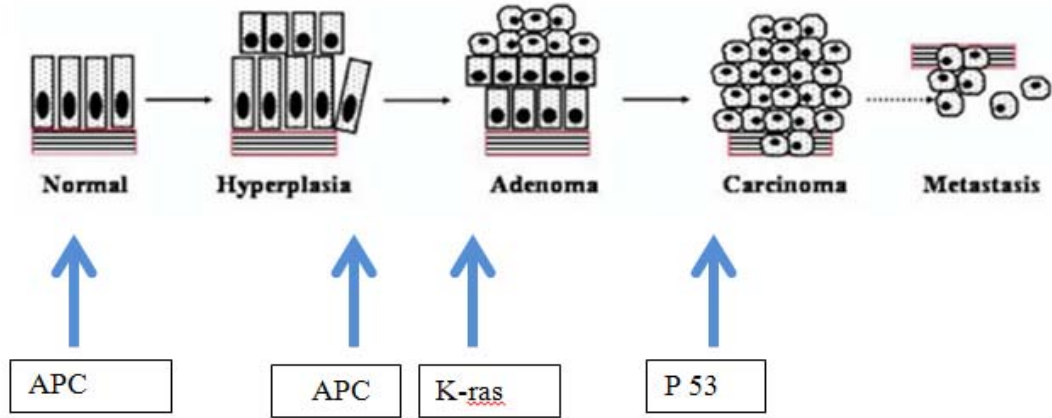
Tüm KRK hastalarında sırasıyla 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları ortalama olarak %80 ve % 60 olarak bildirilmektedir. Erken evre hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %90 iken bu oran; evre III hastalarda %70'e, uzak organ metastazı olan hastalarda ise %10'a kadar gerilemektedir (22,27).

2.1.2. Etyoloji ve Kalıtsal Risk Faktörleri

KRK'lerin büyük çoğunluğu (%98) adenomatöz polip zemininde gelişir. Mukozal yüzeyden barsak lümenine doğru gelişen stromal hücre kitlesi olarak tanımlanan polipler, neoplastik olma özelliklerine göre malign potansiyele sahip adenomatöz polipler ve malignite riski yok kabul edilen hiperplastik, inflamatuvar, lenfoid ve juvenil poliplerden oluşmaktadır (6). Adenomatöz polipler yaşlılarda daha sık görülmektedir. Toplumda yaşam boyu, bireylerin >%50 sinde kolorektal adenomlar görülebilmekte; bunların ise sadece %6'sında kolorektal kanser geliştiği hesaplanmaktadır (28).

Karsinoma gelişmesini belirleyen başlıca faktörler polipin büyüklüğü ve displazi derecesidir. <1.5 cm poliplerde bu risk % 2 iken, >2.5 cm polipler %10 malignite riski taşımaktadır. Adenomatöz polipler sesil veya saplı olabilmektedir. Sesil poliplerde kanserleşme riski daha yüksektir. Histolojik olarak ise villöz, tübülovillöz, tübüler olarak incelendiğinde büyük kısmı sesil olma özelliğine sahip villöz adenomların kanserleşme riski daha yüksektir. Hücresel dönüşüm ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulmasına neden olan genetik lezyonların sonucunda sırasıyla mukozal epitel hiperproliferasyonu, adenom, displazi, karsinoma in situ, invaziv kanser gelişir (6,29).

Kolorektal kanserler genellikle sporadik olarak gelişir. Sporadik KRK'lerin %80-85'i kromozomal instabilite gösteren anöploid tümörlerdir. Başlıca genetik bozukluk barsak epitel hücrelerinin büyümesinde önemli role sahip olan APC (Adenomatöz Polipozis Koli) genindeki mutasyonlardır. Bununla birlikte K-RAS (Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog) protoonkogenindeki işlev kazanma mutasyonları displaziden adenoma geçişe yol açar. p53 tümör baskılayıcı gendeki işlev kaybı mutasyonları ise karsinoma ilerlemeye neden olur.



Şekil 2.1. Kolorektal kanserde adenom-karsinom geçiş süreci

Sporadik KRK'lerin, %15-20'sinde ise genomik mikrosatellit instabilite (MSI) görülür. Bu hastalarda genellikle mismatch repair (MMR) genlerinde ve TGF B (Transforming Growth Factor B) gibi büyüme düzenleyicilerinde mutasyon vardır (6,29). DNA mismatch onarım genlerinin bozukluğu, basit DNA parçalarının tekrarı olan satellitlerin instabilitesine yol açmaktadır. Hücre büyümesinde rol oynayan genlerde bulunan mikrosatellitlerin mutasyonu ise kanser gelişimine neden olmaktadır (30).

Hastaların %25-30'unda aile öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların da % 5'inde kalıtsal mutasyon varlığı saptanabilmektedir. İyi bilinen ailesel KRK sendromları arasında ailesel adenomatöz polipozis (AAP), Lynch Sendromu (Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri-HNPCC), MUTYH ilişkili polipozis ve hamartomatöz polipozis (Juvenil Polipozis, Peutz Jegherz Sendromu) yer alır (31,32).

AAP, KRK'li hastaların %1'inden daha azında görülen nadir bir sendromdur. Otozomal dominant kalıtılan AAP'de 5. Kromozomun uzun kolunda (5q21) bulunan APC (Adenomatöz Polipozis Koli) geninde mutasyon vardır. APC, hücre proliferasyonunu aktive eden b-katenin'i fosforilleyerek apoptozu indükler. Mutasyon sonucu APC inaktif olduğu durumlarda b-katenin onkogeni hücrede birikerek karsinom gelişimine neden olur. APC gen mutasyonu olguların %20-30'unda 'de novo' olarak da oluşabilmektedir (33). Olguların yaklaşık %8'inde ise MYH geni mutasyonu AAP (otozomal resesif AAP) gelişimine neden olmaktadır (34). Otozomal dominant hastalıkta ikinci dekadın başlarında kolonda adenomlar

gelişmeye başlar ve hastada yüzlerce, hatta binlerce polip gelişebilir. Tedavi edilmediği takdirde hastaların hemen tamamında 40 yaş civarında karsinoma gelişir. Kolon dışındaki tutulum şekilleri arasında gastrik polip, duodenal adenom, osteom, retinal pigment epitelinde konjenital hipertrofi, epidermoid kist gelişimi ve diş bozuklukları bulunur (35).

Lynch Sendromu (HNPCC), kalıtsal KRK'lerin en sık görülen tipidir. Tüm KRK'lerin %2-4'ünü oluşturur (36). Lynch tarafından 'Kanser Ailesi Sendromu' olarak tanımlanmıştır. Hastalık otozomal dominant olarak kalıtılır. DNA mismatch onarım genlerindeki (MLH1,MSH2,MSH6 ve PMS2) mutasyon sonucu oluşur. Hastaların %90'ında MLH 1 ve MSH 2 mutasyonları olduğu düşünülmektedir. Hastalarda yaşam boyu KRK görülme riski %50-80 arasındadır (37). MSH 6 mutasyonu taşıyanlarda bu risk MLH 1, MLH2 mutasyonu taşıyanlara göre daha azdır (38). Olgulardaki adenomatöz polipler çoğunlukla kolonun proksimalinde (sağ kolonda, splenik fleksura proksimalinde) yer alır. Hastalar genellikle 40'lı yaşların ortalarında tanı alır. Bu hastalarda kolon dışında en sık; endometrium ve over kanserleri görülür. Günümüzde tanıda Amsterdam ve Bethesda kriterleri kullanılır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. HNPCC Amsterdam II ve Bethesda Kriterleri

Amsterdam II kriterleri	<ol style="list-style-type: none">1- 3 ve daha fazla HNPCC ilişkili kanseri (KRK, endometrium, ince barsak, üreter, renal pelvis) olan akraba2- Bunlardan birisi 1. derece akraba3- Aile fertlerinden en az birinde 50 yaşından önce KRK gelişmesi4- En az 2 nesli etkileyen KRK varlığı5- AAP ekarte edilmesi
Bethesda kriterleri	<ol style="list-style-type: none">1- <50 yaş KRK görülmesi2- Yaştan bağımsız senkron ya da metakron KRK ya da HNPCC ilişkili kanser görülmesi3- < 60 yaş, HNPCC ilişkili karakteristik özellikleri olan KRK görülmesi*4- HNPCC ilişkili tümörü olan en az 1 birinci derece akrabasında KRK görülmesi (birisi <50 yaş tanı almış olacak)5- HNPCC ilişkili tümörü olan en az 2 birinci ya da ikinci derece akrabasında KRK görülmesi (yaştan bağımsız)

* Tümörü infiltrate eden lenfositler, Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, müsinoz/taşlı yüzük hücreli diferensiyasyon, medüller büyüme paterni

Kriterler doğrultusunda klinik olarak HNPCC düşünülen hastalara MMR proteini ekspresyonu varlığını ortaya koymak için immunhistokimyasal analiz veya mirosatellit instabilite (MSI) analizi yapılmaktadır (39). Tanı konulduktan sonra risk

altındaki akrabalara mutasyona yönelik tarama testi yapılmalıdır. Ailesinde HNPCC öyküsü bulunan bireylere 20-25 yaşlarında veya ailede en erken KRK tanı yaşından 10 yıl önce kolonoskopik taramalara başlanması önerilmektedir. MSH 6 mutasyonu saptanan ailelerde 30 yaşından itibaren kolonoskopi kontrollerine başlanabilir (40).

MUTYH geni; oksidatif stres ilişkili DNA hasarı geliştiğinde, DNA onarımında rol oynayan bir genidir. Bi-alelik mutasyonları, otozomal resesif olarak kalıtılan ve klinik olarak AAP 'e benzeyen MUTYH ilişkili KRK gelişmesine neden olur. MUTYH germline mutasyonları polipozis olmaksızın KRK gelişimine neden olabilir (41). Kolonda görülen polipler sıklıkla adenomatöz olma özelliğindedir ve genellikle sağ kolon yerleşimlidir.

Peutz Jegherz Sendromu, çocukluk döneminde başlayan gastrointestinal sistem hamartomatöz polipleri ve sıklıkla peroral yerleşimli olan mukokutanöz hiperpigmentasyon ile karakterizedir. Polipler sıklıkla intestinal yerleşimlidir. Otozomal dominant geçiş gösterir. STK (Serin Treonin Kinaz) 11 gen mutasyonu ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu gen hücre siklusu düzenlenmesinde ve apoptoziste rol oynar (42). Bu hastalarda KRK'in kaynağı adenoma dönüşebilen ve maliynleşebilen hamartomlardır. Hastalarda yaşam boyunca KRK insidansı %50'den fazladır (43). Ekstraintestinal belirtiler arasında over, mide, ince barsak tümörleri, safra kesesi, üreter, burun pasajı polipleri sayılabilir.

Juvenil Polipozis, otozomal dominant kalıtımla geçmektedir. Gastrointestinal sistemde 10 ya da daha fazla hamartomatöz polip olması veya aile öyküsü olan bireyde herhangi sayıda hamartomatöz polip bulunmasıyla karakterizedir. SMAD 4 (DPC4-deleted in pancreatic carcinoma locus 4), PTEN (Fosfataz ve Tensin Homolog) genlerindeki mutasyona bağlı oluşmaktadır. Hastalar genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde tanı alır.

Bir diğer kalıtsal risk faktörü olarak, BRCA1 (Breast cancer susceptibility gene1) mutasyonu taşıyıcılarında KRK riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (44).

Aile öyküsü genetik sendromlar haricinde de risk faktörüdür. Birinci derece bir akrabasında KRK bulunan kişilerin riski normal popülasyona göre 2-3 kat yüksektir.

Eğer birinci derece 2 akrabasında KRK öyküsü varsa bu risk 5-6 kat artar (6). Bu kişilerin 55 yaşın altında olması durumunda risk oranı daha fazla artmaktadır (53).

2.1.2.1. Diğer Risk Faktörleri

KRK, endüstriyel olarak gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemi olmakla beraber insidansı bu ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha yüksektir. Bu da, başta *yaşam tarzı değişiklikleri* ve *beslenme tarzı* olmak üzere çevresel etken farklılıklarının hastalık gelişmesi üzerindeki etkisini göstermektedir. '*Batı tipi*' yani kırmızı etten zengin, dolayısıyla hayvansal yağ oranı yüksek, lif oranı düşük beslenmenin kanser oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (45-48). *Obezitenin ve sigara, ağır alkol tüketiminin* KRK riskini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir(49,50). Özellikle Batı toplumlarında giderek artan sayıda görülen *metabolik sendrom* ile birlikte, bu ülkelerde genç KRK hasta sayısının giderek artan sayıda olması beslenme tarzı değişikliğiyle KRK riskindeki artış ilişkisini güçlü kılmaktadır (48).

Prostat kanseri nedeni ile *radıyoterapi* yapılan hastalarda KRK sıklığında artış görülmüştür (51). Kolesistektomi yapılan hastalarda sağ kolon tümörlerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (52).

Daha önce KRK rezeksiyonu yapılan hastalarda, operasyon sonrası ilk 5 yılda metakron primer kanser gelişimi %1.5-3 arasındadır (53).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde KRK riski, normal popülasyona göre fazladır Kolon epitelinin kronik inflamasyona ve oksidatif strese maruz kalmasının Ülseratif Kolit'li hastalarda karsinogeneze yol açtığına inanılmaktadır. Hastalarda kolitli mukoza dışındaki kolon bölgelerinde de kanser gelişebilmektedir (54). Hastalığın ilk 10 yılından sonra KRK insidansı %2 'ken, 20 yıldan sonra %8'dir (55). Çevresel, genetik ve kazanılmış risk faktörleri kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. KRK, ülseratif kolitli hastaların %10-15'inde mortaliteden sorumludur. Sporadik KRK'ya benzer şekilde kromozomal instabilite ve DNA hipermetilasyonu kolit ilişkili KRK'ya neden olmaktadır. Farklı olarak bu hastalarda displazi veya invaziv kanser gelişmeden de mukozal hücrelerde genetik değişiklikler gelişebildiği gösterilmiştir (56-57).

Crohn hastalığı, KRK ilişkisini gösteren çalışma sayısı daha az olmakla birlikte bu hastalarda KRK gelişme riski yapılan bir meta-analizde 1.6 kat artmış olarak belirtilmektedir (58).

2.1.3. Tarama

KRK, erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalık insidans ve mortalitesinde son yıllarda görülen azalmada tarama programlarının genişletilmesi önemli paya sahiptir (27). Tarama ile kanserin prekürsörü olan adenomların tespiti sağlanmaktadır. Adenomdan kansere ilerleyen sürecin yavaş olması asemptomatik hastalarda erken tanı şansı sağlamaktadır. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, fekal DNA testi, fekal immunhistokimyasal testler (FİHT), sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır.

Kalıtsal KRK sendromları ve daha erken yaşlarda tarama gerektiren inflamatuvar barsak hastalıkları dışında hastaların %75'inde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ileri yaş tek risk faktörü olarak bulunmaktadır (59). Hastaların sadece %7'sinin 50 yaşından önce tanı alması nedeni ile taramaya 50 yaşında başlanması önerilmektedir (60).

Tablo 2.2. KRK'de önerilen tarama programları (61)

- | |
|---|
| >50 yaş;
- Her 10 yılda bir kolonoskopi
- 5 yılda bir sigmoidoskopi
- 5 yılda bir, GGK* testi ve sigmoidoskopi birlikte yapılması
- 5 yılda bir çift kontrastlı kolon grafisi
- Yılda bir kez GGK* veya FİHT
- 5 yılda bir kez BT kolonografi yapılması |
|---|

GGK: gaitada gizli kan; FİHT: fekal immunhistokimyasal test; BT: bilgisayarlı tomografi

* duyarlılığı %50 'den az olan HR(Hemokult 2) gibi duyarlılığı düşük olan Guiac tabanlı GGK testlerinin kullanılması önerilmemektedir.

KRK açısından yüksek riskli olarak kabul edilen hastalarda (adenomatöz polip hikayesi olanlar, küratif KRK lezyon rezeksiyonu yapılmış olan bireyler, birinci derece akrabasında KRK öyküsü olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü

olanlar, HNPCC veya AAP şüphesi olan hastalar ve aile bireyleri) altta yatan duruma göre kolonoskopi tarama planının yapılması önerilmektedir.

Tarama yöntemleri arasında bulunan; fekal immunhistokimyasal testler, insan hemoglobini saptamaya özgü olduğu için gaitada gizli kan testine göre duyarlılığı daha yüksektir. Fekal DNA testlerinde ise KRK ilişkili tüm genetik bozukluklara bakılmadığı için yanlış negatif sonuç verebilir, pahalıdır, 5 yılda bir yapılabilmeyle beraber tarama aralığı net olarak belli değildir (61). Kolonoskopi altın standart tarama yöntemidir. Taramada sigmoidoskopi kullanılarak KRK mortalite oranında %26, insidanda ise %21 azalma olduğu gösterilmiştir (62).

2.1.4. Klinik ve Tanı

Kolorektal kanserli hastalarda klinik tablo tümör lokalizasyonuna göre değişmektedir. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde ülser lezyondan kronik kanama nedeni ile hastalar halsizlik, çarpıntı şikayetleri ile başvurabilmektedir. Bu hastalarda demir eksikliği anemisinin bulgusu olan hipokrom mikrositer anemi tek bulgu olabilmektedir. Hastalarda lezyondan aralıklı kanama olması durumunda gaitada gizli kan testleri negatif sonuç verebilmektedir. Bu durumda erkeklerde ve özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliği anemisi ile karşılaşıldığında kolonoskopi önem kazanmaktadır.

İnen kolon yerleşimli tümörlerde ise hastalar karın ağrısı, barsak alışkanlığında değişiklik, obstrüksiyon ve hatta perforasyona bağlı akut karın tablosu ile başvurabilmektedir. Rektosigmoid yerleşimli tümörlerde hastalar hematokezya, tenesmus şikayetleri ile kliniğe başvurabilmektedir. Fizik muayenede; karında ele gelen kitle, karaciğer metastazına bağlı hepatomegali, peritonitis karsinomatoza gelişen hastalarda ise asit saptanabilmektedir. Öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri sonucunda şüphelenilen hastalarda endoskopik işlemler sonucunda tanı konulmaktadır. Endoskopik işlemler tanıda en çok başvurulan ve en etkin yöntemlerdir (63). Tanı konulduktan sonra hastaların evrelemesinde rutin olarak bilgisayarlı tomografi (BT) vb. görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA), kalın barsak hücrelerinde üretilen bir glikoproteindir. KRK'de erken evrelerdeki hastalarda CEA düzeylerinin prognostik önemi vardır ve bu nedenle tanı konulduktan sonra değerlendirilmelidir. Ancak kalın

barsak tümörlerinin %15'inde CEA düşük normal düzeylerde (< 3 ng/ml; sigara içenlerde <5 ng/ml) kalabilmekte ve inflamatuvar barsak hastalıkları, hepatit, pankreatit, kronik akciğer hastalıkları gibi kronik inflamasyon süreçlerinde de yükselebilmektedir. CEA düzeyleri hastalık tanısında yeterli değildir ve bu amaçla kullanılmamaktadır (63).

2.1.5. Evreleme

1932 'de Dr. Cuthbert Dukes tarafından yapılan ve günümüze kadar yaygın olarak kullanılan Dukes evreleme sisteminde hastalık dört evreye ayrılmıştır (64):

- Dukes A: Kolon duvarının tamamını kapsamayan tümör
- Dukes B: Kolon duvarının tamamını tutmuş tümör, bölgesel lenf nodları tutulmamıştır
- Dukes C: Lenf nodu metastazı yapmış tümör
- Dukes D: Uzak organ metastazı yapmış tümör

Diğer bir evreleme sistemi, Dukes sınıflamasının uyarlanmış bir şekli olan Modifiye Astler-Coller (MAC) evrelemesidir (65). Şu şekilde evreleme yapılmaktadır:

- A : mukozaya sınırlı
- B1 : muskularis propria'yı invaze eden tümör
- B2 : serozayı geçen ancak lenf nodunu tutmayan tümör
- B3 : yakın dokuları invaze eden tümör
- C1 : B1 ve bölgesel nodu metastazı
- C2 : B2 ve bölgesel nodu metastazı
- C3 : B3 ve bölgesel nodu metastazı

Kolorektal kanserde, Amerikan Kanser Birliği 'American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen TNM sistemi günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemidir (61). 2010 yılında güncellenen TNM evreleme sistemi aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2.3):

Primer Tümör Boyutu (T)

Tx : Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok

T0 : Primer tümör gösterilememiş

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 gösterilememiş

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

Rezidü Tümör sınıflaması (R)

Rezeksiyon materyali cerrahi sınırında rezidü tümörü ifade eder:

R0 : Mikroskopik tümör kanıtı olmayan tam cerrahi rezeksiyon

R1 : Mikroskopik olarak pozitif sınırlı tümör ve tam rezeksiyon

R2 : Makroskopik pozitif sınırlı tümör, kısmi cerrahi rezeksiyon

Tablo 2.3. Kolorektal kanserde farklı evreleme sistemlerinin karşılaştırılması

Evre	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4 a	N1/N1 c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4 a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-	-
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	-	-

2.1.6. Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserde prognozu ön görmede en önemli faktör hastalığın evresidir. Bunun dışında preoperatif CEA seviyesinin yüksek olması (>5 ng/ml), histolojik olarak müsinöz tümör olması, pozitif cerrahi sınır varlığı, venöz/lenfatik invazyon varlığı, fokal nöroendokrin adacıkların bulunması kötü prognozun göstergeleridir (66). Klinik olarak ise; asemptomatik safhada tanı konulan hastalarda prognoz daha iyi iken, perforasyon veya obstrüksiyon sonrası tanı konulan hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır.

Moleküler prognostik faktörler, bağımsız olarak prognozu öngörebileceği gibi, yeni tedavilere yanıtı ön görmede yardımcı olabilmektedir. Anöploidi ve DCC (deleted in colorectal carcinoma) geni 18q kromozomunda alel kaybı olan hastalarda, metastatik hastalık riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte tümör dokusunda mikrosatellit instabilite (MSI) tespit edilmesi prognozun daha iyi olacağını işaretidir (67). Histolojik olarak tümörde lenfatik infiltrasyon olması MSI-

H (High Grade MSI) ile ilişkili olması nedeni ile iyi prognostik faktör olarak belirtilmektedir (66).Yapılan çalışmalarda, KRK'li hastaların %10-15'inde bulunan, BRAF (V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutasyonu varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,69). KRK'li hastaların %35-45'inde K-RAS mutasyonu bulunmaktadır. Mutasyonların %90'ı ekzon 2 kodon 12-13'te bulunmaktadır (4). K-RAS mutasyonu olan hastalarda özellikle EGFR üzerinden etkili olan monoklonal antikorların yanıtı iyi olmadığı için, K-RAS mutasyonu bu hastalarda prediktör olarak kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda NRAS (Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog) onkogenindeki mutasyonların da anti-EGFR monoklonal antikor tedavileri (setuksimab/panitumumab) için prediktör olduğu gösterilmiştir (70). Günümüzde setuksimab/panitumumab planlanan hastalarda total RAS (K- ve N-RAS) mutasyonlarının bakılması rutin olarak önerilmektedir. Ayrıca K-RAS kodon 13 glisin-to-aspartat (G13D) mutasyonu olan hastalarda tedavi yanıt oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (4).

2.1.7. Tedavi

Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi seçenekleri bulunmaktadır. Cerrahi, geriye rezidü tümör kalmaması durumunda tek küratif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Metastatik olmayan hastalarda patolojik evrelemeye göre lokal nüks ve metastaz risklerinin yüksek olması durumunda, cerrahi sonrası adjuvan tedavi (kemoterapi/radyoterapi) verilmektedir. Metastatik hastalıkta ise medikal tedavi ile birlikte primer tümör rezeksiyonu, metastazektomi, metastaza yönelik radyofrekans ablasyonu (RFA) veya transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) -karaciğer metastazlarında- sağkalımı arttırmak amacı ile yapılmaktadır.

2.1.7.1. Cerrahi Tedavi

Evreleme yapıldıktan sonra metastatik olmayan hastalarda ilk tercih edilecek tedavi seçeneğidir. Kolorektal kanser tedavisinde, tümörün yerleşimi ve büyüklüğüne göre cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Temel amaç etkilenen barsak segmenti ve lenfatik drenajının tamamen çıkartılmasıdır (71).Cerrahi sırasında uygun patolojik evrelemenin yapılabilmesi için en az 12 lenf nodu çıkartılmalıdır (72).

Kolon kanserinde lezyonun yerleşimine göre çıkan kolon, çekum yerleşimli tümörlerde sağ hemikolektomi, inen kolon tümörlerinde sol hemikolektomi yapılır.

Transvers kolon tümörlerinde lezyonun sağ/sol yakınlığına göre genişletilmiş hemikolektomi yapılırken, sigmoid kolon tümörlerinde sigmoidektomi yeterli olabilmektedir. Açık cerrahiye göre daha erken iyileşme olanağı sağlaması nedeni ile günümüzde laparoskopik cerrahi de tercih edilen yöntemlerden biridir. Her iki cerrahi tekniğini karşılaştıran çalışmalarda hastalısız sağkalım, toplam sağkalım ve lokal rekürrens açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (73,74).

Rektal yerleşimli tümörlerde, T1 hastalıkta ve lenf nodu tutulumu yoksa; iyi-orta diferansiye karsinom olması, tümör boyutunun < 3 cm olması, vasküler-perinöral invazyon olmaması, rektal lümenin 1/3 'ünden daha az yer işgal etmesi durumunda lokal eksizyon yapılabilmektedir(75,76). Lokal eksizyon yöntemleri arasında; anal kanal 8. cm'e kadar olan tümörlere uygulanabilen transanal rezeksiyon ve anal kanal 20. cm'e kadar yerleşen tümörlere uygulanabilen transanal endoskopik mikrocerrahi seçenekleri bulunmaktadır. Özellikle rektum orta kısmında yerleşen tümörlerde endopelvik fasyanın visseral tabakasını içeren tüm mezorektal dokunun eksizyonuna dayanan total mezorektal eksizyon yapılmaktadır. Tümör dokusunun 3-4 cm uzağındaki alanda mezorektumda tümör hücreleri görülmesi sonrasında uygulanmaya başlanmıştır. Tümörden en az 5 cm uzaklıktaki alanın rezeksiyonu rekürrensleri azaltmak amacıyla önerilmektedir (77).

KRK'li hastalarda hastalık rekürrensini en sık görüldüğü bölgeler karaciğer ve akciğerlerdir. Kolon ve proksimal rektum kanserlerinde karaciğer metastazları daha sık izlenirken rektum distalinde yerleşen tümörlerde akciğer metastazları ve karaciğer metastazları benzer oranlardadır. Yapılan otopsi incelemelerinde hastaların üçte birinde tek başına karaciğer metastazı görülmüştür (78). Metastazektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları, yapılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (79,80). Bununla birlikte hastaların %75'inde metastazektomi sonrası karaciğerde nüks görülmektedir (81). Metastazektomi öncesinde ve sonrasında uygulanan kemoterapi ile sağkalım tek başına cerrahi uygulanan hastalara göre daha fazladır (82).

2.1.7.2. Radyoterapi

Rektum kanserinde lokal tekrarlama riski kolon kanserine göre daha fazladır ve lokal tekrarlayan rektum kanserinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (83). Cerrahi tedavinin yanı sıra, preoperatif veya postoperatif kemoradyoterapi

seçeneği bu nedenle rektum kanserinde önem taşımaktadır. Kemoradyoterapinin cerrahiye eklenmesindeki amaç; lokal nüksü azaltmak, lokal ileri tümörleri küçülterek cerrahiye uygun hale getirmek ve aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmaktır.

Evre II-III rektum kanserinde adjuvan kemoradyoterapi ile lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağlandığı görülmüştür (84). Postoperatif dönemde radyoterapiye 5 FU eklenmesinin, tek başına radyoterapiye göre daha etkin olduğu saptanmıştır (85). Preoperatif radyoterapi ile, sadece cerrahi olan hastalara göre sağkalım avantajı sağlandığı görülmüştür (86,87). Daha sonra yapılan, preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, preoperatif kemoradyoterapinin lokal kontrolü sağlamada daha üstün olduğu ve daha düşük toksisite oranları sağladığı görülmüştür (88).

Son dönemde preoperatif kemoradyoterapi uygulamaları, sfinkter koruyucu cerrahi şansını artırması nedeni ile tercih edilebilmektedir (89).

2.1.7.3. Kemoterapi

KRK'de; tek başına oral floropirimidinler (kapesitabin, tegafur/urasil) veya intravenöz yolla kullanılan floropirimidinler (5-florourasil), kombinasyon tedavilerinde bunların yanı sıra kapesitabin (oral floropirimidin), oksaliplatin, irinotekan kullanılmaktadır. Timidilat sentaz enzimini etkileyen 5-florourasil (5FU) ilk kullanılan ajandır. Lökovorin (LV) ise, 5FU'nun hedefe bağlanmasını kolaylaştıran bir modülatör olarak etki göstermektedir. İrinotekan topoizomerez inhibitörü iken, oksaliplatin büyük DNA eklentileri oluşturarak hücre apoptozunu harekete geçirir. Son yıllarda; hedefe yönelik tedavi modalitelerinin gelişmesi ile moleküler ajanlar metastatik hastalarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Metastatik hastalarda kullanılan monoklonal antikolar; bevasizumab, setuksimab, panitumumab, ziv-aflibercept ve regorafenib'dir.

Kolon kanserinde cerrahi sonrası, adjuvan tedavi verilmesine hastalık evresine göre karar verilir. Evre I kolon kanserinde adjuvan tedavi ihtiyacı yoktur.

2.1.7.3.1. Evre II ve Evre III Hastalıkta Adjuvan Kemoterapi

Evre II hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında; adjuvan tedavi verilen ve verilmeyen iki ayrı hasta grubundaki 5 yıllık toplam sağkalım oranları açısından anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir (90,91). Başka bir çalışmada adjuvan tedavi verilen grupta 2 yıllık rekürrens oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (92). 1988-2010 arasında yapılan 12 randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir meta-analizde evre II hastalarda adjuvan kemoterapinin, cerrahi sonrası adjuvan tedavi almayan hastalara göre 5 yıllık toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından üstün olduğu gösterilmiştir (93).

Evre II hastalarda genel kabul gören öneri; tek ajan olarak adjuvan 5FU+folinik asit veya kapesitabin verilebileceği veya kemoterapi verilmeden izlenmesi yönündedir (94).

Oksaliptatin bazlı FOLFOX (oksaliptatin, infüzyonel florourasil, lökovorin) rejimi yüksek risk faktörü olmadığı sürece, evre II hastalarda tercih edilen adjuvan tedavi seçeneği değildir (95). Evre II hastalarda yüksek risk faktörü olarak kabul edilen T4 tümör varlığında (evre IIB, IIC hastalık), histopatolojik olarak az diferansiye tümörlerde, lenfovasküler invazyon olanlarda, tümöre bağlı kolon perforasyonu veya obstrüksiyon nedeni ile cerrahi yapılan hastalarda, yetersiz lenf nodu rezeksiyonu yapılması durumunda(<12 lenf nodu rezeksiyonu), cerrahi sınır pozitif olması durumunda; 5FU/LV, kapesitabin/oksaliptatin, FOLFOX, FLOX (oksaliptatin, bolus florourasil, lökovorin) rejimleri önerilmektedir (96). Evre II hastalarda mikrosatellit instabilite (MSI) incelemesi adjuvan tedavi başlamadan önce yapılabilir. MSI saptanan hastalarda 5FU içeren kemoterapi rejimlerine yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir (97). Bununla birlikte MSI-H tümörler, evre II hastalarda daha yüksek oranda görülürken metastatik hastalarda daha düşük oranda bulunmuştur. MSI-H olan tümörlerin daha az metastaz yapma eğiliminde olduğu ve bu tümörlerde sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür (97,98).

Evre III hastalarda, 6 ay süre ile 5FU/ LV içeren adjuvan kemoterapi kullanılması ile rekürrens riskinin azaldığı görülmüştür (99,100). Evre II-III hastalarla yapılan MOSAIC çalışmasında 5FU/LV ve FOLFOX adjuvan tedavide karşılaştırılmış ve evre III hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım 5FU/LV kolunda

%58.8 iken; FOLFOX kolunda %66.4 (p=0.005) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 6 yıllık takip sonucunda genel sağkalım oranları FOLFOX kolunda daha fazla bulunmuştur (%72.9-%68.7; p=0.023) (101). Bir başka çalışmada evre III hastalarda adjuvan tedavide, tek başına oral kapesitabin veya bolus 5FU/LV verilerek 6.9 yıllık izlem sonrasında toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (102). Yine evre III hastalarda adjuvan tedavide, oral kapesitabin oksaliplatinle kombine olarak verildiğinde 3 yıllık hastaliksız sağkalım açısından 5FU/LV ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (%66.5-%70.9), (103). Bugün için evre III hastalarda adjuvan tedavide FOLFOX rejimi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Urasil/Tegafur, oral floropirimidin türevidir. 5FU'nun ön ilacı olan Tegafur ve dihidropirimidin dehidrogenaz inhibitörü olan Urasil'in 4/1 oranında kombinasyonunu içerir. Urasil'in eklenmesiyle, 5FU'nun yıkılması yarışmalı olarak inhibe olur ve plazma 5FU düzeyi artar (104). 1561 evre II ve III kolon kanserli hastaya 5FU/LV ve oral Urasil Tegafur/LV kombinasyonları verilerek yapılan randomize NSABP C06 çalışmasında, 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım her iki kolda benzer olarak bulunmuştur (105). Doz sınırlayıcı toksisitesi diyare, miyelosupresyon ve el-ayak sendromudur.

2.1.7.3.2. Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Kolorektal kanserli hastaların en az yarısında metastatik hastalık gelişmekte; %25'i ise tanı sırasında metastatik evrede olmaktadır (3). Bu hastaların çoğunun (%80-90) başlangıçta metastazektomi için uygun olmaması nedeni ile kemoterapi ilk tedavi seçeneğini oluşturabilmektedir.

Metastatik hastalık tedavisinde; 5FU/LV, kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, panitumumab, ziv-aflibercept, regorafenib gibi ilaçlar tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Kombine tedavide; FOLFOX, FOLFİRİ (irinotekan, infüzyonel florourasil, lökovorin), KapeOx (kapesitabin, oksaliplatin), FOLFOXİRİ (oksalipatin, irinotekan, infüzyonel florourasil, lökovorin) sık kullanılan rejimlerdir.

FOLFOX, 5FU/LV kemoterapileri metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide kullanılmaktadır (106). Metastatik hastalıkta ilk olarak palyatif tedaviye

sağladığı üstünlüğün gösterilmesi üzerine kullanılmaya başlanan 5FU/LV tedavisine göre; FOLFOX rejiminin PSK'daki üstünlüğü gösterilmiştir (9-6.2 ay; p=0.003) (107). 364 metastatik hastanın incelendiği faz III EORTC çalışmasında metastazektomi öncesinde ve sonrasında 6 kür FOLFOX verilerek hastalarda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım (PSK) oranlarının sadece metastazektomi uygulanan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (mutlak fark %8.1 p=0.041) (108). Aynı çalışmanın uzun dönem takiplerinde ise her iki grupta toplam sağkalım (TSK) açısından farklılık saptanmamıştır (109). Oksaliplatin'in nörotoksitesisi nedeni ile kombine tedavi rejimlerinde ara verilmesinin sağkalım üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan OPTIMOX 1 çalışmasında toplam sağkalım açısından oksaliplatin'e ara verilip devam edilen hastalarla, kesilmeden devam edilen hastalar arasında TSK açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (110). OPTIMOX II çalışmasında, bir grup hastada FOLFOX 6 kür verildikten sonra tek başına 5FU/LV infüzyonu ile devam edilirken diğer grupta FOLFOX 6 kür verildikten sonra kemoterapi kesilmiştir. Sonuç olarak 2 grup arasında toplam sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir (23.8-19.5 ay; p=0.42). Bununla birlikte hastalıksız sağkalım oranları 5FU/LV idame tedavisi alan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (13.1-9.2 ay; p=0.046) (111).

Kapesitabin, oral floropirimidin türevidir. İntestinal duvardan emildikten sonra ardışık üç enzimatik reaksiyon ile 5FU'ya dönüşür. Son basamaktaki enzim timidin fosforilaz'dır ve tümör hücrelerinde belirgin olarak daha yüksek seviyede bulunmaktadır. Bolus 5FU/LV tedavisi ile karşılaştırıldığında metastatik hastalarda birinci basamak tedavide benzer etkisinin olduğu görülmüştür (112). KapeOx kombine tedavisinin metastatik hastalıkta birinci basamakta; TSK, PSK, yanıt oranlarının FOLFOX rejimine benzer olduğu gösterilmiştir (113-115). Toplam 3603 hastanın yer aldığı, 7 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde tam remisyon, parsiyel remisyon ve yanıt oranlarının FOLFOX ve KapeOx alan hastalarda benzer olduğu görülmüştür (112).

Metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFOX, FOLFİRİ rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda PSK, TSK, yanıt oranı açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (116). İrinotekan karaciğerde uridin difosfatglukronil transferaz 1A1 (UGT1A1) tarafından inaktif hale getirilmektedir. Enzim kodlayan

gendeki polimorfizmler sonucunda ilacın metabolizasyonu azalmakta ve toksisite riski artmaktadır. Şüphelenilen hastalarda enzim düzeyine bakılabilmekte, genetik inceleme yapılabilmektedir. UGT 1A1 28 homozigot hastalarda düşürülmüş dozlarda kullanılması önerilmektedir (117,118).

5FU/LV ve oral kapesitabin tedavileri; FOLFİRİ, FOLFOX gibi agresif kombinasyonların kullanılmadığı hastalarda birinci basamak tedavi olarak tercih edilebilmektedir. Bu hasta grubunda 5FU/LV ve oral kapesitabin karşılaştırıldığında PSK, TSK açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (119).

Metastazektomi yapılamayan hastalarda başlangıç tedavisinde FOLFİRİ, FOLFOXİRİ kombinasyonlarını karşılaştıran çalışmada; PSK ve TSK, FOLFOXİRİ ve FOLFİRİ alan gruplarda sırasıyla 9.8-6.9 ay ($p=0.0006$) ve 22.6-16.7 ay ($p=0.032$) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte grade 2-3 nörotoksisite ve grade 3-4 nötropeni oranları FOLFOXİRİ kolunda daha fazla görülmüştür (120). İki rejimi karşılaştıran Helenik Onkoloji Grubu'nun bir çalışmasında ise; TSK ($p=0.337$), PSK ($p=0.17$) ve yanıt oranları ($p=0.168$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır (121).

2.1.7.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

2.1.7.4.1. Bevasizumab

Kanser hücrelerinde, Vasküler Epitelyal Büyüme Faktörü A'nın (VEGF A), reseptörüne (VEGFR) bağlanmasıyla anjiogenez uyarılmaktadır. Bevasizumab, tümör anjiogenezinde önemli rol oynayan VEGF A'ya bağlanarak, anjiogenezi engelleyen rekombinan insan monoklonal antikorudur. Evre II-III hastalarda diğer kemoterapilerle birlikte adjuvan tedavide kullanıldığında sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (7,8).

Metastatik hastalarda ise, birinci ve ikinci basamakta diğer kemoterapilerle birlikte kullanıldığında sağkalım avantajı sağlamaktadır (9,122). Metastazektomi için uygun olmayan hastalarda, birinci basamak tedavide 5FU/LV tedavisine bevasizumab eklenmesi ile TSK'nın arttığı gösterilmiştir (11). Bevasizumab'ın 5FU/LV'e eklenmesi ile TSK'a etkilerini araştıran 3 çalışmanın analizinde medyan sağkalımın bevasizumab alanlarda 3.3 ay (17.9- 14.6 ay; $p=0.008$) uzadığı görülmüştür (123).

Metastatik hastalıkta birinci basamakta oksaliplatin içeren rejimlere (FOLFOX, KapeOx) bevasizumab eklenmesiyle PSK; bevasizumab alanlarda 9.4 ay iken, almayanlarda 8 ay ($p=0.023$) olarak bulunmuştur (12). 2002-2007 yılları arasında Surveillance Epidemiology End Results (SEER)-Medicare veri tabanındaki 2560 evre 4 KRK'li hastayla yapılan çalışmada bevasizumab'ın birinci basamak tedavide TSK'a katkısı incelenmiştir. Oksaliplatin veya irinotekan içeren rejimlere bevasizumab eklenmesiyle TSK'ın arttığı, buna ek olarak irinotekan ile birlikte kullananlarda TSK'a olan katkısının daha fazla olduğu görülmüştür (124). Bu çalışmanın alt grup analizlerine bakıldığında irinotekanlı rejimlerle elde edilen avantajın IFL (irinotekan, bolus 5 FU, lökovorin) şemasının kullanıldığı erken dönemlerden kaynaklandığı görülmektedir. Birinci basamak tedavide infüzyonel florourasil ile irinotekan veya oksaliplatin kombinasyonlarına bevasizumab eklenmesinin sağkalıma anlamlı katkısı konusunda bugün için net bir şey söylemek zordur.

Birinci basamak kemoterapide bevasizumab kullanan hastalarda, kemoterapi rejimi değişikliğine gidildiğinde bevasizumab ile idame tedavisinin, PSK ve TSK avantajı sağladığı görülmüştür. İdame tedavi verilmeyen hastalarda PSK 8 ay iken, bevasizumab tedavisine devam edilenlerde 13 ay olarak bulunmuştur ($p<0.0001$) (125). Benzer şekilde ML18147 çalışmasında, oksaliplatin içeren rejimler sonrası hastalık progresyonu görülen metastatik kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi ile birlikte bevasizumab kullanılması ile PSK'da 1.6 ay (5.7-4.1 ay) ve TSK 'da 1.4 ay (11.2-9.8 ay) avantaj sağlandığı görülmüştür (126). Türk Onkoloji Grubu'nun (TOG) yaptığı bir faz III randomize çalışmada da bevasizumab, kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonu ile 6 kür tedavi sonrası kapesitabin ve bevasizumab ile tedaviye devam edilmesinin, başlangıç tedavi şeması ile devam edilmesi ile benzer sonuç verdiği bulunmuştur (127).

Tek başına kemoterapi alan hastalarla karşılaştırıldığında, tedaviye bevasizumab'ın eklenmesi ile hastalarda ölümcül seyreden, beklenmeyen olay sayısında artış olduğu görülmüştür (128). Özellikle 65 yaş üzerindeki hastalarda inme riskini arttırabilmektedir. Nadir olarak gastrointestinal perforasyona ve nekrotizan fasiite neden olabilmektedir. Bevasizumab kullanımı, hipertansiyon riskinde 3 kat artış, gastrointestinal hemoraji/perforasyon riskinde 2 kat artışa yol açtığı bulunmuştur (129). Bevasizumab'la ilgili dikkat edilmesi gereken bir diğer yan etki

yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmasıdır.1132 metastatik kolorektal kanserli hastayla yapılan bir çalışmada; tedavi sürecinde majör cerrahi yapılması durumunda, bevasizumab alanlarda tek başına kemoterapi alanlara göre yara iyileşmesine bağlı komplikasyonların daha fazla olduğu görülmüştür (%13 - %34; p=0.28). Bununla birlikte bevasizumab ve majör cerrahi arasında en az 6 hafta beklenen hastalarda yara iyileşmesine bağlı komplikasyon oranı %1.3 olarak izlenmiştir (130). Major cerrahi planlanan hastalarda bu nedenle bevasizumab'ın cerrahiden en az 6 hafta önce kesilmesi önerilmektedir (94).

EGFR'ye etki eden monoklonal antikör tedavileri (panitumumab, setuksimab) ile, VEGF üzerinde etkili bevasizumab'ın birlikte kullanımı önerilmemektedir. Panitumumab, bevasizumab ve oksaliptin-irinotekan içeren rejimler birlikte kullanıldığında, PSK'nın bevasizumab'la kombine kemoterapi alan hastalara göre azaldığı görülmüştür (11.4 – 10 ay). Buna ek olarak toksisite oranları, iki biyolojik ajanı birlikte alanlarda daha fazladır (131). Benzer şekilde kemoterapiyle birlikte bevasizumab kullanan hastalar ve bevasizumab+setuksimab+kemoterapi birlikte kullanan hastalarda PSK ve toksisite incelendiğinde; biyolojik ajan olarak sadece bevasizumab alanlarda PSK'nın daha iyi olduğu (10.7- 9.4 ay; p=0.01) görülmüştür. Grade 3-4 toksisite oranları her iki biyolojik ajanı birlikte alanlarda daha fazla oranda bulunmuştur (132).

Bevasizumab'ın ikinci basamak tedavide sağkalımı uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) çalışmasında (E3200) ikinci basamakta FOLFOX başlanan metastatik hastalarda tedaviye bevasizumab eklenmesi ile toplam sağkalımda anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür (12.9-10.8 ay; p=0.0011), (133).

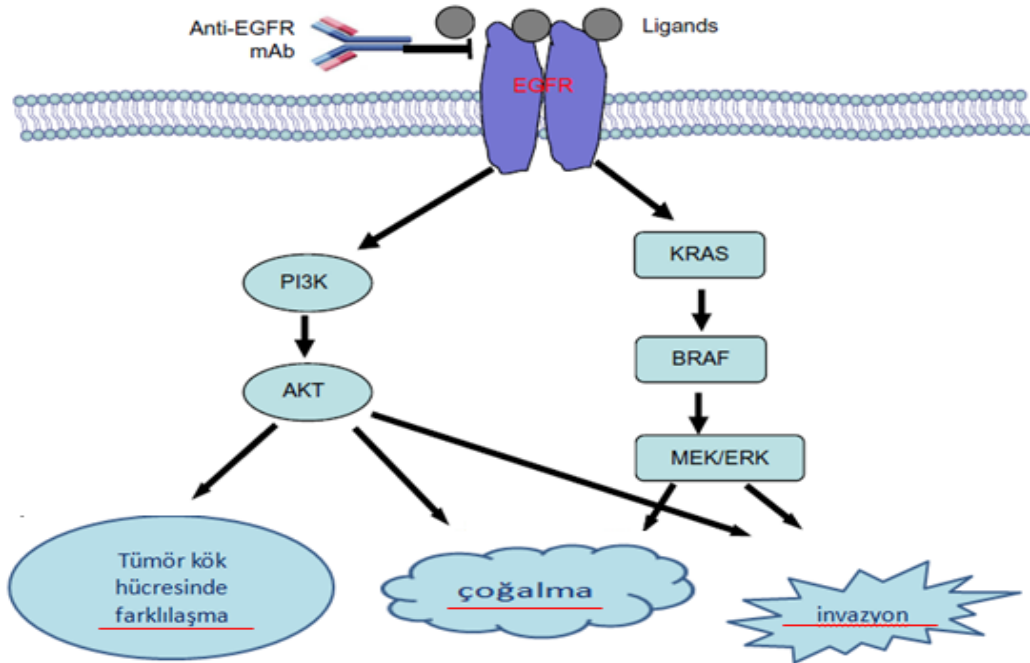
Bevasizumab'ın ikinci basamaktan sonraki aşamalarda kullanıldığında da etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Daha önce oksaliptin içeren rejimler sonrasında hastalık progresyonu gelişen metastatik hastalarda FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab kullanılan 55 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastalarda objektif yanıt oranı %31, medyan PSK 6 ay, TSK ise 17 ay olarak görülmüştür (134). EMBASE ve PUBMED veri tabanları kullanılarak 435 hastanın dahil edildiği, metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide oksaliptin içeren rejimler sonrası

hastalık progresyonu izlenen hastalarda, ikinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab kullanılarak objektif yanıt, PSK ve TSK değerlendirilmesi yapılmıştır. Sonuç olarak objektif yanıt alınan hastalar tüm hastaların %26'sı iken, PSK ve TSK sırası ile 8.3 ve 17.2 ay olarak bulunmuştur (135).

Evre 4 hastaların (46 hasta) dahil edildiği bir çalışmada, üçüncü basamak (8 hasta,%17) ve dördüncü basamak (38 hasta,%83) tedavide FOLFİRİ/FOLFOX ile birlikte bevasizumab kullanılması ile hastalarda PSK 8.9 ay, TSK 13.8 ay olarak bildirilmiştir (136).

2.1.7.4.2. Setuksimab

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü'nün (EGFR) ekstraselüler parçasına bağlanan, kimerik (insan/fare),Ig G yapısında monoklonal antikordur (MoAb). EGFR'e bağlanarak hücrede birçok proapoptotik yolağı harekete geçirir. EGFR yolağının ligand ile uyarılması AKT (PI3K-v-akt murine thymoma viral oncogene homolog) ve MEK/ERK (mitogen-activated protein kinase/Extracellular signal regulated kinase) aktivasyonu, kanser hücresinin çoğalması ve çevre dokulara invazyonu ile sonuçlanmaktadır (137).



Şekil 2.2. EGFR yolağı

Kolorektal kanserli hastalarda tümörlerin hücre yüzeyinde EGFR bulunması ile setuksimab yanıtı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle EGFR'nin rutin immunhistokimyasal analizi bu hastalarda önerilmemektedir (138).

K-RAS, Kirsten rat sarkoma virüs-2 onkogeninin insanlardaki homologudur. Yapılan çok sayıda çalışmada, K-RAS geninde mutasyon olanlarda setuksimab yanıtı olmadığı ve kolorektal tümörlerin yaklaşık %40'ında K-RAS mutasyonu olduğu gösterilmiştir (13,14,139). Bununla birlikte son dönem çalışmalarda, K-RAS mutasyonunun bulunduğu kodondaki farklılıkların setuksimab tedavisine yanıtı etkileyebileceği gösterilmiştir. Ekzon 2 kodon 12 'de yerleşen mutasyonlar setuksimab tedavisine yanıtı gösterirken, 13. kodonda mutasyon olan hastaların setuksimab tedavisinden fayda görebileceği gösterilmiştir (140). Metastatik hastalarda K-RAS mutasyonu, primer tümör veya metastaz dokusundan bakılabilmektedir. Bununla birlikte Nöroblastoma RAS (NRAS) ve BRAF mutasyonu olan hastalarda da, setuksimab'ın etkisinin olmadığı gösterilmiştir (70,141).

Setuksimab'ın kombine kemoterapiye eklendiğinde evre I-II-III hastalıkta adjuvan tedavide tek başına kemoterapiye bir üstünlüğü gösterilememiştir (142-144).

Metastatik KRK'da ise tek başına veya diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte kullanımında antitümöral etki gösterdiği görülmüştür (15,16). Metastatik hastalarda birinci basamakta FOLFİRİ kullanan hastalarda, tedaviye setuksimab eklenmesi ile PSK'a olan katkısı CRYSTAL çalışmasında araştırılmıştır. Sonuç olarak, K-RAS ekzon 2 mutasyonu olmayan hastalarda tedaviye setuksimab eklenmesinin PSK'a katkı sağladığı görülmüştür (17,145). Bununla birlikte metastatik hastalarda birinci basamak tedavide, oksaliplatin içeren rejimlere setuksimab'ın eklenmesinin faydalı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. COIN çalışmasında, K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda FOLFOX alan grupta TSK 17.9 ay iken; FOLFOX ile birlikte setuksimab alan grupta TSK 17 ay ($p=0.67$); PSK ise her 2 grupta 8.6 ay olarak bulunmuştur (146). Bir diğer çalışma NORDIC-VII çalışmasında benzer şekilde oksaliplatin, 5FU kombine tedavisi (bolus veya aralıklı olarak 2 grup halinde) alan hastalarda birinci basamak tedavide setuksimab eklenmesi ile PSK açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (147). Tedavi ile progresyon izlenen

metastatik hastalarda, tek başına veya irinotekan'la birlikte setuksimab kullanımının TSK ve PSK 'a katkı sağladığı gösterilmiştir (148,149).

Günümüzde K-RAS mutasyonu olmayan (K-RAS wild) metastatik kolorektal kanserli hastalarda kombine kemoterapiye setuksimab eklenmesi birinci basmakta önerilen tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Tamamen insan proteini yapısında olan bir başka EGFR monoklonal antikoru, panitumumab da setuksimaba benzer etkinlikte olup metastatik kolorektal kanserde aynı endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Setuksimab tedavisi alan hastalarda infüzyon sırasında anafilaksi, allerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bunun dışında ilacın yan etkisi olarak cilt döküntüleri, diare gelişebilmektedir.

Setuksimab dozlarının karşılaştırıldığı EVEREST çalışmasında; ilk hafta 400 mg/m², sonrasında 250 mg/m²/hafta dozunda setuksimab verilen hastalarla, 500 mg/m² /hafta daha yüksek dozda setuksimab verilen hastalarda yanıt oranları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yüksek dozda tedavi alan hastalarda > grade 1 cilt döküntüleri daha fazla görülmekle birlikte hastalarda yanıt oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür (%30-%16). Bununla birlikte toplam sağkalıma katkı sağlamadığı görülmüştür (150).

2.1.7.4.3. Setuksimab/Bevasizumab Karşılaştırması

RAS mutasyonu olmayan hastalarda bevasizumab ya da setuksimab'dan hangisinin tercih edileceğine dair literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Randomize kontrollü çok merkezli FIRE 3 çalışmasında; metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte setuksimab/bevasizumab verilerek PSK incelenmiştir. Aynı zamanda hastaların RAS (K-RAS/NRAS) mutasyon durumlarına göre PSK karşılaştırması yapılmıştır. Sonuç olarak; RAS mutasyonu olan hastalarda bevasizumab alanlarda PSK oranları daha uzun bulunurken (6.1; 12.2 ay, p=0.004); RAS mutasyonu olmayanlarda PSK açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (10.4-10.3 ay; p=0.54). İlginç olarak bu çalışmada setuksimab alan hastalarda TSK'ın istatistiksel olarak anlamlı daha uzun olduğu görülmüştür (28.8 - 25 ay, HR 0.77, p=0.0164) (151).

Bununla birlikte yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada (Yang ve ark. 2014), birinci basamak metastatik hastalık tedavisinde bevasizumab alan hastalar ile setuksimab alan hastaların objektif yanıt, PSK ve TSK değerlendirmeleri yapılmıştır. Setuksimab alanlarda PSK 12.4 ay iken, bevasizumab alanlarda 8.7 ay olarak görülmüştür (p=0.05). 158 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, setuksimab alan ve ölçülebilir tümörü olan hastalarda (periton metastazı olan veya senkron metastatik hastalık nedeni ile metastazektomi yapılmayan hastalarda) PSK süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Setuksimab kolunda objektif yanıt oranı %66 iken bevasizumab alanlarda %47.2 (p=0.037); bevasizumab kolunda TSK 30.5 ay iken, setuksimab kolunda 37.8 ay olarak bulunmuştur (p= 0.448)(152). Çok yakın zamanda sonuçları açıklanan CALGB 80405 çalışmasında RAS mutasyonu olmayan metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamak tedavide setuksimab veya bevasizumab eklenmesi arasında etkinlik açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (153). Bugün için RAS mutasyonu olmayan hastalarda kombine kemoterapiye hangi monoklonal antikorun eklenmesi gerektiği sorusunun cevabı net değildir.

2.1.7.4.4. Panitumumab

Panitumumab, EGFR'e bağlanarak bu yolak üzerinden etkili olan insan proteini yapısında bir monoklonal antikordur. Setuksimab'a benzer şekilde infüzyon reaksiyonlarına, cilt döküntülerine ve venöz tromboembolik olay riskinde artışa neden olmaktadır (154).

K-RAS ve NRAS mutasyonu olanlarda etkili olmadığı gösterildiği için, bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir (68,155,156).

Metastatik hastalıkta birinci basamakta tek başına FOLFOX 4 alan hastalarda, FOLFOX 4 ile birlikte panitumumab verilmesi ile K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda TSK'ın uzadığı görülmüştür (26 – 20.2 ay; p=0.04)(68).

Kemoterapiye refrakter metastatik hastalarda, tek başına panitumumab tedavisi ile destek tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında; K-RAS wild hastalarda PSK süresi panitumumab alan hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (138).

Metastatik hastalıkta ikinci basamak tedavide, tek başına FOLFİRİ ile FOLFİRİ ve panitumumab alan hastalar karşılaştırıldığında; tedaviye panitumumab eklenen hastalarda PSK'nın daha uzun olduğu (5.9-3.9 ay, p=0.004) görülmüştür.

Bununla birlikte TSK'nın, panitumumab eklenenlerde daha uzun olduğu görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14.5-12.5 ay, p=0.12)(157).

Setuksimab ve panitumumab, bu konuda yeterli çalışma olmaması nedeni ile, tedavi sürecinde birlikte veya sırayla kullanılmamaktadır.

2.1.7.4.5. Ziv-aflibercept

VEGF A,B ve PIGF (plasental büyüme faktörü)'ne bağlanarak endojen reseptörlerine bağlanmasını engelleyen rekombinan füzyon proteindir. Daha önce oksaliplatin içeren rejimler sonrasında hastalık progresyonu izlenen metastatik hastalarda, FOLFİRİ ile birlikte kullanıldığında tek başına FOLFİRİ alan hastalara göre TSK avantajı sağladığı görülmüştür (13.5-12.1 ay; p=0.003). Ziv-aflibercept alan hastalarda; enfeksiyon, diare, hipertansiyon, venöz tromboembolik olay sıklığının arttığı görülmüştür (158).

2.1.7.4.6. Regorafenib

Tümör büyümesinde ve anjiogenezinde rol oynayan çok sayıda kinaz enzimini inhibe eder. Standart tedavilere rağmen progres olan metastatik hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında PSK ve TSK avantajı sağladığı görülmüştür. Regorafenib kullananlarda TSK 6.4 ay'ken, plasebo alanlarda 5 ay (p=0.005); PSK ise, regorafenib alanlarda 1.9 ay'ken almayanlarda 1.7 ay olarak görülmüştür(p<0.000001) (159). Regorafenib kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler el ayak sendromu, bulantı, hipertansiyon, diare, cilt döküntüsü olmuştur (159).

2.1.7.5. Progresif Hastalıkta Tedavi

Metastatik hastalıkta birinci basamak tedavi sonrasında progresyon olması durumunda tedavi kararı verirken, hastanın önceden aldığı tedaviler göz önünde bulundurulmaktadır. Birinci basamaktan sonra uygulanan kemoterapi şemalarının sıralaması genellikle tedavi etkinliğini değiştirmemektedir. Metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFOX 6 veya FOLFİRİ almış olan hastalarda, progresyon gelişmesi durumunda FOLFOX 6 alanlarda FOLFİRİ; FOLFİRİ alanlarda ise FOLFOX6 ile tedaviye devam edilerek PSK ve TSK değerlendirilmesi yapılmıştır. Progresif hastalıkta oksaliplatin'e geçilen hastalarda ikinci PSK 14.2 ay iken, irinotekan'a geçilen hastalarda 10.9 ay (p=0.64) olarak görülmüştür. Bununla

birlikte PSK ve TSK açısından her iki ardışık tedavinin birbirine üstün olmadığı görülmüştür (160).

Daha önce 5FU içeren bir kemoterapi rejimi ile kullandıktan sonra hastalık progresyonu izlenen 491 hastayla yapılan çalışmada, bir grupta FOLFOX4 diğer grupta irinotekan ile tedaviye devam edildiğinde TSK açısından iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür (FOLFOX 4 alanlarda 13. 8; irinotekan alanlarda 14.3 ay). Bununla birlikte progresyona kadar geçen zamanın FOLFOX4 kolunda daha uzun olduğu görülmüştür (6.2- 4.9 ay; p=0.0009) (161).

Başlangıç tedavisinde FOLFOX/KapeOx kullanılan hastalarda progresif hastalık gelişmesi durumunda FOLFİRİ/İrinotekan tek başına veya setuksimab, bevasizumab, ziv- aflibercept, panitumumab ile birlikte kullanılabilir. EGFR'yi hedef alan monoklonal antikorlar kullanılmadan önce, K-RAS/NRAS mutasyonlarına bakılması önem taşımaktadır. Başlangıç tedavisinde FOLFİRİ kullanan hastalarda FOLFOX/KapeOx tek başına veya bevasizumab ile kombine kullanılabileceği gibi setuksimab veya panitumumab, irinotekan monoterapisi ile birlikte kullanılabilir. Özellikle irinotekan kullanılmayan hastalarda, tek başına setuksimab/panitumumab da kullanılabilir.

Başlangıç tedavisinde tek başına 5FU/LV veya kapesitabin kullanan hastalarda progres gelişmesi durumunda FOLFOX, FOLFİRİ, KapeOx, İROX (irinotekan, Oksaliptin infüzyon tedavisi), tek başına irinotekan kemoterapileri bevasizumab/ ziv-aflibercept ile kombine veya tek başlarına kullanımları tercih edilebilir.

Başlangıçta hem oksaliptin hem de irinotekan içeren FOLFOXİRİ rejimi kullanılan hastalarda ise progresyon gelişmesi durumunda; irinotekan, K-RAS/NRAS mutasyonu olmayan hastalarda, setuksimab/panitumumab ile birlikte kullanılabilir veya tek başlarına setuksimab/panitumumab kullanılabilir (94).

2.1.8. İzlem

Kolorektal kanserde rekürrens oranlarına bakıldığında; sadece %4.3'ünün ilk 5 yıldan sonra ortaya çıktığı, özellikle ilk 2 yılda metakron kanser oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (162-164). Ayrıca metastaz/nüks cerrahisi ile hastalarda önemli ölçüde uzun sağkalım ve hatta şifa oranları da bildirildiği için, hastaların izlemi ve nükslerin erken yakalanması önem taşımaktadır. Kolorektal kanserde izlem önerileri; (94)

- Evre I hastalarda;
 - Tümör rezeksiyonundan sonra 1. yılda kolonoskopi kontrolü yapılması; 3. yılda kolonoskopi tekrarlanması ve sonrasında 5 yılda bir kolonoskopi kontrollerine devam edilmesi önerilmektedir. Kontrol kolonoskopide; villöz polip, >1 cm polip veya yüksek derecede displazi saptanması durumunda yıllık kolonoskopi tekrarı önerilmektedir.
- Evre II/III, tedavi sonrası rezidü hastalık saptanmayan hastalarda;
 - İlk 2 yıl 3-6 ay ara ile, sonrasında 6 ayda bir toplam 5 yıl süre ile fizik muayene ve semptom kontrolü
 - Evre III hastalarda, ilk 2 yıl 3-6 ay ara ile, sonrasında 6 ayda bir toplam 5 yıl süre CEA görülmesi (agresif küratif tedavi yapılan evre II hastalarda benzer şekilde CEA takibi önerilir)
 - Rezeksiyondan 1 yıl sonra kolonoskopi kontrolü yapılması (obstrüksiyona nedeni ile acil cerrahi yapılan hastalarda 3-6 ay sonra kolonoskopi kontrolü); 3. yılda kolonoskopi tekrarlanması ve sonrasında 5 yılda bir kolonoskopi kontrollerine devam edilmesi önerilmektedir. Kontrol kolonoskopide; villöz polip, >1 cm polip veya yüksek derecede displazi saptanması durumunda yıllık kolonoskopi tekrarı
 - HNPCC olan hastalarda rezeksiyon sonrası yıllık kolonoskopi kontrolü
 - Rekürrens açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen evre II hastalarda ve evre III hastalarda; torakoabdominopelvik bölgelerin 5 yıla kadar yıllık BT ile görüntülenmesi önerilmektedir.

Kolonoskopi kontrollerinde primer amaç, metakron poliplerin saptanması ve rezeksiyonudur; tedavi sonrası kolonoskopi taramalarında erken saptanan tekrarlayan kolon kanserinin sağkalım avantajı sağlamadığı belirtilmektedir (163).

- Küratif amaçlı cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi alan evre 4 hastalarda;
 - İlk 2 yıl 3-6 ay aralıklarla sonrasında 5 yıla kadar 6-12 ay aralıkla torakoabdominopelvik BT görülmesi
 - İlk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonrasında 5 yıla kadar 6 ayda bir CEA düzeyi görülmesi önerilmektedir.

Asemptomatik ve metastaz cerrahisi planlanmayan evre 4 hastalarda BT takibi önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu tez çalışmasında Ocak 2008- Haziran 2013 arası 5 yıllık dönemde, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, metastatik kolorektal kanser tanısı ile monoklonal antikor (bevasizumab ve/veya setuksimab) başlanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, K RAS ekzon 2 mutasyon durumu, primer tümör lokalizasyonu, ikinci primer tümör varlığı, metastaz bölgeleri, metastatik hastalık nedeni ile monoklonal antikor (MoAb) başlanmadan önce aldıkları kemoterapi rejimleri ve bu tedavilere alınan yanıt, MoAb'un eklendiği tedavi basamağı, MoAb tedavisi sonrası varsa metastaz cerrahisi, MoAb tedavisine başlangıç tarihleri ve progres tarihleri, MoAb'la birlikte alınan kemoterapi rejimleri ve bu tedaviye alınan yanıtları, exitus ya da son kontrol tarihleri incelendi. Hastaların MoAb tedavi doz, kür sayıları, birlikte ve öncesinde aldıkları kemoterapi rejimlerinin doz, kür sayıları, hasta dosyalarından ve Gündüz Tedavi Ünitesi kayıtlarından temin edildi. K-RAS ekzon 2 mutasyon durumları AÜTF Patoloji Bölümü kayıtlarından temin edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Monoklonal antikor en az 3 kür kullanmış olan hastalar,
- 2-3 kür aralıkla yanıt değerlendirilmesi (fizik muayene, CEA, CA 19-9 düzeyleri, radyolojik görüntüleme-BT /PET BT ile) yapılmış olan hastalar,
- MoAb tedavi takiplerine AÜTF Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde devam edilen hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- MoAb veya birlikte aldığı kemoterapi kür sayısı, tedavi yanıtı, progresyon zamanı bilgilerine dosya veya Gündüz Tedavi Ünitesi kayıtlarından ulaşılamayan,
- Dış merkezde tedavisine devam edilen hastalar,
- < 3 kür MoAb almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar tümör lokalizasyonu bakımından; çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid, rektum, rektosigmoid (iki bölgeyi de tutan) ve multipl yerleşimli tümörler olarak sınıflandırıldı. Rektosigmoid hariç, iki ya da daha fazla bölgede primer tümör yerleşimi (örn.çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşen tümör) olan hastalar da multipl primer tümör yerleşimi olarak değerlendirildi.

Hastaların yanıt değerlendirilmesinde görülen bilgisayarlı tomografi sonuçları Recist guideline version 1.1 doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre objektif yanıt;

- *Tam yanıt:* Tüm hedef lezyonların kaybolması, tümör belirteçleri seviyelerinin normalleşmesi, tüm lenf nodlarının patolojik olmayan boyutta (kısası 10 mm'den küçük) olması
- *Kısmi yanıt:* Hedef lezyonların çap toplamalarında, bazale göre en azından %30 gerileme olması
- *Stabil hastalık:* Hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamalarında, ne kısmi yanıt denecek kadar küçülme, ne de progresyon denecek kadar büyüme olması
- *Progresif hastalık:* Hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamalarında en azından %20 büyüme olması. %20 rölatif büyümenin yanı sıra en azından 5 mm net büyüme olması (bir ya da daha çok yeni lezyonun ortaya çıkışı da progresyon olarak kabul edildi).

olarak değerlendirildi.

3.2. TEDAVİ

Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde, hastalar kemoterapi rejimleri ile birlikte bevasizumab'ı 5 mg/kg 2 hafta ara ile; setuksimab'ı 400 mg/m² yükleme dozu ardından, 250 mg/m² 1 hafta ara ile veya 500 mg/m² 2 hafta ara ile almıştı. Çalışma döneminde Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde kullanılan kombine kemoterapi rejimleri;

- *FOLFOX 6:* Oksaliptatin 85 mg/m² iv 1. gün, Lökovorin iv 400 mg /m² 1. gün, 5 FU 400 mg/m² iv 1. gün-1200 mg/m² 2 ve 3. günler; 14 gün ara ile tedavi tekrarı

- *FOLFOX 4*; Oksaliptatin 85 mg/m² 1. gün, 5 FU 400 mg/m² iv bolus, 600 mg/m² iv. infüzyon 1. ve 2. günler, Lökovorin 200 mg/m² 1. ve 2. günler
- *FOLFİRİ*; İrinotekan 180 mg/m² iv, Lökovorin 400 mg/m² iv, 5FU 400 mg/m² iv 1. gün-1200 mg/m² 2 ve 3. günler; 14 gün ara ile tedavi tekrarı
- *KapeOx*; Oksaliptatin 130 mg/m² iv 1. gün, Kapesitabin 850-1000 mg/m² po. günde 2 kez 14 gün süre ile; 3 hafta ara ile tedavi tekrarı
- *Kapesitabin*; 850-1250 mg/m² po. günde 2 kez 14 gün süre ile; 3 hafta ara ile tedavi tekrarı
- *İrinotekan*; 125 mg/ m² haftada bir 4 hafta süre ile
- *IFL*; İrinotekan 125 mg/m² iv, 5 FU 500 mg/m² iv, Lökovorin 20 mg/m² iv 1-8-15-22-28. Günlerde

Başlangıçta ‘Primeri bilinmeyen adeno karsinom’ tanısı alan 1 hastada, başlangıç tedavisinde Ciplatin-5FU (5-FU 1000 mg/m² iv infüzyon 1-5. günler, Cisplatin 75 mg/m² iv infüzyon 1. gün) kullanılmıştı. Appendiks müsinöz adeno karsinom tanısı alan 1 hastada ise, monoklonal antikor öncesi tedavilerde Urasil/Tegafur+metotreksat ve kapesitabin+raltitreksed tedavileri kullanılmıştı.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Progresyonsuz sağkalım; tedavide kullanılmaya başlanan ilk monoklonal antikor (setuksimab/ bevasizumab) başlangıç tarihinden, hastalık progresyonuna kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım süresi ise; tedavide kullanılmaya başlanan ilk monoklonal antikor (setuksimab/ bevasizumab) başlangıç tarihinden exitus /son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Ayrıca hastalarda metastaz/nüks tanısı ile, kemoterapi başlangıcından exitus/son kontrol tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi olarak tanımlandı. Gruplarda klinik ve tedavi parametrelerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve sağkalım analizlerinde Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

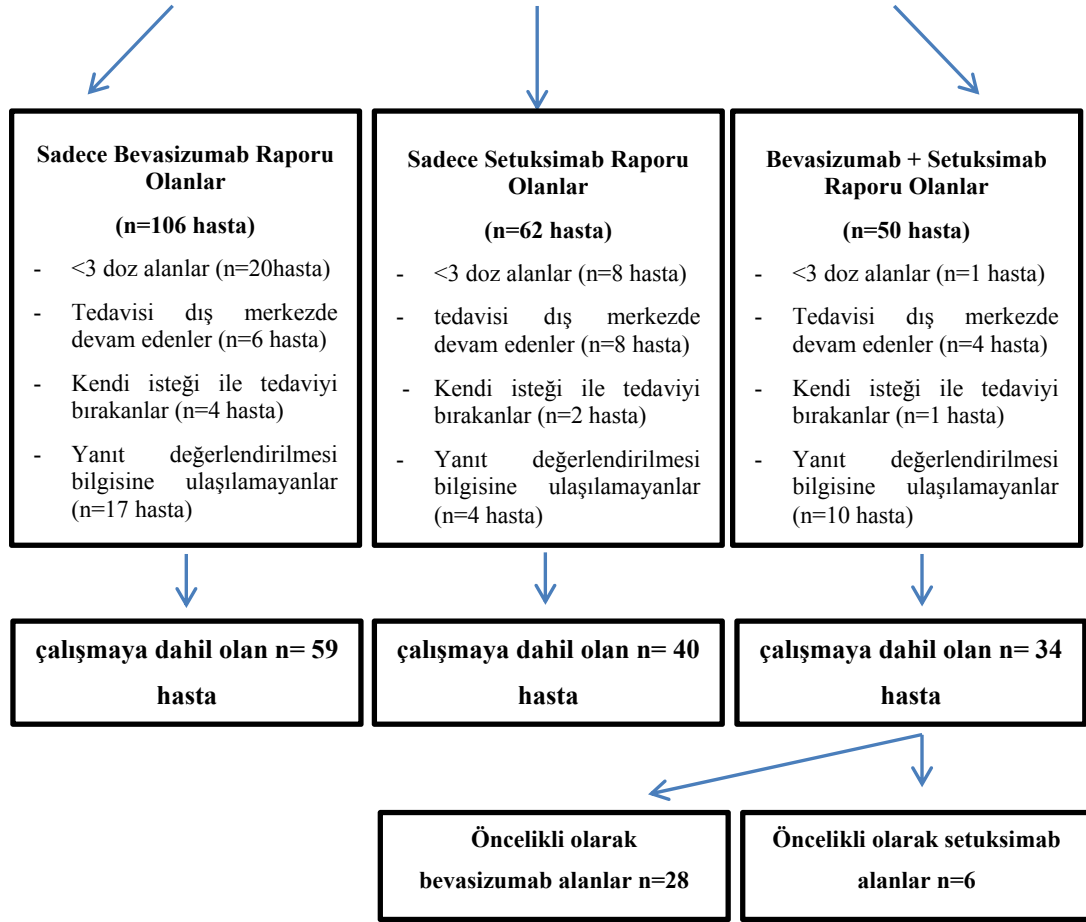
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Ocak 2008-Haziran 2013 arasında metastatik kolorektal kanser tanısı ile setuksimab ve/veya bevasizumab raporu çıkartılan hastalardan; 106 hastaya sadece bevasizumab, 62 hastaya sadece setuksimab, 50 hastaya hem bevasizumab hem setuksimab ilaç raporu çıkartılmıştı. Bevasizumab raporu çıkartılan hastaların 17'si tedavi doz ve yanıt değerlendirilmesi bilgilerine ulaşılabilmesi, 20'si < 3 doz tedavi alması, 6'sı tedaviye dış merkezde devam edilmesi, 4 hasta ise tedavi sürecinde kendi isteği ile tedaviyi bırakması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Setuksimab raporu çıkarılan hastaların 4'ü tedavi doz ve yanıt değerlendirilmesi bilgilerine ulaşılabilmesi, 8'i <3 doz tedavi alması, 8'i tedaviye dış merkezde devam edilmesi, 2 hasta ise tedavi sürecinde kendi isteği ile tedaviyi bırakması nedeni ile çalışmaya dahil edilemedi.

Hem bevasizumab hem setuksimab raporu çıkarılmış olan 50 hastanın; 10'u tedavi doz ve yanıt değerlendirilmesi bilgilerine ulaşılabilmesi, 1'i <3 doz tedavi alması, 1'i tedavi süreci devam ederken kendi isteği ile tedaviyi bırakması, 4'ü ise dış merkezde tedaviye devam edilmesi nedeni ile çalışmaya dahil edilemedi (Şekil 4.1).

İki MoAb'u da alan hastaların 6'sında (%17.6) öncelikli olarak setuksimab kullanılırken, 28 (%82.3) hastada öncelikli olarak bevasizumab kullanılmıştı. Tedavi yanıtı; PSK, TSK analizlerinde her iki MoAb 'u kullanan hastaların 28'i, ilk olarak bevasizumab kullanılması nedeni ile bevasizumab grubuna dahil edilirken; 6'sı ilk olarak setuksimab kullanılması nedeni ile setuksimab grubuna dahil edildi. Böylelikle bevasizumab grubunda 87 (%64.5), setuksimab grubunda ise toplamda 46 (%34.5) hasta değerlendirmeye alındı. Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik kolorektal kanserli hastalar performans skorları (PS) 0,1 ve 2 olduğu zaman monoklonal antikor tedavisi planlanmaktadır. Tüm hastaların PS 0-2 arasındaydı.

**Metastatik kolorektal kanser tanısı ile Ocak 2008 – Haziran 2013
arasında Bevasizumab/ Setuksimab başlanan hastalar**



Şekil 4.1. Metastatik kolorektal kanser tanısı ile Ocak 2008 – Haziran 2013 arasında Bevasizumab/ Setuksimab başlanan hastalar

Çalışmaya dahil edilen 133 hastadan, bevasizumab grubunda yer alan 12 hasta ve setuksimab grubunda yer alan 16 hastanın metastatik hastalık nedeni ile tedavi/takip süreçleri halen devam etmektedir. Setuksimab grubunda yer alan 1 hastada progres nedeni ile değil, el-ayak sendromu nedeni ile tedavi değişikliğine gidilmiştir.

Bevasizumab grubundaki hastaların 53'ü (%60.9), setuksimab grubundaki hastaların ise 31'i (%67.3) evre IV'te tanı almıştır.

Hastaların gruplara göre, demografik özellikleri ve klinik özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Bevasizumab (n=87)	Setuksimab (n=46)	p
Cinsiyet			
Kadın	38 (%43.6)	16 (%34.7)	0.357
Erkek	49 (%56.3)	30 (%65.2)	
Medyan yaş (dağılım)	55.0 (28 – 74)	58.5 (15 – 84)	0.263
RAS mutasyonu			
Wild	33 (%37)	44 (%95.6)	
bilinmeyen	19 (%21.8)	1 (%2.1)	
Primer tümör bölgesi			
• Çıkan kolon	20	6	0.407
• Transvers kolon	5	1	
• İnen kolon	7	8	
• Sigmoid kolon	17	13	
• Rektosigmoid	9	4	
• Rektum	24	12	
• Multi fokal	5	2	
Moab öncesi değerlendirilmede metastaz bölgeleri			
• karaciğer	66	32	
• akciğer	22	17	
• lenf nodu, yumuşak doku	64	42	
• kemik	3	3	
• periton	25	8	
• santral sinir sistemi	1	1	
• sürrenal	2	2	
• renal	1	-	

Bevasizumab alan hastaların 25'inde tanı anında, 39'unda (%41.3) hastalık süresince periton metastazı izlenmiştir. Setuksimab alan hastaların 8'inde tanı anında, 17'sinde (%36.9) hastalık süresince periton metastazı izlenmiştir. Bevasizumab alan hastaların 3'ünde ikinci primer tümör mevcuttu. Bunlar; 1 hastada mide adenokarsinom, 1 hastada ikinci primer kolon adenokarsinom, 1 hastada meme karsinomu (high grade komedo tipte intraduktal karsinom) idi. Setuksimab kullanan hastaların 4'ünde ikinci primer tümör mevcuttu. Bunlar; 1 hastada testis germ hücreli tümör, 1 hastada mesane invaziv papiller karsinom, 1 hastada lokal ileri evre akciğer adenokarsinom ve 1 hastada kronik lenfositer lösemi idi. Bu hastalarda KRK, hastalığa bağlı ölüm nedeni idi.

4.2. HASTALARA UYGULANAN TEDAVİLER

Birinci basamakta MoAb kullanım oranları her 2 grupta farklılık göstermekteydi. Birinci basamakta MoAb alanların sayısı; bevasizumab alanlarda 43 (%49.4), setuksimab alanlarda 11 (%23.9) olarak görüldü. Toplamda hastaların 54'ü (%40.6) metastatik hastalık birinci basamak tedavisinde MoAb almıştı (Tablo 4.2).

İkinci basamak tedavide MoAb alan hastaların sayısı, bevasizumab grubunda 38 (%43.6) iken, setuksimab grubunda 27 (%58.6) idi. Toplamda hastaların 11'i (%8.2) üçüncü basamakta, 3'ü (%2.6) dördüncü basamakta MoAb almıştı. (Tablo 4.2)

MoAb öncesi metastatik hastalık tanısı ile alınan KT rejimleri incelendiğinde; birinci basamak tedavide bevasizumab alanların 2'si (%2.2) oral floropirimidin, 38'i (%43.6) oksaliplatin tabanlı KT rejimi, 4'ü (%4.5) ise irinotekan tabanlı KT rejimi almıştı. Setuksimab grubunda ise; birinci basamak KT'de 2'si (%4.3) oral floropirimidin, 32'si (%69.5) oksaliplatin tabanlı KT, 2'si (%4.3) irinotekan tabanlı KT almıştı (p=0.626).

Bevasizumab alan hastaların 4'ü, MoAb öncesi ikinci basamak KT'de oksaliplatin tabanlı rejim alırken, 1'i irinotekan tabanlı rejim almıştı. Setuksimab alanların 2'si ikinci basamak KT'de oral floropirimidin, 2'si oksaliplatin tabanlı rejim, 2'si ise irinotekan tabanlı rejim kullanmıştı. Bevasizumab grubunda 1 kişi MoAb öncesi üçüncü basamak KT'de irinotekan tabanlı rejim alırken, setuksimab grubunda 1 kişi oksaliplatin tabanlı tedavi, 1 kişi ise MoAb öncesi 3. basamak tedavide Urasil Tegafur almıştı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.2.Gruplara göre birinci basamakta MoAb alan hasta sayıları

MoAb'un tedaviye eklendiği basamak	Bevasizumab (n=87)	Setuksimab (n=46)	Toplam (n=133)
birinci basamakta tedaviye eklenenler	43 (%49.4)	11 (%23.9)	54 (%40.6)
ikinci basamakta tedaviye eklenenler	38 (%43.6)	27 (%58.6)	65 (%48.8)
Üçüncü basamakta tedaviye eklenenler	5 (%5.7)	6 (%13)	11 (%8.2)
Dördüncü basamakta tedaviye eklenenler	1 (%1.1)	2 (%4.3)	3 (%2.6)

4.3. TEDAVİ SONUÇLARI

4.3.1. Tedavi yanıtları

MoAb öncesi 1. basamak KT yanıt oranları; bevasizumab alan hastalarda %29.5 iken, setuksimab alan hastalarda, %44.4 idi (p=0.168). MoAb öncesi 2. ve 3. basamak tedavilere objektif yanıt olmadığı görüldü. İkinci basamak olarak bevasizumab alan hastalarda, MoAb öncesi medyan KT kür sayısı 6 iken, setuksimab alanlarda 8'di (p= 0.190), (Tablo 4.3).

MoAb ile birlikte alınan KT rejimlerine bakıldığında; bevasizumab alanların 4'ü (%4.5) oksaliplatin tabanlı rejim, 83'ü (% 95.4) irinotekan tabanlı rejim almıştı. Setuksimab alan hastaların ise 43'ü (% 93.4) birlikte irinotekan tabanlı rejim alırken, 1'i (%2.1) cisplatin tabanlı rejim, 2'si (%4.3) oksaliplatin tabanlı rejim almıştı (Tablo 4.4). MoAb tedavisi ile objektif yanıtları tam remisyona veya parsiyel remisyona olan hastalar, 'objektif yanıt' olarak değerlendirildi. Bevasizumab alan hastalarda birlikte aldıkları KT ile elde edilen objektif yanıt oranı %19.5 iken, setuksimab alan hastalarda yanıt oranı %23.9 olarak görüldü (p=0.656).

Bevasizumab alan hastaların önceki tedavilerde yanıt oranı %29.5 iken, bevasizumab'la birlikte kullanılan kemoteraplere yanıt oranı %19.5 olarak görüldü. Setuksimab alan hastalarda ise önceki tedavilere yanıt oranı %44.4 iken, setuksimab ile birlikte kullanılan kemoteraplere yanıt oranı %23.9 olarak görüldü.

4.3.2. Tedavi sonrası metastazektomi

Bevasizumab alan hastaların 7'sine (%8.2) MoAb sonrası metastazektomi, 1(%1.1) 'ine karaciğer metastazına yönelik TAKE, 2'sine (%2.2) ise RFA yapılırken; setuksimab alan hastaların 7'sine (%15.2) MoAb sonrası metastazektomi, 2'sine (%4.3) ise RFA yapılmıştı.

Tablo 4.3. Hastaların MoAb öncesi kullandıkları tedaviler ve tedavi yanıtları

Hastaların MoAb öncesi aldıkları tedaviler	Bevasizumab (n=87)	Setuksimab (n=46)	p
Metastatik hastalık öncesi kullanılan tedaviler			
-Floropirimidin tabanlı	11	6	
-Oksaliplatin tabanlı	22	8	
Birinci basamakta aldığı tedaviler:			0.626
-Oral floropirimidin	2	2	
-Oksaliplatin tabanlı	38	32	
-İrinotekan tabanlı	4	1	
Birinci basamak KT'e objektif yanıt oranları	%29.5	%44.4	0.168
İkinci basamakta aldığı tedaviler;			0.279
-Oral floropirimidin	-	2	
-Oksaliplatin tabanlı	4	2	
-İrinotekan tabanlı	1	2	
İkinci basamak KT'e objektif yanıt oranları	%0	%0	
Üçüncü basamakta aldığı tedaviler;			0.223
-Oksaliplatin tabanlı	-	1	
-İrinotekan tabanlı	1	-	
-Urasil Tegafur	-	1	
Üçüncü basamak KT 'e objektif yanıt oranları	%0	%0	
MoAb öncesi aldığı KT kür sayısı (medyan)	6	8	0.190
MoAb öncesi tedavilere objektif yanıt oranı*	%29.5	%44.4	0.168

*Objektif yanıt oranı: Tam ve parsiyel objektif yanıt oranlarının toplamı

Tablo 4.4. Hastaların MoAb ile birlikte kullandıkları tedaviler ve tedavi yanıtları

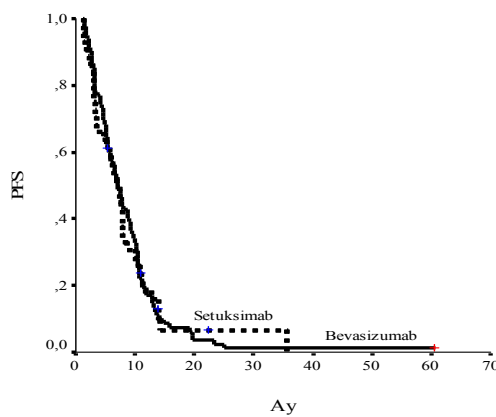
	Bevasizumab	Setuksimab	p
MoAb ile birlikte aldığı KT'ler;			
-Oksaliptin tabanlı	4 (%4.5)	2 (%4.3)	
-İrinotekan tabanlı	83 (%95.4)	43 (%93.4)	
-Cisplatin tabanlı	-	1	
MoAb ile birlikte KT objektif yanıt oranları	%19.5	%23.9	0.656

4.3.3. Progresyonsuz Sağkalım

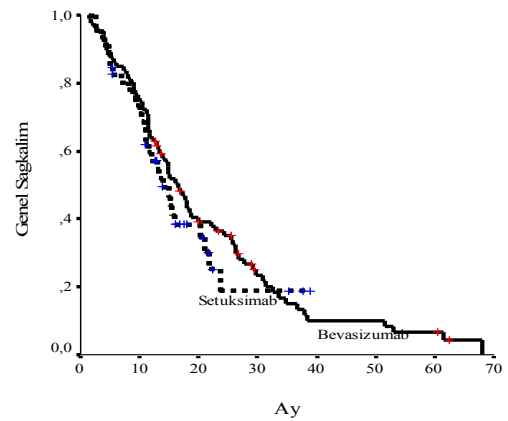
Medyan PSK, bevasizumab alan hasta grubunda $7.1 \pm 0,7$ (5.7 – 8.5) ay iken; setuksimab alanlarda 7.0 ± 0.8 (5.3 – 8.7) ay olarak bulundu ($p=0.918$) (Şekil 4.2).

4.3.4. Sağkalım

MoAb tedavilerinin başlangıçları dikkate alındığında, bevasizumab alan hastaların toplam sağkalım süresi 16.5 ± 1.5 (13.5-19.5) ay iken; setuksimab alanlarda bu süre 13.87 ± 1.81 (10.31-17.42) ay olarak bulundu ($p=0.562$) (Şekil 4.3). Bir yıllık sağkalım oranları bevasizumab alanlarda %63.9 iken, setuksimab alanlarda %57.1; 2 yıllık sağkalım oranları bevasizumab alanlarda %36.6, setuksimab alanlarda %18.9; 3 yıllık sağkalım oranları ise bevasizumab alanlarda %15, setuksimab alanlarda %18.9 olarak görüldü.



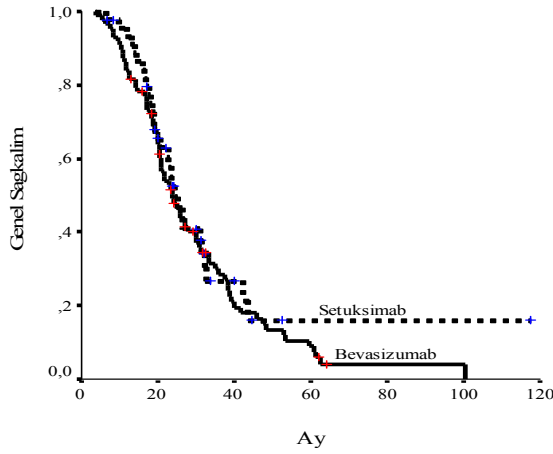
Şekil 4.2. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak MoAb'a göre hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri



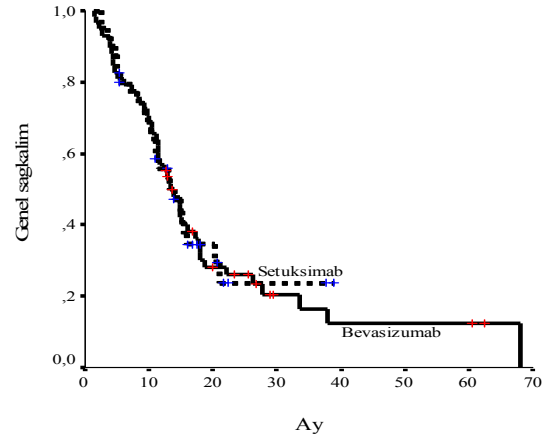
Şekil 4.3. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak MoAb'a göre hastaların toplam sağkalım eğrileri

Çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların metastaz/nüks nedeniyle tedaviye (kemoterapi±MoAb) başladıkları andan itibaren yapılan genel sağkalım değerlendirmesinde, birinci sıra MoAb olarak bevasizumab alanlar ile, setuksimab alanlar arasında anlamlı fark izlenmedi. Medyan sağkalım bevasizumab grubunda 23.8 ± 2.1 (19.6 – 27.8) iken setuksimab grubunda 24.5 ± 2.1 (20.2 – 28.7) ay olarak bulundu ($p=0.528$) (Şekil 4.4).

Ayrıca, her iki MoAb ajanını da kullanmış olan hastalar hariç tutularak, sadece bir biyolojik ajan alan hastaların da değerlendirmeleri yapıldı. Buna göre sadece bevasizumab kullanan 59 hastanın medyan sağkalım süresi 13.4 ± 1.4 (10.6-16.2) ay iken; sadece setuksimab kullanan 40 hastanın medyan sağkalım süresi 13.3 ± 2.4 (8.7-17.9) ay olarak bulundu ($p=0.898$) (Şekil 4.5).

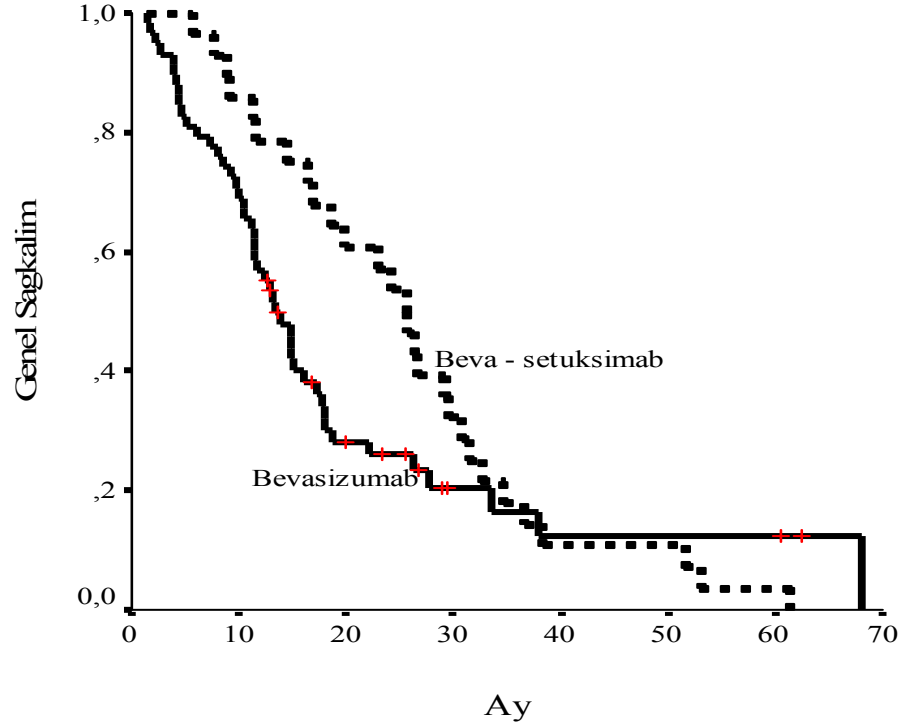


Şekil 4.4. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavi (KT±MoAb) başlangıcından itibaren hastaların genel sağkalım eğrileri



Şekil 4.5. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavide sadece 1 biyolojik ajan kullanan hastaların sağkalım eğrileri

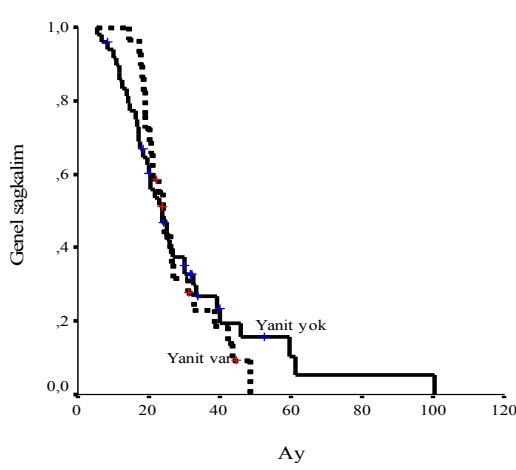
Her iki biyolojik ajanı kullanan hastaların 28'i (%82.3) tedavide öncelikli olarak bevasizumab kullanmıştı. Tek başına bevasizumab alan 59 hasta ile, önce bevasizumab sonrasında setuksimab alan 28 hastanın sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Sadece bevasizumab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 13.4 ± 1.4 (10.6-16.2) ay iken; bevasizumab sonrasında setuksimab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 25.6 ± 2.2 (21.2-29.9) ay olarak bulundu ($p=0.182$) (Şekil 4.6).



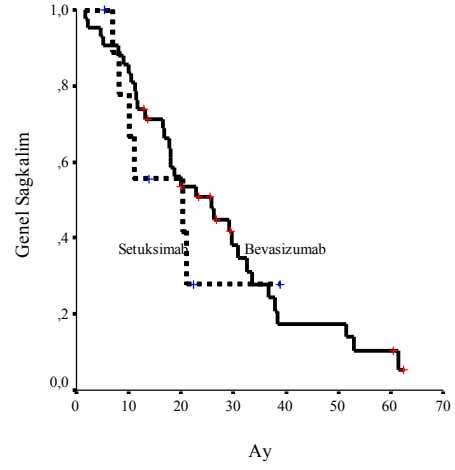
Şekil 4.6. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda sadece bevasizumab kullanan hastalarla bevasizumab sonrasında setuksimab kullanan hastaların sağkalım eğrileri

MoAb öncesi uygulanan kemoterapiye yanıt durumuna göre sağkalım analizi yapıldığında, yanıt veren ve vermeyen hastalarda sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı. MoAb öncesi kemoterapiye yanıt verenlerde medyan genel sağkalım 24.1 ± 2.2 (19.8 – 28.5) ay, yanıt vermeyenlerde ise 23.5 ± 2.8 (17.9 – 29.2) ay olarak bulundu ($p=0.8559$) (Şekil 4.7).

Monoklonal antikor tedavisini birinci basamakta alan hastalar karşılaştırıldığında, setuksimab ve bevasizumab kolları arasında anlamlı fark bulunamadı. Bevasizumab alanlarda genel sağkalım 25.7 ± 5.5 (15,0 – 36,4) iken, setuksimab alanlarda $20,2 \pm 11,4$ (0,0 - 42,6) bulundu ($p=0,5827$) (Şekil 4.8).



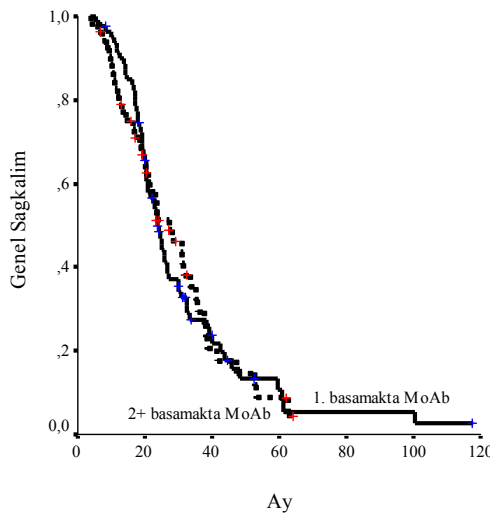
Şekil 4.7. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda monoklonal antikor tedavisi öncesi kemoterapi yanıtına göre genel sağkalım eğrileri



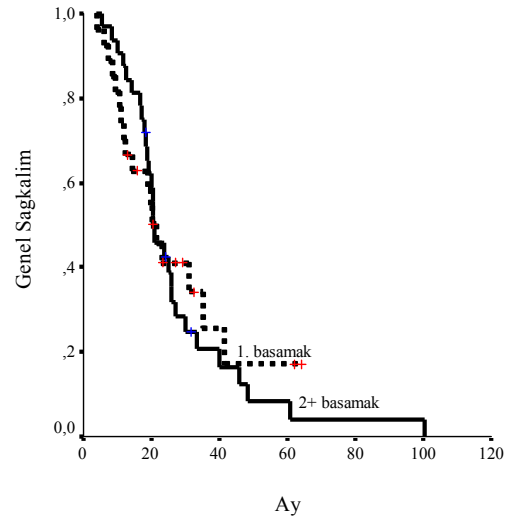
Şekil 4.8. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta kemoterapi ile kombine bevasizumab veya setuksimab alan hastalarda sağkalım eğrileri

Monoklonal antikorların birinci basamakta kullanımı ile, daha sonraki basamaklarda kullanılmasının sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan sağkalım analizlerinde, bevasizumab ya da setuksimab'ın birinci basamakta kemoterapi ile kombine edilmesinin anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığı bulundu. Birinci basamakta MoAb verilen hastalarda genel sağkalım $27,1 \pm 4,7$ (17,8 – 36,3) iken, 2 veya daha sonraki basamaklarda MoAb eklenenlerde $23,8 \pm 1,3$ (31,2 – 26,4) bulundu ($p=0.9374$) (Şekil 4.9).

Benzer bir değerlendirme sadece bevasizumab için yapıldığında, yine bevasizumab'ın birinci basamakta tedaviye eklenmesi ile daha sonraki basamaklarda eklenmesi arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Sadece bevasizumab alan ve bevasizumab'ın birinci basamakta tedaviye eklendiği hastalarda genel sağkalım 21.5 ± 2.2 (17.1 – 25.9) ay iken; ikinci basamak ve sonrasında bevasizumab eklenenlerde 20.6 ± 2.4 (15.8 – 25.4) ay olarak bulundu ($p=0,7037$) (Şekil 4.10). Setuksimab alan hasta sayısı az olduğu için benzer bir değerlendirme bu grup hastalarda yapılamadı.



Şekil 4.9. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda MoAb birinci veya daha sonraki basamaklarda alan hastalarda sağkalım eğrileri.



Şekil 4.10. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda sadece bevasizumab alan ve bevasizumab'ı birinci veya daha sonraki basamaklarda alan hastalarda

4.3.5. Yan etkiler

Setuksimab grubundaki hastalarda görülen en sık tedavi ilişkili yan etki akne, makülopapüler döküntü, püstüler döküntü ya da cilt kuruluğu olarak belirtilen tipik cilt döküntüleri olmakla birlikte, 4 hastada (%8.6) grade 3-4 cilt toksisitesi izlenmiştir. FOLFİRİ ile birlikte setuksimab alan 1 hastada ise el-ayak sendromu nedeni ile tedavi kesilmiştir.

Bevasizumab grubundaki hastaların ise, 17'sinde (%19.7) tedavi sırasında hipertansiyon ve 6'sında (%6.8) venöz tromboembolik olay geliştiği görülmüştür. Bu grupta hastaların 3'ünde (%3.4) grade $\frac{3}{4}$ gastrointestinal kanama izlenirken, 1 hastada gastrointestinal kanama nedeni ile ölüm meydana gelmiştir.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserli hastaların, yaklaşık %25'i tanıda olmak üzere, %50-60'ında metastatik hastalık görülmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı cerrahi için uygun olmaması nedeni ile birinci basamakta kemoterapi kullanılmaktadır. Kombine kemoterapi rejimlerinin kullanılması, moleküler yolakların anlaşılması ve yeni biyolojik ajanların bulunması ile ileri evre hastalarda sağkalım oranları artmaktadır. Vasküler epitelyal büyüme faktörüne bağlanan bevasizumab ve epitelyal büyüme faktörü reseptörüne karşı monoklonal antikör olan setuksimab 'ın farklı tedavi basamaklarında, farklı kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile yanıt oranlarına ve sağkalıma olan katkıları çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. İki ajanın farklı yolaklar üzerinden etkili olması nedeni ile kombine kullanımı denenmiş, ancak sağkalım avantajı sağlamaması ve ayrıca ciddi toksisiteye yol açması nedeni ile rutin kullanıma girmemiştir. Çalışmamızda yer alan hastalar toksisite açısından değerlendirildiğinde, bevasizumab alan hastalarda grade $\frac{3}{4}$ toksisite oranı %3.4 iken, setuksimab alan hastalarda %8.6 bulunmuştur. Bevasizumab alan hastalarda görülen en sık yanetki hipertansiyon iken, setüksimab alanlarda en sık görülen yanetki cilt döküntüleri olmuştur.

Hedefe yönelik ajanların rasyonel kullanılması için, tedavi cevabını önceden saptamaya yarayan biyomarker bulma çalışmaları devam etmektedir. Bevasizumab gibi anjiogenezi önleyen ilaçlar için henüz bir marker bulunamamıştır. Setuksimab/panitumumab için, günümüzde kabul gören ve metastatik hastalarda bakılması önerilen, hastalara K-RAS mutasyonu analizi yapılmasıdır. K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda (hastaların yaklaşık %60'ı), her iki ajan da tercih edilebilmektedir. Tedavi ile sağkalımı arttırmayı ve tedavi maliyetlerini azaltmayı amaçlamak, bireyselleştirilmiş tedavinin gerekliliğini öne çıkarmaktadır.

K-RAS mutasyonunun bulunduğu kodondaki farklılıkların, setuksimab tedavisine yanıtı etkileyebileceği gösterilmiştir. Ekzon 2 kodon 12 'de yerleşen mutasyonlar, setuksimab tedavisine yanıtı zıtlığı gösterirken, 13. kodonda mutasyon olan hastaların setuksimab tedavisinden fayda görebileceği gösterilmiştir (140). Bu çalışmada, hastalarda kodon 13 mutasyon analizi yapılamamıştır.

Setuksimab ve bevasizumab 'ın, tedaviye yanıt oranı ve sağkalım açısından karşılaştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada, çalışmaya alınan iki grubun hasta sayıları birbirinden oldukça farklıydı (bevasizumab grubunda 87, setuksimab grubunda 46 hasta). Çalışmaya dahil edilen hastalardan, bevasizumab grubundakilerin 43'ü (%49.4), setuksimab grubundakilerin ise 11'i (%23.9) birinci basamakta MoAb kullanmış olup, her iki grupta hastaların önemli bir kısmı MoAb ile birlikte irinotekan tabanlı rejim kullanmıştır (Bevasizumab alanların 83'ü (%95.4); setuksimab grubundakilerin 43'ü (%93.4)). Bu durumda daha çok adjuvan tedavide FOLFOX kullanılmasının yanı sıra Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödemesinde bu ilaçların FOLFİRİ ile birlikte ödeniyor olmasının da payı bulunmaktadır. Daha önce yapılan CRYSTAL çalışmasında metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanılması ile hastaların %46.9 'unda objektif yanıt oranı elde edilmiştir (17). Bir başka çalışmada, ikinci basamak metastatik hastalık tedavisinde irinotekan/FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanan 12 hastada yanıt oranı %33.3 olarak bulunmuştur (165). Faz II FLİER çalışmasında ise, ikinci basamak metastatik hastalık tedavisinde FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanıldığında %31.7 yanıt oranı görülmüştür (166). Bizim çalışmamızda ise setuksimab kullanan hastaların objektif yanıt oranı önceki çalışmalardan daha düşük olarak % 23. 9 olarak bulunmuştur. Setuksimab yanıtının düşük olmasının, bu ilacın daha çok ikinci basamakta kullanılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda, her iki grupta da hastaların MoAb yanıtı ile birlikte, önceden almış oldukları tedavilere yanıt oranları da değerlendirildi ve her iki grupta da hastaların birinci basamakta aldıkları tedavilere yanıt oranlarının daha iyi olduğu görüldü. Bevasizumab alan hastaların, önceki tedavilerde yanıt oranı %29.5 iken, sonraki basamakta bevasizumab'la birlikte kullanılan kemoterapilere yanıt oranı %19.5 olarak bulundu. Setuksimab alan hastalarda ise, önceki tedavilere yanıt oranı %44.4 iken, setuksimab ile birlikte kullanılan kemoterapilere yanıt oranı %23.9 olarak bulundu. Periton metastazı olan hastalarda, tek başına veya MoAb ile birlikte KT etkinliğinin daha kötü olduğu bilinmektedir (155). Hastalarımızın önemli bir kısmında, hastalık süresince periton metastazı gelişmiş olmasının kemoterapiye yanıtı azaltan bir faktör olduğunu düşünüyoruz. Bevasizumab alan hastaların

39'unda (%41.3) hastalık süresince periton metastazı izlenirken, setuksimab alan hastaların 17'sinde (%36.9) hastalık süresince periton metastazı izlendi.

Metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFOX-Setuksimab kullanan hastalarda PSK 8 ay civarında bildirilmiştir (COİN çalışmasında 8.6 ay; CRYSTAL çalışmasında 8 ay) (17,146). İkinci basamakta setuksimab kullanılan hastalarda ise, PSK ortalama olarak 7 ay civarında olmaktadır (FLİER çalışmasında 7.4 ay) (166). Bizim çalışmamızda da, setuksimab çoğunlukla birinci basamaktan sonra kullanılmıştı ve PSK'ı 7 ay olarak bulduk. Bu sonuç, literatürdeki klinik çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Toplam sağkalımlar açısından değerlendirildiğinde, birinci basamak kemoterapiye setuksimab eklenen çalışmalarda TSK 17-20 ay arasında değişmektedir (COİN çalışmasında 17 ay, CRYSTAL çalışmasında 19.9 ay) (17,146). FLİER çalışmasında, ikinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte setuksimab alan hastalarda TSK 18.2 ay olarak bulunmuştur (166). Bu çalışmada ise, setuksimab'ı, tedavi basamakları farklı olan KT rejimleri (önemli kısmı FOLFİRİ) ile birlikte alan hastalarda, TSK'ı 13.8 ay; birinci basamakta kullanan hastalarımızda ise 20,2 ay olarak bulduk.

Daha önce, 2002-2007 yılları arasında Surveillance Epidemiology End Results (SEER)-Medicare veri tabanındaki evre IV hastaların değerlendirildiği çalışmada, birinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab alan hastalarda (n=128 hasta) TSK 18.1 ay olarak bulunmuştur (124). İkinci basamak tedavide, FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab kullanılan 55 hasta ile yapılan çalışmada; objektif yanıt oranı %31, medyan PSK 6 ay, TSK ise 17 ay olarak görülmüştür (134). EMBASE ve PUBMED veri tabanları kullanılarak 435 hastanın dahil edildiği çalışmada ise, ikinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab kullanılarak, %26 hastada objektif yanıt elde edildiği görülmüş, PSK ve TSK sırası ile 8.3 ay ve 17.2 ay olarak bulunmuştur (135). Bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak, objektif yanıt oranı bevasizumab grubunda %19.3 olarak bulundu. Bevasizumab grubundaki hastaların 25 (%28.7)'inde MoAb öncesinde periton metastazı bulunması, tedavi sürecinde daha çok sayıda hastada periton metastazı gelişmesi, bu çalışma grubu için düşük objektif yanıt oranına neden olmuş olabilir. Bununla birlikte, bevasizumab grubunda, PSK ve TSK, önceki çalışmalarla benzer şekilde sırasıyla 7.1 ay ve 16.5 ay olarak bulundu. Birinci basamakta bevasizumab alıp, daha sonraki basamaklarda setuksimab almamış olan hastalarımızda TSK 21.5 ay olarak bulundu.

Bevasizumab ve setüksimab/panitumumab'ın birlikte kullanımı ile ilgili sonuçlar iyi olmadığı için, birlikte kullanımı önerilmemekle birlikte, sıralı kullanımı ile ilgili de yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, her iki biyolojik ajanı kullanan hastaların 28'i (%82.3) tedavide öncelikli olarak bevasizumab kullanmıştı. Tek başına bevasizumab alan 59 hasta ile, önce bevasizumab sonrasında setüksimab alan 28 hastanın toplam sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, sadece bevasizumab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 13.4 ay iken; bevasizumab sonrasında setüksimab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 25.6 ay olarak bulundu ($p=0.182$). Sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber; K-RAS mutasyonu olmayan hastalara, tek başına bevasizumab yerine, bevasizumab sonrasında setüksimab verilmesinin sağkalım avantajı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak daha önce 58 evre 4 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, setüksimab öncesinde bevasizumab kullanan 13 (%22.4) hastanın sağkalım oranlarının, öncesinde bevasizumab almayan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (9.1-4.9 ay; $p=0.026$) (167). Bevasizumab sonrasında setüksimab alan hastalarda, PSK analizi yapılan bir başka çalışmada, (Ka On Lam ve ark. 2012), daha önce bevasizumab alan ikinci ($n=8$ hasta) veya üçüncü ($n=10$ hasta) basamak tedavilerde setüksimab kullanan hastaların PSK süreleri incelenmiştir. İkinci basamak tedavide setüksimab alan 8 hastada, PSK 27.4 hafta iken; üçüncü basamak tedavide setüksimab alan 10 hastada PSK 23.9 hafta olarak bulunmuştur (168). MoAb tedavilerinde, sağkalım değerlendirmelerinin yapıldığı bu çalışmalardaki hasta sayıları, yaptığımız çalışmadaki hastalara göre daha az olmakla birlikte, bu konuda kesin sonuca varabilmek için daha fazla sayıda hasta içeren, daha geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her iki MoAb'un KT ile beraber ayrı ayrı kullanımları kabul görmekle birlikte, K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, henüz her iki MoAb'un, tedavi seçeneğini etkileyecek şekilde birbirine olan üstünlüğü kabul görmemiştir. Son dönemde iki biyolojik ajanı karşılaştıran çalışmalar yapılmaya başlamıştır. Bunlardan biri olan FIRE-3 çalışmasının erken dönem sonuçlarında; birinci basamak metastatik hastalık tedavisinde FOLFİRİ ile birlikte setüksimab kullanan hastalarda TSK 28 ay iken, bevasizumab kullanan hastalarda 25 ay olarak bulunmuştur ($p=0.017$). PSK ise, her iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0.69$) (151). Bununla birlikte yakın zamanda

yayınlanan başka bir çalışmada (Yang ve ark. 2014), ölçülebilir tümörü olan hastalarda (periton metastazı olmayan veya senkron metastatik hastalık nedeni ile metastazektomi yapılmayan hastalarda) setuksimab alan hastaların, PSK süresi daha uzun olarak bulunmuştur. Setuksimab alanlarda PSK 12.4 ay iken, bevasizumab alanlarda 8.7 ay olarak görülmüştür ($p=0.05$). Setuksimab kolunda objektif yanıt oranı %66 iken bevasizumab alanlarda %47.2 ($p=0.037$); bevasizumab kolunda TSK 30.5 ay iken, setuksimab kolunda 37.8 ay olarak bulunmuştur ($p= 0.448$) (152). Bu iki çalışmada da, bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak objektif yanıt oranı daha fazla, PSK ve TSK uzun bulunmuştur. İki çalışmada da, bevasizumab/setuksimab birinci basamak KT ile birlikte verilmiştir. Hasta gruplarında, sonraki tedavi basamaklarında MoAb alan hastalar ve önce bevasizumab, sonrasında setuksimab alan hastaların karşılaştırılması yapılmamıştır.

Bu çalışmanın, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hasta sayısı kısıtlı kalmış olup, heterojen hasta grupları elde edilmiştir. Sonuç olarak yanıt oranı ve sağkalım analizi sonuçları istatistiksel anlamlılığa kavuşmamıştır. Ancak, kısıtlılıkları olmakla birlikte çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- Bevasizumab ve setuksimab rutin hasta takiplerinin iyi yapıldığı ve tedavi kriterlerinin iyi belirlendiği bir onkoloji kliniğinde sorunsuz olarak uygulanabilir.
- Kolorektal kanserli hastalarda bevasizumab ve setuksimab'ın kemoterapiye eklenmesinin sağladığı sağkalım avantajları benzerdir.
- Monoklonal antikorların (bevasizumab, setuksimab) tedaviye birinci basamaktan itibaren eklemenin bir avantajı bulunmamaktadır.
- K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, bevasizumab sonrasında setuksimab kullanıldığında, sadece bevasizumab tedavisi ile devam edilenlere göre sağkalım avantajı sağlanabilir.

Tedavi basamaklarında uygulanan kemoterapilerin standart olduğu ve her kemoterapi ile kullanılan hedefe yönelik ajan gruplarındaki hasta sayılarının daha homojen olduğu bir prospektif çalışma ile her iki ajanın karşılaştırılması sonucunda daha optimal sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır.

ÖZET

Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Setuksimab ve Bevasizumab'ın Etkinliğinin Değerlendirilmesi Retrospektif Çalışma

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık yarısında gelişen metastatik hastalık, prognozun kötü olması ve sağkalımın kısa olması nedeni ile önemli bir problemdir. Metastatik hastalıkta kemoterapi rejimlerine eklenen, vasküler endotelyal büyüme faktörüne bağlanan bevasizumab ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlanan setuksimab'ın klinik çalışmalarda genellikle sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, setuksimab ve bevasizumab'ın bizim rutin tedavi uygulamamızda; sağkalıma olan ve tedavi yanıtına olan etkilerinin incelenmesi, ayrıca özellikle K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda bevasizumab setuksimab'ın sıralı kullanımının, sağkalım üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2008-01.06.2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda metastatik kolorektal kanser tanısı ile kemoterapi ile birlikte bevasizumab ve/veya setuksimab alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bevasizumab kolunda 87 hasta, setuksimab grubunda 46 hasta olmak üzere 133 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki hastaların tedavi yanıtları, progresyonsuz sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri açısından her iki monoklonal antikorun tedaviye eklenmesinin etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen dönem içinde kliniğimizde monoklonal antikorların genellikle tedaviye birinci basamaktan sonra eklendiği görüldü. Bevasizumab grubundaki hastaların 43'ü (%49.4); setuksimab grubundakilerin 11'i (%23.9) birinci basamak metastatik hastalık tedavisinde monoklonal antikor almıştı. Bevasizumab grubundaki 87 hastanın 83'ü (%95.4), setuksimab grubundaki 46 hastanın 43'ü (%93.4) kombine kemoterapi rejiminde irinotekan tabanlı kemoterapi almıştı. İkinci basamakta monoklonal antikorla kombine kemoterapiye yanıt oranı bevasizumab

alan hastalarda %19.5 iken; setuksimab grubundaki hastalarda %23.9 olarak bulundu (p=0.656). PSK ve TSK süreleri bevasizumab grubunda sırasıyla 7.1 ay ve 16.5 ay iken; setuksimab grubunda 7 ay ve 13.8 ay olarak bulundu (sırasıyla p=0.918 ve p=0.562). Çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların metastaz/nüks nedeniyle tedaviye (kemoterapi±MoAb) başladıkları andan itibaren yapılan genel sağkalım değerlendirmesinde, iki grupta benzer sonuçlar elde edildi (23.8-24.5 ay; p=0.528). K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, bevasizumab sonrasında setuksimab alanların medyan sağkalım süresi, tek başına bevasizumab alanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha uzun bulundu (13.4-25.6 ay) (p=0.182).

Sonuç: Kolorektal kanserli hastalarda bevasizumab ve setuksimab'ın kemoterapiye eklenmesinin sağladığı sağkalım avantajları benzer olarak görülmüştür. Bu ilaçların kemoterapiye ikinci basamaktan itibaren eklenmesi sağkalımı etkilememektedir. K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, bevasizumab sonrasında setuksimab kullanıldığında, sadece bevasizumab tedavisi ile devam edilenlere göre sağkalım avantajı sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: metastatik kolorektal kanser, bevasizumab, setuksimab

SUMMARY

Comparison of the Efficacy of Bevacizumab and Cetuximab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Retrospective Study

Objective: Almost 50% of patients with colorectal cancer will eventually develop metastases and it is an important problem with poor prognosis and overall survival. The addition of the monoclonal antibodies like bevacuzimab targeting vascular endothelial growth factor, and cetuximab targeting epidermal growth factor receptor to the conventional combination chemotherapy regimens have been reported to improve the treatment outcomes in metastatic colorectal cancer in clinical trials. In the current study we aimed to evaluate the efficacy of bevacizumab and cetuximab, when added to the routine chemotherapy regimens, in metastatic colorectal cancer patients in our department. We also aimed to evaluate the efficacy of the sequential administration of bevacizumab and cetuximab in patients with K-RAS wild type colorectal cancer.

Patients and methods: We retrospectively analyzed the treatment efficacy, progression free survival and overall survival of patients with metastatic colorectal cancer who were treated with bevacizumab and/or cetuximab in combination with chemotherapies at the Department of Medical oncology in Ankara University Faculty of Medicine. A total of one hundred and thirty three patients, 87 in bevacizumab arm and 46 in cetuximab arm, were included.

Results: The monoclonal antibodies have been mainly added to the second line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Only 43 patients (%49.4) in the bevacizumab arm and 11 patients (%23.9) in the cetuximab arm had received monoclonal antibodies at the first-line treatment. Irinotecan-based chemotherapy regimens were the major backbone chemotherapy in all patients (95.4% in bevacizumab arm and 93.4% in cetuximab arm). Objective response rates were similar in both agents (19.5% in the bevacizumab arm and 23.9% in the cetuximab arm, $p=0.656$). Median PFS and OS were respectively 7.1 and 16.5 months in the

bevacizumab arm; and 7 and 13.8 months in the cetuximab arm ($p=0.918$ vs $p=0.562$ respectively). When the total overall survival times from the date of first chemotherapy regimen were similar in both groups (23.8-24.5 months, $p=0.528$). Interestingly, though not significant, we found an increased survival with sequential administration of bevacizumab and cetuximab in patients with K-RAS wild type colorectal cancer hwne compared to bevacuzimab alone group (25.6 vs 13.4 months, $p=0.182$).

Conclusion: We found no significant difference in PFS and OS between bevacizumab and cetuximab. The addition of monoclonal antibodies to the conventional chemotherapy regimens at the second line setting did not affect the survival of patients with metastatic colorectal cancer. The sequential use of bevacizumab and cetuximab may prolong survial in patients with K-RAS wild type tumors.

Key words: metastatic colorectal cancer, cetuximab, bevacizumab

KAYNAKLAR

1. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. National Health Interview Survey Public Use Data File 2010. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, 2011.
2. Matanoski G, Tao X, Almon L, Adade AA, Davies-Cole JO. Demographics and tumor characteristics of colorectal cancers in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006;107: 1112-1120.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes a. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
4. Luo H-Y, Xu R-H. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(14):3858-74.
5. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1296-310.
6. Cecil Medicine, 23. baskı,2011, sayfa 1469-1474.
7. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11-6.
8. De Gramont, E. Van Cutsem JT et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(362).
9. Cao Y1, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Jun;24(6):677-85.
10. Macedo LT, Bacellar A, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer*.; 2012;12(1):89.
11. Kabbinavar FF1, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus

- fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005 June; 23(16)
12. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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 Apr 20;26(12):2013–9.
 13. Lièvre A1, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouché O, Landi B, Louvet C, André T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Liorca F, Laurent-Puig P. K-RAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):374-9
 14. De Roock W1, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humbleet Y, VanCutsem E, Teipar S. K-RAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008 Mar; 19(3):508-15
 15. Chung KY1, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LP. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1803-10
 16. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, Trojan A, Helbling D, Pestalozzi B, Caspar C, Ruhstaller T, Roth A, Kappeler A, Dietrich D, Lanz D, Mingrone W; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol.* 2008 Jul;19(7):1288-92.
 17. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408–17.
 18. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics, 2014.* 2014;64(1):9–29.
 19. Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) verileri 2008
 20. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C PD. *Worldwide Cancer Mortality Statistics.* 2010;GLOBO CAN
 21. Parkin DM. International variation. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6329–40.

22. Siegel R, Desantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. 2012; 62(4):220-241
23. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23: 418-423.
24. Lee WS1, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, Kim K, Shim YM. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Jun;22(6):699-704. Epub 2006 Nov 16.
25. Yoo PS1, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer.* 2006 Sep;6(3):202-7.
26. Muratore A1, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, Capussotti Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *L. Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):766-70. Epub.
27. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Zaubler AG, Anderson RN, Jemal A, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening and Treatment) to Reduce Feature Rates. *Cancer* 2010;116(3):544–73.
28. Ahlquist D a. Molecular detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(6):2127–39.
29. Harrison's Principles Of Internal Medicine, 18th Edition, 2012, sayfa 768-774.
30. Kastrinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J.* 2011;17(6):405-15.
31. Lichtenstein P, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *New England Journal of Medicine* 2000;343:78–85.
32. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(6):2044-58.
33. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colon cancer--part I. *Curr Probl Surg.* 2005 Apr;42(4):195–256.
34. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer.* 2002 Jan 1;97(1):72–81.
35. Manuscript A, Field E. Familial Colon Cancer Syndromes: an Update of a Rapidly Involving Field. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 October;14(5):428–38.

36. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5783–8.
37. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1621–7.
38. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Comeras I, Chapelle A De, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005 May 5;352(18):1851–60.
39. Hendriks YMC, de Jong AE, Morreau H, Tops CMJ, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jul 1;56(4):213–25.
40. Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Inc.; 2010 Feb;8(2):174–82.
41. Terdiman JP. MYH-associated disease: attenuated adenomatous polyposis of the colon is only part of the story. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1883–6.
42. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2010 Jul 1;59(7):975–86.
43. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman L a, Gille JJP, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006 May 15;12(10):3209–15.
44. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Sep 18;94(18):1358–65.
45. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*.;59(6):366–78.
46. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2406–14.
47. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jun 2;91(11):916–32.

48. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6055–72.
49. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer*. 2003 Apr 7;88(7):1038–43.
50. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):388–95.
51. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger D a., Virnig B a. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):819–24.
52. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):79–83.
53. Joel S. Levine, and Dennis J. Ahnen. Adenomatous Polyps of the Colon. *N Engl J Med* 2006;355:2551-7.
54. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, Nicolaï JJ, Poen a C, van der Woude CJ. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol*. 2012 Dec;47(12):1308–22.
55. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a meta-analysis. *GUT* 2001;48(4):526–35.
56. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 7 [cited 2014 Jun 13];18(29):3839–48.
57. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2101–2114.e5.
58. Andersen NN, Jess T. Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased? *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7561–8.
59. Nicholson FB, Barro JL, Atkin W, Lilford R, Patnick J, Williams CB, et al. Review article: Population screening for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Dec;22(11-12):1069–77.

60. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of Screening Colonoscopy among Persons 40 to 49 Years of Age. *N Engl J Med.* 2002 Jun 6;346(23):1781-5.
61. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan 19
62. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2345–57.
63. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Poznan, Poland).* 2014 Jan;18(1):1–6.
64. Astler VB, Coller FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139(6):846-52.
65. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al., eds. *AJCC cancer staging handbook.* 6th ed. New York: Springer, 2002.
66. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):979–94.
67. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609–18.
68. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):1023–34.
69. Rizzo S, Bronte G, Fanale D, Corsini L, Silvestris N, Santini D, Gulotta G, Bazan V, Gebbia N, Fulfaro F, Russo A. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is K-RAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy? *Cancer. Treat Rev.* 2010 Nov;36 Suppl 3:S56-61
70. Therkildsen C1, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. Acta The predictive value of K-RAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2014 Jul;53(7):852-64
71. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an

- oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):272–8.
72. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):433–41.
 73. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):44–52.
 74. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AMH, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3061–8.
 75. Bleday R. Local excision of rectal cancer. *World J Surg*. 1997 Sep;21(7):706–14.
 76. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep;44(9):1345–61.
 77. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg*. 1997 Jun;184(6):584–8.
 78. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006 Sep;20(10):1161-76, 1179; discussion 1179-80, 1185-6.
 79. Van Cutsem E1, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P; European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42.
 80. Stangl R1, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. *Lancet*. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. 1994 Jun 4;343(8910):1405-10.
 81. Nordlinger B1, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellie. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1254-62
 82. 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: 10.
83. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky K-E. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2005 Jan;165:136–47.
 84. NIH consensus conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
 85. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294–5.
 86. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
 87. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
 88. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 21;351(17):1731–40.
 89. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol.* 2006 Dec;33:S64–9.
 90. Schrag D. Adjuvant Chemotherapy Use for Medicare Beneficiaries With Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 1 [cited 2014 Jun 21];20(19):3999–4005.
 91. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou J-I, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3381–8.
 92. Quasar Collaborative Group1, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2020-9.
 93. Wu X1, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, Wang J, Lan P. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg.* 2012 Mar;16(3):646-55.
 94. NCCN Guidelines Version 3.2014 Colon Cancer.
 95. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343–51.

96. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3408–19.
97. Ph D, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-puig P, Gryfe R, et al. Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. 2003;349(3):247–57.
98. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). Session Type and Session *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4001).
99. Macdonald JS: Adjuvant therapy for colon cancer. *CA Cancer J Clin* 49:202-219, 1999.
100. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797–806.
101. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, 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 Jul 1;27(19):3109–16.
102. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz J-F, Van Hazel G, Wong a, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol*. 2012 May;23(5):1190–7.
103. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465–71.
104. Hoff P, Pazdur R. UFT Plus Oral Leucovorin: A New Oral Treatment for Colorectal Cancer. *Oncologist*. 1998 Jan;3 (3):155–64.
105. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol*.2004; 22: 247s.

106. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB, Blanke CD, Diasio RB, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2007 Jan;12(1):38–50. 9
107. de Gramont A, Figier A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2938-47.
108. Bernard Nordlinger, Halfdan Sorbye,b Bengt Glimelius,c,d Graeme J. 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 Mar 22;371(9617):1007-16.
109. Nordlinger B,Sordbye H,Glimelius B,et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983;Longterm survival results-abstract-ASCO meeting abstracts 2012;30:3508.
110. Tournigand C1, Cervantes A, Figier A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivel. 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 Jan 20;24(3):394-400.
111. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5727–33.
112. Zhang C, Wang J, Gu H, Zhu D, Li Y, Zhu P, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett*. 2012 Apr 1;3(4):831–8.
113. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figier A, Grossmann J, Sawada N, Schöffski P, Sobrero A, Van Cutsem. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2084-91.
114. Porschen R1, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Frei. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4217-23.

115. Cassidy JI, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichi. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2006-12.
116. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4866–75.
117. Innocenti F1, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1382-8.
118. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr;14(2):120–9.
119. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1190–7.
120. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nor. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670–6.
121. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos a, Ziras N, Athanasiadis a, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncolog. *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798–805.
122. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;12(1):89.
123. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to

- fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3706–12.
124. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter W, Schrag D. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):608–15.
 125. Moschetti L1, Nelli F, Fabbri MA, Sperduti I, Alesini D, Cortesi E, Gemma D, Gamucci T, Gran. Maintenance single-agent bevacizumab or observation after first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study. *Invest New Drugs*. 2013 Aug;31(4):1035-43.
 126. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29–37.
 127. Şuayib Yalçın, Rüçhan Uslu, Faysal Dane, Uğur Yılmaz, Nurullah Zengin, Evin Büyükkunal, Süleyman Büyükberber, Celalettin Camcı, Orhan Şencan, Sadettin Kılıçkap, Fatih Özdener, Duygu Çevik. “Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology*. 2013;85(6):328-35
 128. Ranpura V1, Hapani S, Wu S. Treatment-Related Mortality With Bevacizumab In Cancer Patients:a meta-analysis. 2011;305(5):487–94.
 129. Dai F1, Shu L, Bian Y, Wang Z, Yang Z, Chu W, Gao S. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig*. 2013 Nov;33(11):779-88.
 130. Scappaticci FA1, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;;91(3):173-80.
 131. Hecht JR1, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollu. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):672-80.
 132. Tol J1, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE,

- Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, M. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):563-72.
133. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, 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 Apr 20;25(12):1539–44.
 134. Deng T, Zhang L, Liu X, Xu J, Bai Y, Wang Y, et al. Bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) as the second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer, a multicenter study. *Med Oncol*. 2013 Dec;30(4):752.
 135. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol*. 2013 Mar; 30(1):486.
 136. Geva R, Vecchione L, Tejpar S, Piessevaux H, Van Cutsem E, Prenen H. Bevacizumab plus chemotherapy as salvage treatment in chemorefractory patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2013 Jan;6:53–8.
 137. Cheng Y, Yang H, Chen G, Zhang Z. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Jan;7:1315–22.
 138. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626–34.
 139. Roth AD1, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G. Prognostic role of K-RAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):466-74.
 140. Mao C, Huang YF, Yang ZY, Zheng DY, Chen JZ, Tang JL. K-RAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2013; 15:11.
 141. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5705–12.

142. Huang J, Nair SG, Mahoney MR, Nelson GD, Shields AF, Chan E, et al. Comparison of FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage iii colon cancer; NCCTG (Alliance) intergroup trial N0147. *Clin Colorectal Cancer*. 2014 Jun;13(2):100–9.
143. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem J-L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun 10;15(8):862–73.
144. Nelson VM, Benson AB. Status of targeted therapies in the adjuvant treatment of colon cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013 Sep;4(3):245–52.
145. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor K-RAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011–9.
146. Maughan TS, Adams R a, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2011 Jun 18;377(9783):2103–14.
147. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1755–62.
148. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. 2011;31–47.
149. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2040–8.
150. Van Cutsem E1, Tejpar S, Vanbeckevoort D, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, Vermorken JB, Viret F, Glime. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 10;30(23):2861-8.
151. S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, U. Vehling-Kaiser, E. Jäger, T. Heintges, C. Stoll, C. Giessen, D. P. Modest, J. Neumann, A. Jung,

- T. Kirchner, W. Scheithauer and V. Heinemann. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with K-RAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306
152. Yang Y-H, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Yang S-H, Jiang J-K, et al. Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: Superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response—a retrospective stud. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Jun 17
 153. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with K-RAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ASCO meetings abstracts 2014
 154. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1672–9.
 155. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626–34.
 156. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1582–4.
 157. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 4;28(31):4706–13.
 158. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499–506.
 159. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303–12.

160. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229–37.
161. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM, Philip PA, Mitchell E, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2848–54.
162. Seo SI, Lim S-B, Yoon YS, Kim CW, Yu CS, Kim TW, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol*. 2013 Jul;108(1):9–13.
163. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*.;56(3):160–7; quiz 185–6.
164. Green RJ, Metlay JP, Propert K, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med*. 2002 Feb 19;136(4):261–9.
165. Chen Y, Cao D, Bi F, Li Q, Qiu M. Biweekly cetuximab plus FOLFIRI/irinotecan as first/second-line chemotherapy for patients with K-RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis in Southwest Chinese population. *Med Oncol*. 2014 May;31(5):935.
166. Iwamoto S, Hazama S, Kato T, Miyake Y, Fukunaga M, Matsuda C, et al. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI) in K-RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study. *Anticancer Res*. 2014 Apr;34(4):1967–73.
167. Norguet E, Dahan L, Gaudart J, Gasmi M, Ouafik L, Seitz J-F. Cetuximab after bevacizumab in metastatic colorectal cancer: is it the best sequence? *Dig Liver Dis*. 2011 Nov;43(11):917–9.
168. Lam KO, Lee VHF, Liu RKY, Leung TW, Kwong DLW. Bevacizumab-containing regimens after cetuximab failure in K-RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. *Oncol Lett*. 2013 Feb;5(2):637–40.

EK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKÖLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRMELERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01-19-14	Tarih: 13 Ocak 2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, <u>çalışmanın retrospektif dosya taraması olması nedeniyle hastaların kişisel özelliklerinin paylaşılmaması, verilerin araştırma amaçları dışında kullanılmaması ve çalışma sonuçlarının paylaşılmasında kişi mahremiyetinin korunması ön koşulu ile araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</u>						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Cihan Yurdaydin
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Mehmet Gürel
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Tanju Özçelikay
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Nuhan Puralı
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Cem Atbaşoğlu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Serdar Öztürk
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Serap Sivri
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Zarife Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Banu Çakır
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Güngör Utkan
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Derya Öztuna
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Nüket Kutlay
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Gülsüm Aslan

*:Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON:	0312.595 82 27
	FAKS:	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda Setuksimab-Bevasizumab Yanıt Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hakan AKBULUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

