

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARIN
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNDE HEDEFE YÖNELİK AJAN
SEÇİMİNİN 'MAKİNE ÖĞRENMESİ' İLE PREDİKSİYONU**

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi Dr. Alkım YOLCU

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Atike Pınar ERDOĞAN

Manisa

2021

TEŞEKKÜR

Ciddi bir emek ve özveri ile hazırladığım tezimi tamamlamanın heyecanı ve gururunu yaşıyorum. Ve bu bölümde bazı teşekkürlerimi paylaşmak istiyorum.

Paylaşmış olduğu bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren Sayın Doç. Dr. Ahmet Dirican'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında tanıdığım ve tanıdıkça da çalışmaktan zevk aldığım, bilgisi ve mesleki tecrübelerini her daim en anlaşılır şekilde paylaşmış olan, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, sunduğu bakış açısıyla her soruma yanıt bulmama katkı sağlayan, hekimliğiyle, akademik ve klinik alandaki yaklaşımlarıyla örnek aldığım, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Atike Pınar Erdoğan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam vesilesiyle tanışmış olduğum ama iyi ki de tanıdığım, bu yıl tıp fakültesinin son sınıfında olmasına rağmen makine öğrenmesi alanında sahip olduğu bilgileriyle ve verilerin analizinde gösterdiği emekleriyle çalışmaya katkısı büyük olan, geleceğinin çok parlak olduğuna inandığım sevgili meslektaşım Hatice Elif Özdemir'e teşekkür ederim.

Hem tezim için veri toplarken hem klinikte sorduğum tüm sorulara getirdiği cevaplarla çözüme yaklaşmamı sağlayan, gelecekte başarılı bir onkolog olacağına inandığım değerli Uz. Dr. Ferhat Ekinci'ye; hastanenin en önemli ve en yoğun birimlerinde, yarattıkları huzur ve güven ortamı içinde çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum tüm Tıbbi Onkoloji Poliklinik ekibine; bu polikliniğin her daim uyumlu ve düzen içinde işleminde en önemli yere sahip olan, eğitimim boyunca her sunumunu keyifle dinlediğim, detaylı hasta yaklaşımı ile engin bilgi ve tecrübelerinden birçok kazanım edindiğim saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Gamze Göksel Öztürk'e teşekkür ederim.

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bana katkı sunan tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, değeri biçilemeyen canım aileme; varlığını hep hissettiğim en büyük şansım olan sevgili annem Şaziye YOLCU'ya, her konuda en değerli yol göstericim olan sevgili babam Yüksel YOLCU'ya ve tabi ki olmazsa olmazım ve aynı zamanda meslektaşım canım kardeşim Birkan YOLCU'ya desteklerini hiçbir zaman esirgemedikleri ve her zaman yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alkım YOLCU

Manisa

Eylül 2021



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	1
GRAFİKLER DİZİNİ	1
TABLolar DİZİNİ	2
KISALTMALAR DİZİNİ	3
I. GİRİŞ ve AMAÇ	6
II. GENEL BİLGİLER	8
II.1.Kolon ve rektum anatomisi	8
II.2.Kolorektal kanser	11
II.2.1.Tanımı	11
II.2.2.Epidemiyolojisi	11
II.2.3.Etiyolojisi	12
II.2.4.Risk faktörleri	13
II.2.5.Patogenezi	17
II.2.6.Genetiği	19
II.2.7.Hücre içi sinyal yolları	24
II.3.Kolorektal kanserde klinik	29
II.3.1.Semptomlar	29
II.3.2.Lokalizasyon	30
II.3.3.Tanı	31
II.3.4.Laboratuvar	31
II.3.5.Görüntüleme	32
II.3.6.Evrelleme	34
II.3.7.Histopatoloji	36
II.3.8.Grade	37

II.3.9.Tümör anjiogenez mekanizması	38
II.3.10.Prognostik ve prediktif faktörler	40
II.4.KRK'de tedavi	41
II.4.1.Lokalize KRK tedavisi	41
II.4.2.Metastatik KRK tedavisi	42
II.4.2.1.Kemoterapi	42
II.4.2.2.Hedefe yönelik ajanlar	43
II.4.2.2.1.Anti-EGFR	44
II.4.2.2.2.Anti-VEGF	44
II.5.Verit madenciligi, yapay zeka ve makine öğrenmesi	46
III. GEREÇ VE YÖNTEM	50
III.1.Araştırmanın tipi ve amacı	50
III.2.Hastaların belirlenmesi	50
III.3.Çalışma tasarımı ve makine öğrenmesi teknikleri	51
III.4.Çalışma akış şeması	59
IV. BULGULAR	60
V. TARTIŞMA	68
VI. SONUÇ ve ÖNERİLER	73
VII. ÖZET	75
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	77
IX. KAYNAKLAR	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sağ-sol kolon anatomisi	8
Şekil 2: Kolon topografik anatomisi	9
Şekil 3: Rektum anatomisi	10
Şekil 4: Çok aşamalı karsinogenez modeli	17
Şekil 5: Kolorektal kanserde adenom-karsinom sekans modeli	18
Şekil 6: Kanser hücreleri ait DNA ve kromatinde meydana gelen bazı değişiklikler	23
Şekil 7: APC'nin β -katenin fonksiyonunu düzenlemedeki rolü.....	25
Şekil 8: TGF- β sinyalinin kolon kanseri patogenezindeki ikili rolü.....	26
Şekil 9: EGFR sinyal iletim yolağı	28
Şekil 10: KRK lokalizasyonuna göre belirtiler	31
Şekil 11: Veri madenciliğinde verinin işleme süreci	47
Şekil 12: Yapay zeka, Makine öğrenmesi, Derin öğrenme	48
Şekil 13: k-katmanlı çapraz doğrulama	54

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Türkiye'de en sık görülen ilk 10 kanser türü insidansının uluslararası karşılaştırması	12
Grafik 2: Sporadik ve kalıtsal faktörlerle ilişkili kolorektal kanser vakalarının oranı	13

Grafik 3: Dünya çapında yaşa ve cinsiyete göre kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranı	14
Grafik 4: Makine öğrenme modelinin test hastaları üzerindeki sonuçları	64
Grafik 5: Makine öğrenmesi algoritmalarının ham veri ve SMOTE uygulanmış veri üzerinden doğruluk oranlarının karşılaştırılması	71
Grafik 6: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesi algoritmalarının doğruluk oranlarının karşılaştırılması	72

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kolorektal poliplerin sınıflandırılması	15
Tablo 2: KRK'de modifiye edilebilen risk faktörleri	16
Tablo 3: KRK'de gözlenen genetik mutasyonların prevalansları	21
Tablo 4: Kolorektal Kanser Evrelemesi	34
Tablo 5: Kolorektal Kanser Evrelemesi (Prognostik gruplar)	35
Tablo 6: Kolorektal karsinomlarda histolojik tipe göre sınıflandırma	37
Tablo 7: KRK'lerde histolojik grade'ler ve kriterleri	38
Tablo 8: Hedefleyici ajan ve prognoz süresine göre veri dağılımları-SMOTE öncesi ve sonrası	57
Tablo 9: Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri	60
Tablo 10: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesindeki algoritmalara ait oranlar (SPSS+SMOTE)	61
Tablo 11: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesindeki algoritmalara ait oranlar (GA+SMOTE)	62
Tablo 12: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesindeki algoritmalara ait oranlar (SPSS+GA+SMOTE)	63
Tablo 13: Naive Bayes, SVM'ye ait TP değerlerinin karşılaştırılması	63

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU: 5-fluorouracil

AI: Artificial Intelligence

AJCC/UICC: American Joint Comitee on Cancer/Union for International Cancer Control

ALP: Alkalen fosfataz

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BRAF: V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA 19-9: Cancer Antigen 19-9

CAPOX: capecitabine, oxaliplatin

CAPE-OX: capecitabine, oxaliplatin

OxCap: capecitabine, oxaliplatin

CEA: Carcinoembryonic Antigen

CIN: Chromosomal Instability

CIMP : CpG Island hipermetilasyon fenotip

CRP: C-Reaktif Protein

CTNNB: Catenin Beta

DCC: Deleted in Colorectal Cancer

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase

FAP: Familial Adenomatous Polyposis

FDA: Food and Drug Administration

FOLFOX: folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin

FOLFIRI: folinic acid, fluorouracil, irinotecan

FOLFOXIRI: folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan

FGF: Fibroblast growth factor

FP: False Positive
GA: Güven Aralığı
GLOBOCAN: Global Cancer Observatory
GWAS: Genome-Wide Association Study
HIF: Hypoxia-Inducible Factor
HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
IARC: International Agency for Research on Cancer
İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS: İrritabl Barsak Hastalığı
KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog
KRK: Kolorektal Kanser
KT: Kemoterapi
LOH: Loss of Heterozigosity
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LV: İleuoyorin calcium
MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase
mKRK: Metastatik Kolorektal Kanser
ML: Machine Learning
MLH1: MutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MMR: Mismatch Repair
MSH2: MutS homolog 2, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MSI: Microsatellite Instability
MSS: Microsatellite Stable
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NRAS: Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PDGFR: Platelet Derived Growth Factor Receptor
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS: Progression Free Survival
PIGF: Placental Growth Factor
PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase

PMS1-2: Postmeiotic segregation increased 1-2; Homolog 1-2, Mismatch Repair System Component

RAS : Rat sarcoma viral oncogen homolog

RR: R latif Risk

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SMAD: Mothers Against Decapentaplegic Proteins

SMOTE: Synthetic Minority Oversampling Technique

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

TGF : Transforming Growth Factor  

TNM: Tumor, Nodes, Metastases

TP: True Positive

Tp53: Tumor Protein 53

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR: Vascular Endothelial Growth Receptor

WHO: World Health Organization

WT: Wild Type

XELOX: xeloda (=capecitabine), oxaliplatin

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Gastrointestinal kanalın en sık görülen malignitesi kolorektal kanserdir (KRK). Ayrıca dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biri olup tarama ve tedavi stratejilerindeki gelişmelere rağmen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte, insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Sağkalım oranları kanser evresine göre değişmekte olup erken evrelerde 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindeyken ileri evrelerde %5'lere kadar düşmektedir.

Sistemik tedavide kemoterapideki gelişmelere ek olarak hedefe yönelik ajanların keşfi, metastatik KRK'de (mKRK) genel sağkalım süresindeki artış yanında progresyonsuz sağkalıma da olumlu katkı sağlamıştır. Hedefleyici ajanlardan özellikle setuksimab, panitumumab ve bevasizumab'ın kullanımı tedavi seçeneklerini arttırmış ancak diğer taraftan tedavi planlarının formülasyonunda karmaşıklık yaratmıştır. İlaç dirençleri, belirli toksiteler, karmaşık yönetim planları, mali yükün yanında hedeflenen popülasyonlarla ilgili sınırlı bilgi birikimi, klinikte doğru karar almayı zorlaştıran faktörler arasındadır. Ana sorular, "Hangi hastalarda tedaviden yanıt alınabilir hangilerinde alınamaz, hangi hastalara bu antikanser ilaçlara erişim sunulmalı ve bu kararlar hangi temelde alınmalıdır?" şeklinde özetlenebilir.

Tedavi seçenekleriyle ilgili kararlar histopatolojik tanıya, performans durumuna, yaşa, organ işlevine ve daha önce alınan tedaviye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ek olarak, tümörün biyolojik özellikleri ve metastatik hastalığın dağılımı ile ilgili özellikler de giderek daha önemli hale gelmiştir. Günümüzde moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmelerin kliniğe yansmasıyla her geçen gün bir yenisini eklenen genetik testlerle hastaya ve hastalığa ait değişkenlerin sayısı artmaktadır. Bu süreçte, prognostik yani tümörün doğası hakkında bilgi sağlayacak belirteçler ile belirli bir tedaviye yanıt veya direnç olasılığını gösterecek öngördürücü/prediktif belirteçlerin belirlenmesine yönelik araştırmalar diğer kanser türlerinde olduğu gibi KRK için de devam etmektedir.

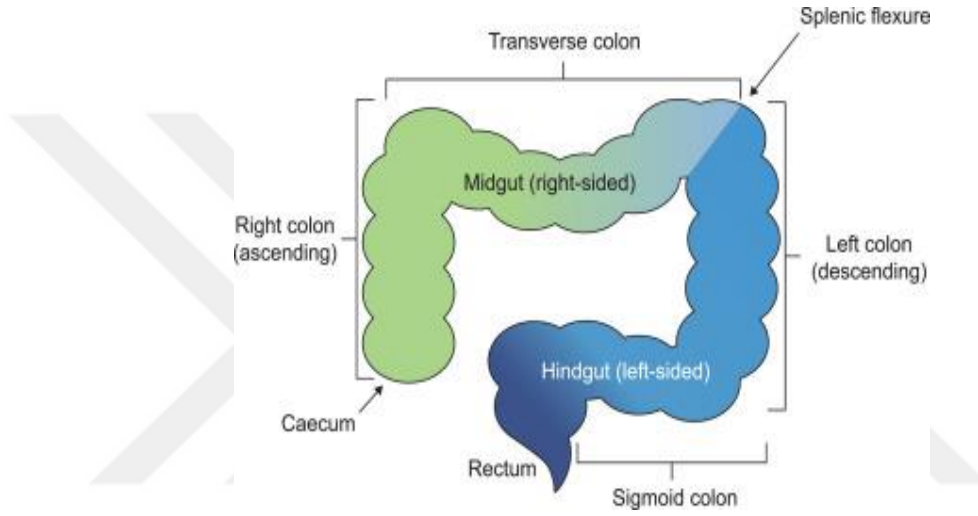
Çalışmamızda, yaygın ve ölümcül bir kanser türü olan mKRK'li hastaların birinci basamak tedavisinde seçilecek hedefe yönelik iki ajandan (bevasizumab veya setuksimab/panitumumab) hangisinin seçiminin hangi hastanın prognozuna katkı sağlayacağı ve buna dair ipuçlarının makine öğrenmesi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

II.1. Kolon ve Rektum Anatomisi

Kolon, gastrointestinal sistemin ileoçekal valv ile rektosigmoid köşe arasında kalan yaklaşık 150 cm'lik bölümüdür. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon ile devam ederek rektosigmoid köşede rektum ile birleşir.



Şekil 1: Sağ-sol kolon anatomisi

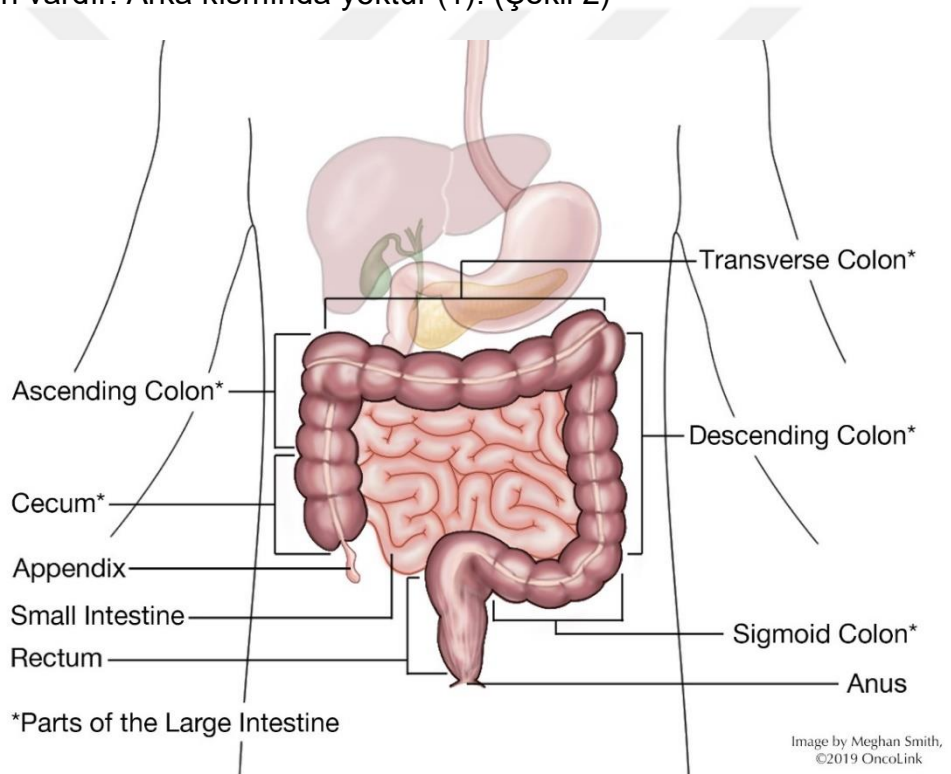
Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon, transvers kolonun sağ yarısı mid-guttan gelişirken, transvers kolonun sol yarısı, inen kolon ve sigmoid kolon, rektum ve anüs hind-guttan gelişmiştir. Klinik kullanım kolaylığı açısından ilk kısma sağ kolon, son kısma sol kolon denilmektedir (1). (Şekil 1)

Çekum, kalın barsağın ilk bölümüdür (Şekil 2). Tüm yüzeyleri periton ile örtülüdür. Yaklaşık 7,5–8,5 cm çapta ve kolonun en geniş yeridir. Kolon; sigmoid kolona doğru ilerledikçe progresif olarak daralır ve en dar olduğu yer 2,5 cm çapı ile sigmoid kolondur. Bu nedenle, çekum tümörleri semptomatik olduklarında büyük oldukları halde, sigmoid kolon tümörleri küçükken bile semptomatiktirler, distal kolon obstruksiyonunda perforasyonun en sık görüldüğü yer çekumdur (1).

Çıkan kolon, çekumdan başlayıp yukarı karaciğer sağ lob komşuluğuna kadar yükselir, burada hepatik fleksurayı oluşturup tranvers kolon ile devam eder. Ortalama uzunluğu 20 cm'dir. Ön ve yan kısımları periton ile örtülüdür (1). (Şekil 2)

Transvers kolon, sağ kolon köşesinden başlar, batını sağdan sola kat eder, dalak önünde sol kolon köşesini oluşturarak (splenik fleksura) aşağı döner. Yaklaşık 50 cm'dir ve tamamı periton ile örtülüdür (1). (Şekil 2)

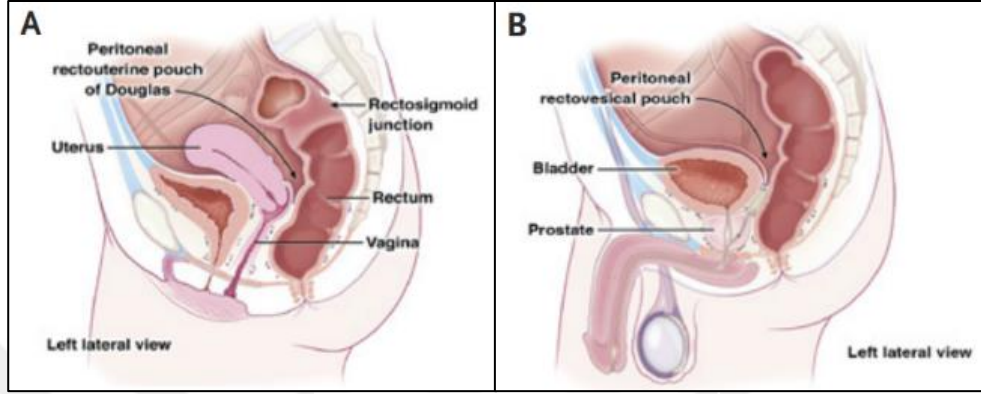
İnen kolon, splenik fleksuradan pelvis girişine kadarki 25 cm'lik kolon kısmıdır. Pelvis giriminde sigmoid kolon ile devam eder. Ön ve yanlarda periton vardır. Arka kısmında yoktur (1). (Şekil 2)



Şekil 2: Kolon topografik anatomisi

Sigmoid kolon, inen kolonun devamıdır. Boyu çok değişken olmakla birlikte 40 cm'dir. Rektosigmoid köşeden sonra rektum olarak devam eder. Tüm yüzeyleri peritonla örtülüdür (1). Sigmoid kolon, promontorium hizasında aşağıya sakrum konkavitesine doğru döner ve burası rektosigmoid köşe adını alır. Promontorium hizası rektumun başlangıcı olarak kabul edilir (1). (Şekil 3)

Rektum sakrum konkavitesinde 13-15 cm boyunca iner, koksiksin 2-3 cm altına ulaşır. Bu hizada kanalın doğrultusu arkaya döner levator kasların içinden geçer, yaklaşık 3-4 cm uzunluğundaki anal kanalı meydana getirerek anüste sonlanır (1). (Şekil 3)



Şekil 3: Rektum anatomisi

N Engl J Med 2018;378:e30

Rektum klasik olarak 1/3 üst, 1/3 orta, 1/3 alt olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Pratikte her bölüm 5 cm olarak hesaplanır. Rektumun üst 1/3'ü anterior ve lateralden peritonla örtülüdür, orta 1/3'ü sadece anterior peritonla örtülü iken alt 1/3 ise peritoneal refleksiyonun altındadır (1). (Şekil 3)

Gastrointestinal kanalın tamamında olduğu gibi kolon ve rektum kısmında da ortasında değişen çapta lümen vardır ve bu lümenin etrafı 4 tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir. İçten dışa sırayla; mukoza, submukoza, muskularis, serozadır. Mukoza; epitelyum, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmuştur. Submukoza çok sayıda kan ve lenf damarları ve submukozal bir sinir pleksusu (Meissner) içeren gevşek bağ dokusudur. Muskularis tabakası lümeneye yakın kısmı sirküler, dış kısmı longitudinal olan iki kas tabakasından oluşur. Bu iki kas tabakası arasında myenterik sinir pleksusu (Auerbach's) ile kan ve lenf damarlarını içeren gevşek bağ dokusu vardır. Seroza ise ince ve gevşek bir bağ dokusuyla örtülüdür. Kan, lenf ve yağ dokusundan zengindir (2, 3).

II.2.Kolorektal Kanser

II.2.1.Tanımı

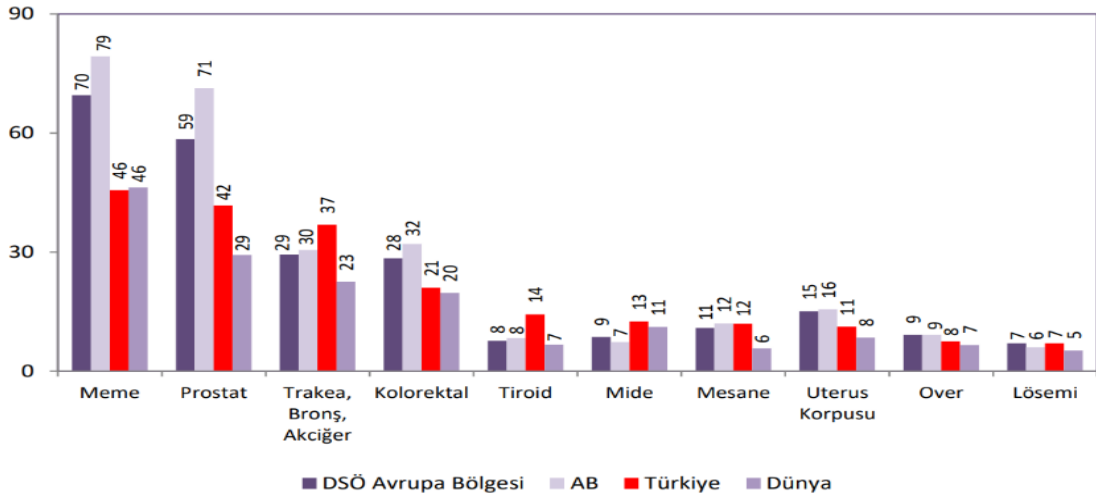
Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile ortaya çıkan ve genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır (4). Sindirim sisteminin birer parçası olan kolon ve rektum kısımlarından köken alan kanserler, halk arasında kalın barsak kanseri adıyla bilinen kolorektal kanser (KRK) olarak tanımlanmaktadır.

II.2.2.Epidemiyoloji

KRK, sıklığı ve yüksek mortalitesi ile önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde erkeklerde en sık 3. kanser, kadınlarda en sık 2. kanser nedeni olarak tespit edilmiştir (5, 6).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) bir alt kuruluşu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) ve bir parçası olan Küresel Kanser Gözlemevi (The Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) 2020 veritabanına göre dünya genelinde her yaş ve cinsiyette yeni tanı konulan kanser vakası sayısı 19,3 milyon olup kansere bağlı ölüm sayısı ise 10 milyon olarak belirlenmiştir. Yani dünyada her 5 kişiden biri yaşamı boyunca kansere yakalanmaktadır. Her 8 erkekten 1'i ve her 11 kadından 1'i kanser nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. 2020 yılı dünya genelinde en sık kanser kadın meme kanseridir (%11,7); ikinci sırada akciğer kanseri (%11,4), üçüncü sırada ise KRK (%10)'dir. Kansere bağlı ölümlerin ilk sırasında ise akciğer kanseri (%18) yer alırken bunu ikinci sırada kolorektal kanser (%9,4) izlemektedir (5, 6).

Dünya genelinde her yıl 1,9 milyon yeni vaka ve yaklaşık 930.000 KRK nedeni ölüm görülmektedir (5). GLOBOCAN 2020 verilerinde 84,3 milyon nüfusa sahip Türkiye için yıllık yeni kanser vaka sayısı (her yüz bin kişi başına) 233.834 ve kansere bağlı yaşam kaybı sayısı 126.335 olarak bildirildi. Erkeklerde en yaygın görülen ilk 3 kanser türü akciğer kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanser; kadınlarda en yaygın görülen ilk 3 kanser türü meme kanseri, tiroid kanseri, kolorektal kanser olarak yer almaktadır (7, 8). (Grafik 1)



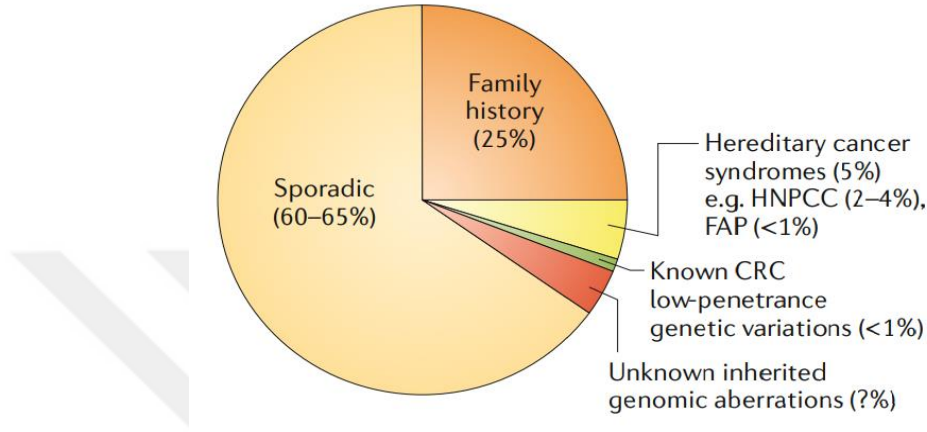
Grafik 1: Türkiye'de En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü İnsidansının Uluslararası Karşılaştırması (100.000 Dünya Standart Nüfusu), 2018

KRK insidansı çeşitli coğrafyalarda değişkenlik göstermektedir. Ülkelere göre yaş standardize insidans oranları karşılaştırıldığında en yüksek oranlara sahip ülkeler Macaristan, Güney Kore, Japonya, Hollanda, Slovakya, Norveç, Avustralya ve Yeni Zelanda şeklinde sayılabilir. En düşük oran ise Batı Afrika'da gözlenmektedir (9). Ülkelerin batılılaşmasının ardından KRK insidans oranlarında bir artış görülme eğilimi mevcuttur. Bu durum, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde gözlenen daha yüksek KRK insidans oranları ile desteklenmektedir.

II.2.3.Etyolojisi

KRK'lerin çoğunluğu (> %90), kolon ve rektumun glandüler epitel hücrelerinden gelişen kötü huylu bir neoplazm olan adenokarsinomdur (9). KRK, çok faktörlü bir hastalık sürecidir. Genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve sindirim sisteminin inflamatuvar koşulları, KRK'in gelişiminde rol oynar (10).

KRK vakalarının yaklaşık %60-65'i büyük ölçüde potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerine atfedilebilir edinilmiş somatik genetik ve epigenetik anormallikler yoluyla, sporadik olarak (yani, ailede KRK geçmişi olmayan veya KRK riskini artıran kalıtsal genetik mutasyonlar olmayan bireylerde) ortaya çıkar. (Grafik 2)



Grafik 2: Sporadik ve kalıtsal faktörlerle ilişkili kolorektal kanser vakalarının oranı

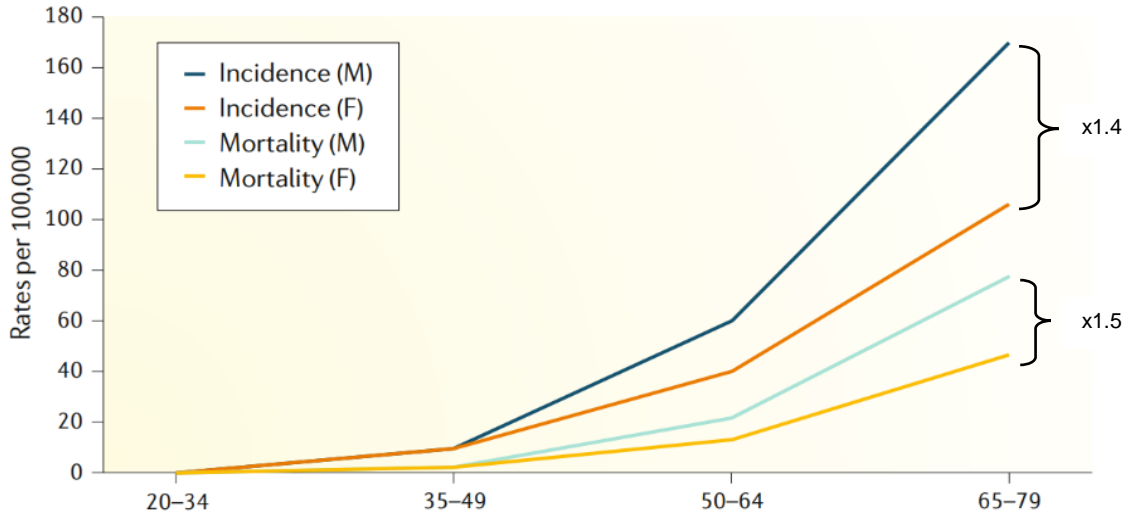
II.2.4.Risk Faktörleri

KRK risk faktörleri, modifiye edilemeyen ve edilebilir risk faktörleri olarak iki başlık altında incelenebilir (11).

Modifiye edilemeyen KRK risk faktörleri:

Yaş—Kolorektal kansere yakalanma olasılığı yaşla birlikte artar. Vakaların sadece %10 kadarı 50 yaş altında ortaya çıkarken, KRK gelişme ve ölüm oranları 50 yaşından sonra hızla artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 67'dir. KRK'den ölüm ise en çok 65-74 yaş aralığında olup ortalama yaş 72'dir (12). (Grafik 3)

İrk/Etnik—Bu açıdan değerlendirildiğinde, KRK tanısı ve ölümleri, hispanik olmayan Afrikalı Amerikalılar arasında en yüksektir. Ancak bilinen KRK sürücü genleri (örneğin APC, KRAS, TP53 ve BRAF) somatik mutasyonları ve mikrosatellit instabilite (MSI) için herhangi bir ırksal farklılık bildirilmemiştir (13).



Grafik 3: Dünya çapında yaşa ve cinsiyete göre kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranı (F, female; M, male.) GLOBOCAN 2018

Genetik Sendrom—KRK'nin kalıtsal bir bileşeni vardır ve ikiz çalışma, KRK'nin kalıtsallığını %35-40 olarak tahmin etmiştir. KRK vakalarının yaklaşık %25'inde, herhangi bir genetik kanser sendromu olmayan bir KRK aile öyküsü vardır (14). Nadir ancak yüksek penetrasyonlu yatkınlık genlerindeki kalıtsal germ hattı mutasyonlarının neden olduğu (örneğin, MLH1 ve APC, sırasıyla) kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanser (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC, Lynch sendromu olarak da bilinir) veya ailesel adenomatöz polipoz (Familial Adenomatous Polyposis, FAP) gibi kalıtsal kanser sendromları ise yalnızca %5'tir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (Genome-Wide Association Study, GWAS) tespit edilen, KRK riskiyle ilişkili olduğu bilinen, yaygın ancak düşük penetranslı genetik varyasyonlar, toplamda, KRK kalıtımının %1'inden daha azını açıklamaktadır. Sonuç olarak en yüksek risk artışı genetik temelli olsa da, KRK'lerin çoğunluğunu ailesel kanserden çok sporadik vakalar oluşturur.

Polip—Kolorektal kanserlerin büyük bir çoğunluğunun adenomatöz poliplerden geliştiği bilinmektedir. Polipler ve malignite potansiyelleri tabloda gösterilmiştir. (Tablo 1). Adenomatöz bir polipin kansere dönüşme olasılığı, lezyonun genel görünümüne, histolojik özelliklerine ve boyutuna bağlıdır. Polipler saplı (saplı) veya sesil=sapsız (düz tabanlı), adenomatöz, tırtıklı (=serrated) olabilir. İnvaziv kanserler, sesil, tırtıklı poliplerde daha sık gelişir.

Histolojik olarak adenomatöz polipler tübüler, villöz (yani papiller) veya tübülovillöz olabilir. Çoğu sesil olan villöz adenomlar, tübüler adenomlara göre üç kattan fazla malign hale gelir. Kalın barsakta herhangi bir polipoid lezyonun invaziv kanser içermesi olasılığı, polip boyutuyla ilişkilidir. < 1,5 cm lezyonlarda ihmal edilebilir (< %2), 1,5-2,5 cm lezyonlarda orta (%2-10) ve 2,5 cm'den büyük lezyonlarda önemli (%10). Adenomatöz poliplerin klinik olarak anlamlı hale gelmeden önce > 5 yıl büyüme gerektirdiği düşünülmektedir (15).

Tablo 1: Kolorektal poliplerin sınıflandırılması

Histolojik Tip	Polip Tipi	Malignite Potansiyeli
Neoplastik	Tübüler adenom	Var
	Tübülovillöz adenom	
	Villöz adenom	
Non-Neoplastik	Hiperplastik polip	Yok
	Hamartamatöz polip	
	Lenfoid polip	
	İnflamatuvar polip	

Sağlık durumu—Uzun süreli inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastalarda kalın barsak kanseri insidansı artmıştır. Kanserler, ülseratif kolitli hastalarda granülomatöz koliti (Crohn hastalığı) olanlara göre daha sık gelişir. İBH'li bir hastada KRK riski, hastalığın ilk 10 yılında nispeten küçüktür, ancak daha sonra yılda ~% 0,5-1 oranında arttığı görülmektedir. 25 yıl sonra hastaların %8-30'unda kanser gelişebilir. İrritabl barsak sendromu (İBS) ise daha yüksek bir riskle bağlantılı bulunmamıştır (16). Tip2 diyabetin erken evrelerinde ortaya çıkan insülin direncine bağlı olarak diyabet, KRK için yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (17). Çocukluk çağında malignite nedeniyle abdominal radyasyon alan bireylerde KRK başta olmak üzere gastrointestinal neoplazm riski önemli derecede artmıştır. Prostat kanseri için radyoterapi alan hastalarda rektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (18, 19).

Aile öyküsü—75 yaşından önce KRK geliştirme kümülatif riskinin, yüksek insidanslı bir ülkede genel popülasyonda %5 olduğu tahmin edilmektedir. KRK'nin yaşam boyu riski, bireylerin ailelerinde KRK veya kalıtsal kanser

sendromları öyküsü olduğunda önemli ölçüde artar. Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi, ailede KRK öyküsü olan bireyler için, KRK riskinin en az bir etkilenen birinci derece akrabası (ebeveynler, kardeşler veya çocuklar) için 2,24 kat ve en az iki birinci derece akrabası etkilenenler için 3,97 kat arttığını ortaya koymuştur. Nadir kalıtsal kanser sendromları dışında, bilinen kalıtsal mutasyonların çoğu, genetik olarak KRK'e yatkın olsa da, düşük penetranslıdır. Bu nedenle, ailelerde kümelenmiş KRK'lerin önemli bir kısmı kalıtsal değildir, ancak edinilmiş genomik sapmalar yoluyla KRK meydana gelmektedir. Bu durum, KRK riskinin modüle edilmesinde çevresel risk faktörlerinin önemine işaret etmektedir (20).

Modifiye edilebilen KRK risk faktörleri:

KRK öncelikle gelişmiş ülkelerin bir hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, ekonomik gelişme, diyet ve yaşam tarzında değişiklikler geçiren ülkelerde insidansta hızlı artışlar meydana gelmektedir. Fazla kilolu veya obez olmak, sedanter yaşam tarzı, yağdan ve rafine şekerden zengin, liften, sebze ve meyveden fakir beslenmek, alkol ve sigara kullanmak KRK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (9, 21-31). (Tablo 2)

Tablo 2: KRK'de modifiye edilebilen risk faktörleri

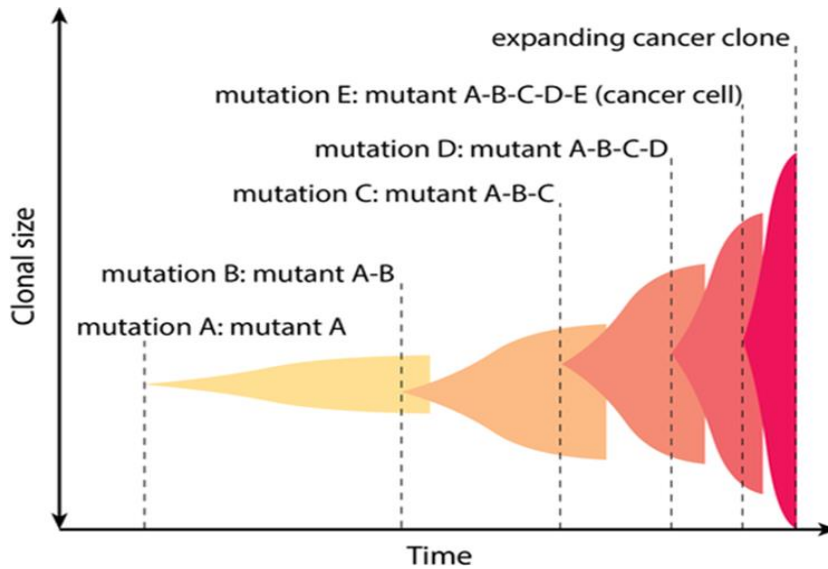
Risk veya koruyucu faktörler ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiler			
Etyolojik faktör	Kanıt seviyesi	Birimlik artış	KRK RR (%95 GA)
Obezite	↑↑	5 kg/m ² BMI	1.05 (1.03–1.07)
Toplam fiziksel aktivite	↓↓	5 MET-saat/gün	0.97 (0.94–0.99)
Batı tipi beslenme	↑↑	En çok vs en az	1.12 (1.01–1.24)
İşlenmiş et	↑↑	50 g/gün	1.16 (1.08–1.26)
Kırmızı et	↑	100 g/gün	1.12 (1.00–1.25)
Toplam lif	↓	10 g/gün	0.93 (0.87–1.00)
Alkol	↑↑	10 g/gün	1.07 (1.05–1.09)
Sigara	↑	İçen vs hiç içmeyen	1.15 (1.00–1.32)
Aspirin	↑↑	75-1200 mg/gün	0.76 (0.63–0.94)
Toplam kalsiyum	↓	300 mg/gün	0.92 (0.89–0.95)

↑↑, ikna edici risk faktörü; ↑, olası risk faktörü; ↓↓, ikna edici koruyucu faktör; ↓, olası koruyucu faktör; BMI (body mass index), vücut kitle indeksi; CI (confidence interval, güven aralığı; MET (metabolic equivalent of task), görevin metabolik eşdeğeri; RR (relative risk), göreceli risk; vs (versus), karşı

II.2.5.Patogenezi

KRK'ler %98'e varan oranda adenokarsinomlardan oluşur. Nöroendokrin kanserler, epidermoid karsinomalar, lenfomalar ve sarkomlar nadir olarak görülen histolojik tiplerdir. Adenokarsinomlar, kolorektal mukozanın kolumnar glandular epitelinden köken alır. Çoğu non-müsinöz tiptedir, müsinöz tip %20'lere kadar görülebilir. Taşlı yüzük hücreli karsinom görülen diğer bir varyanttır ve daha ileri hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir (32-34). Denebilir ki, KRK'lerin çoğu, etiyolojisi ne olursa olsun, adenomatöz poliplerden kaynaklanır.

Tümör baskılayıcı genleri inaktive eden ve onkojenleri aktive eden genetik ve epigenetik değişikliklerin ilerleyen birikiminin sonucu ortaya çıkan kanser kök hücresi (veya kök hücre benzeri hücre) KRK'in kaynağını teşkil etmektedir. Bu kanser kök hücreleri, kolonik kriptlerin tabanında bulunur ve bir tümörün başlatılması ve sürdürülmesi için gereklidir (34).



Şekil 4: Çok aşamalı karsinogenez modeli

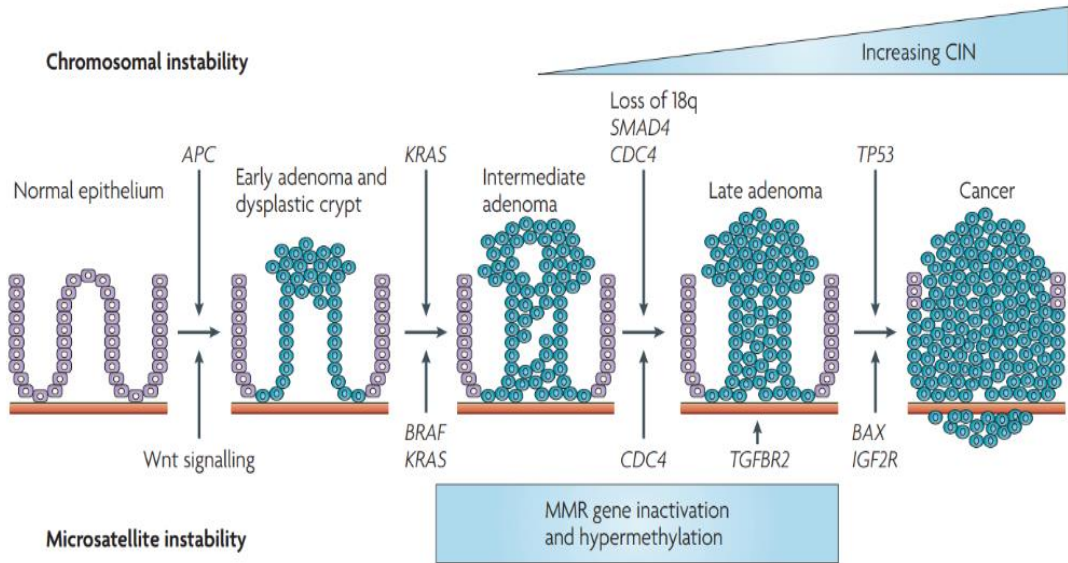
Genetik değişiklikler, kalıtsal veya kazanılmış mutasyonlar ile oluşabilmektedir. Fertilizasyon ve öncesinde gerçekleşen herhangi bir

mutasyon ebeveynden yavruya geçer ve germ hattı (germline) mutasyon olarak adlandırılır. Bir doku veya organın büyüme ve gelişmesi sırasında bir hücrede kendiliğinden ortaya çıkan mutasyona ise somatik mutasyon denir.

Germline mutasyonlar sık görülen herediter sendromların temelini oluştururken, sporadik kanserler çoklu somatik mutasyonların kademeli olarak birikmesi sonucu oluşmaktadır (34, 35). (Şekil 4)

Tümörlerin klonal yapısı, insan karsinogenezinin somatik mutasyon/klonal evrim teorisinin kritik bir özelliğidir. Bu modele göre, tek bir mutasyona uğramış hücre tarafından elde edilen büyüme avantajı, soyunun, komşu hücrelerinkinden daha fazla olmasına izin verir. Bu klonal popülasyonun içinden, tek bir hücre ikinci bir mutasyonu elde ederek, daha fazla klonal genişlemeye izin veren ek bir büyüme avantajı sağlar. Sonraki klonal genişleme dalgaları, daha fazla mutasyonun ardışık olarak edinilmesi, daha fazla hücresel düzensizlik ve nihayetinde invazyon ve metastaz yapma yeteneği ile sonuçlanır (33, 34). (Şekil 4)

En erken lezyon lokalize epitelyal proliferasyonlar şeklindedir. Bunu, küçük adenom oluşumu ve daha sonra bunların büyümesiyle displastik değişikliklerin ortaya çıkması ve sonunda da invaziv kanserin gelişimi izlemektedir.



Şekil 5: Kolorektal kanserde adenom-karsinom sekans modeli. Walther A. et al. Nat Rev Cancer, 2009

Bu kapsamda 1990'da Fearon ve Vogelstein, KRK'nin moleküler temelini, biriken her genetik olayın kolonik epitel hücresine seçici bir büyüme avantajı sağladığı çok aşamalı bir süreç olarak tanımladı (36). Bu model ilk tanımlandığında tübüler ve tübülovillöz adenomların karsinoma ilerlediği bildirilmiş, daha sonra sesil serrated adenomlar ve klasik serrated adenomların da kansere dönüşüm potansiyeli içerdiği gösterilmiştir. Bütün KRK'lerin yaklaşık %75'ini oluşturan bu klasik adeno-karsinom yolağı adenomatöz polipozis coli (APC) geninin somatik mutasyonu ile başlatılmaktadır (37). APC geninde görülen mutasyon adenom gelişimi boyunca erken dönemde yer almakta, daha sonra adenomatöz evre boyunca KRAS mutasyonu, maligniteye geçişte ise p53 mutasyonu ve kromozom 18q delesyonundan söz edilmektedir. (Şekil 5)

Multipl genetik lezyonun birikimi ile ortaya çıkan KRK için üç ayrı moleküler yolak tanımlanmıştır: Kromozomal instabilite (Chromosomal Instability=CIN), mikrosatellit instabilitesi (Microsatellite Instability=MSI) ve CpG adacıklarında yoğun DNA metilasyonu fenotipi (Aberrant DNA methylation at CpG Islands=CIMP). Tümör birden fazla yolağın özelliğini gösterebilir. Klasik ve sesil serrated poliplerin kansere dönüşümü MSI, CIMP ve BRAF V600E mutasyonu ile; tübüler adenomatöz poliplerin kansere dönüşümü ise APC gen inaktivasyonu ve CIN ile ilişkili olarak bulunmuştur (38, 39, 40).

II.2.6.Genetiği

Kromozal İnstabilite (Chromosomal Instability=CIN) Yolağı:

Normalde her türün sabit bir kromozom sayısı vardır ama anöploidi gibi kromozomlardaki sayısal düzensizlikler veya translokasyon, delesyon gibi kromozomlardaki yapısal değişiklikler ile ortaya çıkan kromozomlardaki değişiklik durumu kromozomal instabilite olarak tanımlanır. Kromozal instabilite, "fonksiyon kazanımı" mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bunlar, onkogenler dahil olmak üzere büyümeyi teşvik eden yolların aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin veya apoptotik yolların azalmış aktivitesi ile sonuçlanmaktadır (40, 41).

Kromozomal insabilite yolağı temel olarak beşinci kromozomdaki (5q21) *APC* genindeki mutasyonlara bağlıdır, kolorektal kanser başlangıcı ve progresyonu sırasındaki en erken olaylar olduğu düşünölmektedir. *APC*, normal kolon epiteli tarafından eksprese edilir. *APC* geni mutasyona uğradığında kromozomların ayrılmasında defekt oluşur; bu durum anormal hücre bölünmesi ve anöploidi ile sonuçlanır. CIN, KRK'in %85'inde ortak özelliktir, en küçük adenomda da gözlenebilmesi, kromozomal instabilitenin KRK gelişiminde çok erken evrelerde oluştuğunu düşöndürmektedir. *APC* genindeki mutasyonlar sporadik KRK ve adenomların %60-80'inde saptanmaktadır. *APC* geninin yanı sıra, normal hücre büyüme ve bölünmesinin negatif düzenleyicisi olan *p53* genindeki mutasyonlar ile KRK'de kaybolmuş gen (Deleted in Colorectal Cancer=DCC) ile *K-Ras* onkogeni mutasyonları da kolorektal karsinogenezde etkilidir (42). CIN'in klonal farklılığını artırarak kansere dönüşöme neden olduğu düşünölmektedir. Çalışmalar CIN'in KRK'de kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir (43-46).

Mikrosatellit İnstabilite (Microsatellite Instability=MSI) Yolağı:

DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar sonucu tekrarlayan DNA dizileri gözlenebilir. Bu da mikrosatellit instabilitesi (MSI) gelişimi ile sonuçlanır. MSI, tüm insan genomunda yaklaşık yarım milyon civarında bulunan mikrosatellit tekrarlarla ilişkilidir. Mikrosatellitler, hem kodlayan hem de kodlanmayan bölgelerde, insan genomu boyunca dağılmış bir ila dört baz çiftinin tekrarlı DNA dizileridir. Tekrarlayan yapıları nedeniyle, mikrosatellitler, DNA replikasyonu sırasında DNA polimeraz enziminin mikrosatellit bölgelerde DNA dizisi üzerinde kayması nedeniyle replikasyon hatalarına meyillidir. Bu replikasyon hatalarının düzeltilmemesi durumunda çerçeve kayması mutasyonları veya protein trunkasyonlarına yol açabilir. Bu hatalar normal şartlarda Mismatch Repair (MMR) sistemi tarafından tamir edilebilecek hatalardır. MSI, MMR genlerindeki altta yatan bozukluğa bağlı olarak gelişir.

İnsan MMR sistemi, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 ve PMS2 proteinlerinden oluşur. MMR sistemi DNA replikasyonu sırasında kimyasal veya fiziksel hasar nedeniyle oluşan anormalliklerin tanınması ve eksiz edilmesinden sorumludur. MSI, esas olarak dört ana MMR genlerinden birinin (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6* veya *PMS2*) mutasyonla inaktivasyonundan kaynaklanır. HNPCC'de birisi germline olarak doğuştan diğer allelin de somatik inaktivasyonu; sporadik kolorektal kanserlerde ise her iki allelin de somatik inaktivasyonu, söz konusudur. Bu mutasyonlar, TGBF-RII, ILGF, E2F4 ve BAX gibi mikrosatellit bölgeler içeren tümör gelişiminde önemli olan genlere ait mutasyonlardır. Bu genler MSI özelliği göstermeyen tümörlerde nadiren mutasyona uğramaktadırlar (47). (Tablo 3)

Tablo 3: KRK'de gözlenen genetik mutasyonların prevalansları

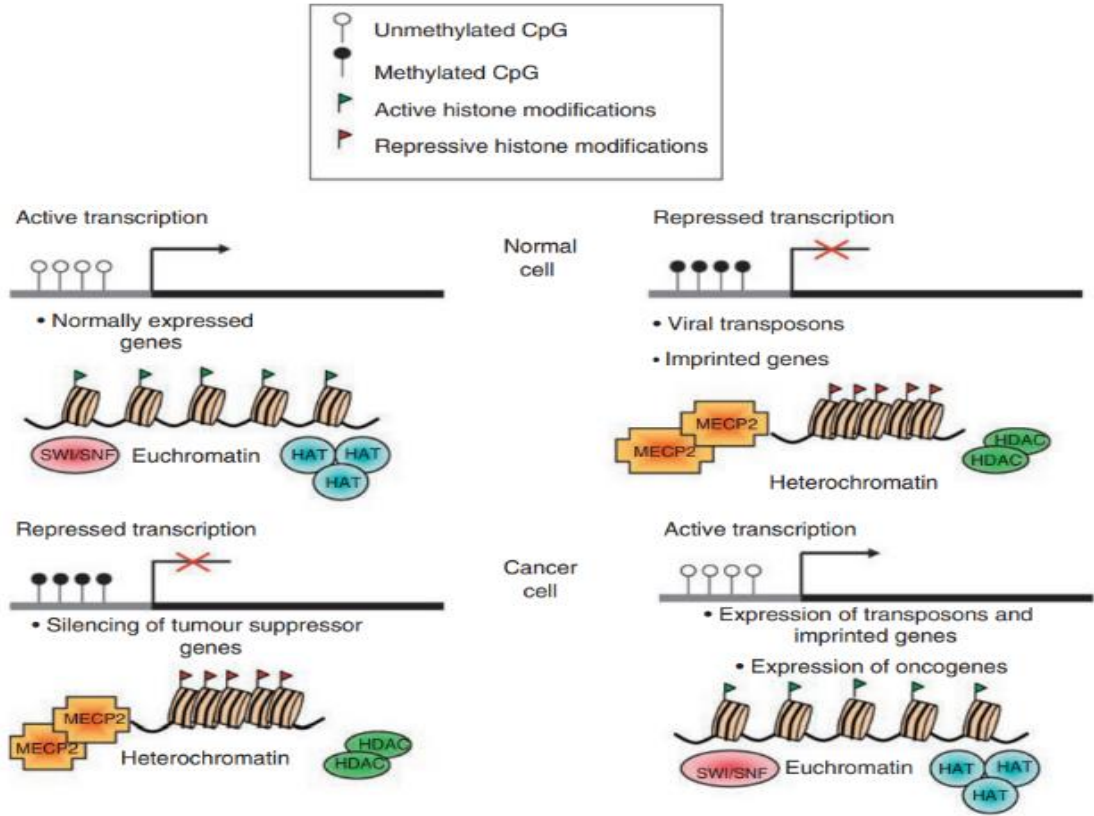
Gen	Lokasyon	Prevalans (%)	
Onkogenler			
KRAS	12p	50	12 ve 13. kodonlarda nokta mutasyonları görülür.
CTNNB1	3p22	4-15	APC mutasyonları olmayan tümörlerin %50'sinde.
SRC	20q11	2	Sadece metastatik tümörlerde tanımlanır.
Tümör Supresör Genler			
APC	5q21	70	Adenomun erken aşamasında ortaya çıkar.
TP53	17p13	50-70	Nadiren iyi huylu adenomlarda tanımlanır.
SMAD4	18q21	16	Kolorektal tümörlerin %70'i 18q'de alellik kaybı gösterir.
SMAD2	18q21	6	
DCC	18q21	3	
DNA Mismatch Repair Genler			
hMSH2	2p21	15	%90'ı hMSH2 veya hMLH1'dedir. Sporadik tümörlerde mutasyon verileri sınırlıdır, ancak MSI ile maksimum %26'sında somatik hMSH2 mutasyonları vardır.
hMLH1	3p21		
hPMS1	2q31-33		
hPMS2	7p22		
hMLH6	2p21		

İnsan genomu boyunca aşırı sayıda mikrosatellit bölge bulunduğu için MSI'nin insidansı araştırılan lokusa göre değişir. KRK'ler, MSI açısından üç gruba ayrılırlar. Araştırılan lokusların > %30-40'ında MSI gösteren tümörler yüksek seviyede mikrosatellit instabil (MSI-H) olarak adlandırılır. Araştırılan lokusların < %30-40'ında mikrosatellit instabilite gösteren tümörler düşük seviyede mikrosatellit instabil (MSI-L) olarak adlandırılır. Hiçbir lokusta mikrosatellit instabilite saptanmayan tümörler ise mikrosatellit stabil (MSS) olarak adlandırılır. MMR sistemindeki somatik mutasyonlar ve hipermetilasyonlar sporadik KRK'ların %15'inden sorumludur. Sporadik mikrosatellit instabilitesi yüksek KRK'ların çoğu MLH1 hipermetilasyonu sonucu ortaya çıkar. Yüksek düzeyde mikrosatellit instabiliteye sahip (MSI-H) tümörlerin metastaz ihtimalinin de daha az olması nedeniyle daha iyi bir prognoza sahip oldukları öne sürülmüştür. Ayrıca, MSI içeren tümörlerin CIN'li tümörlere göre prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir (48-51).

CpG adacıklarında yoğun DNA metilasyonu fenotipi (Aberrant DNA methylation at CpG Islands= CIMP):

Metilasyon, bir kimyasal bileşiğe, metil grubunun (CH₃) eklenmesidir. Metilasyon, biyolojik sistemlerde, genomun normal olarak düzenlenmesini ve gelişmesini sağlayan kimyasal bir reaksiyondur. Epigenetik mekanizmanın en iyi bilinenidir. Epigenetik terimi, primer DNA diziliminde bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki kalıtsal bir değişikliği tanımlar. Tümör oluşumunda gözlenen genetik sapmalara ek olarak epigenetik mekanizmaların da karsinogenezde önemli bir rol oynadığı netlik kazanmıştır (52). (Şekil 6)

Gen aktivasyonu, baskılanması ve kromatin şekillenmesi gibi epigenetik olaylarda yani gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayan metilasyon, iki sistem içermektedir. Bu sistemlerden biri DNA metilasyonu diğeri ise protein (histon) metilasyonudur. Protein metilasyonu en çok histon proteinleri için çalışılmış bir sistemdir ve genellikle histon metilasyonu olarak anılırlar. Histonların metillenmesi gen ifadesini açık ya da kapalı konuma getirerek gen ürününün oluşup oluşmamasını denetler.



Şekil 6: Kanser hücrelerine ait DNA ve kromatinde meydana gelen bazı değişiklikler. Lopez et al. 2009 HAT, histone acetyltransferase; SWI/SNF, switch/sucrose nonfermentable nucleosome remodelling complex; MeCP2, methyl CpGbinding protein 2; HDAC, histone deacetylase.

DNA metilasyonu, tipik olarak CpG (C;sitozin-P;fosfat-G;Guanin) bölgelerine DNA metiltransferaz enzimi ile bir metil grubunun bağlanması neticesinde gerçekleşir. Omurgalı genomunda CpG bölgeleri dediğimiz alanlar özellikle gen promotör bölgelerinde, yani genin başlangıcında normalden daha fazla bulunurlar. Bir anlamda, genin başlangıcı CpG adacıkları tarafından işaretlenmiştir ve buraya bağlanacak moleküller için tanınma bölgesi oluşturur. Ve insan genomunda DNA metilasyonu, sadece genom boyunca rastgele dağılmış olan ve CpG adacıkları (promotör bölgelerinde kümelenen CpG dinükleotitleri) olarak adlandırılan bölgede meydana gelir. DNA metilasyonu kararlı modifikasyondur ve hücre bölünmesiyle kalıtılabilir (53, 54). (Şekil 6)

Metillenme embriyolojik dönemde blastula aşamasında tamamlanır. Bu dönemden sonra metilasyon çevresel faktörlerle de etkileşerek gen ifadesine etki eder. DNA ve histon proteinlerinin kovalent modifikasyonları, kromatinin

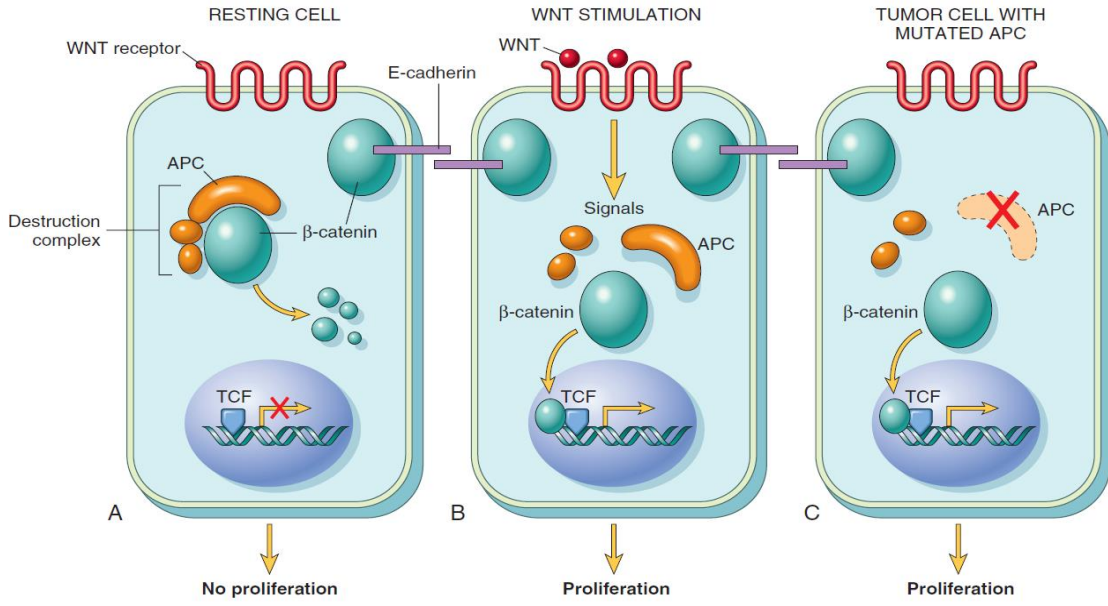
organizasyonu ve işlevinin düzenlenmesinde rol oynayan iki anahtar epigenetik modifikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (55).

Kanserlerde, DNA hipometilasyonu onkogenleri aktive ederek kromozom kararsızlığını başlatırken, DNA hipermetilasyonu tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına yol açar. DNA hipermetilasyonunun gözlemlendiği CpG adacıklarını yoğun şekilde içeren kanser dokuları, 'CpG adası metilatör fenotip' (CIMP) olarak adlandırılmıştır (56). CIMP-yüksek KRK'ler sporadik KRK'lerin %15-20'sini oluşturmaktadır. Genellikle kadınlarda ve ileri yaşlı hastalarda daha sık karşımıza çıkar. Patolojik olarak az differansiye, müsinöz veya taşlı yüzük hücrelidir. CIMP-yüksek tümörler 5-FU bazlı adjuvan kemoterapiden fayda görmeyebilir. CIMP pozitif tümörler BRAF mutasyonu, MLH1 gen mutasyonu ve KRAS mutasyonu ile ilişkilidir. CIMP negatif tümörler sıklıkla TP53 mutasyonu ile birliktelik göstermektedir (57-59).

II.2.7.Hücre İçi Sinyal Yolakları

Kolorektal kanser patogenezinde genomik ve epigenomik instabilite kadar hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozis, immortalizasyon, anjiogenezis ve invazyon gibi karsinogenezde kritik olayları düzenleyen çok özel genlerin mutasyonları ve bunun sonucu değişen sinyal yolakları da önemli yer tutar. Kolorektal kanserler için en iyi çalışılmış yolaklar Wnt- β Katenin sinyal yolağı, Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF)- β sinyali, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Mitojenler ile Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) ve Fosfatidil İnozitol 3-Kinaz (PI3K) yolaklarıdır.

Wnt sinyal mekanizması: APC genindeki mutasyon kolorektal karsinogenezisin erken evrelerinde oluşmaktadır. Klasik tübüler adenom gelişimi, CIN (+) kanserler ve familial adenomatöz polipozis koli ile ilişkilidir. APC bir tümör supresor gendir, APC geninin her iki allelinde mutasyon olması hücrede fonksiyonel APC protein yokluğuna yol açar ve bu da β -kateninin anormal birikimi ile sonuçlanır. APC proteini, Wnt sinyalini negatif olarak düzenlemektedir. (Şekil 7)



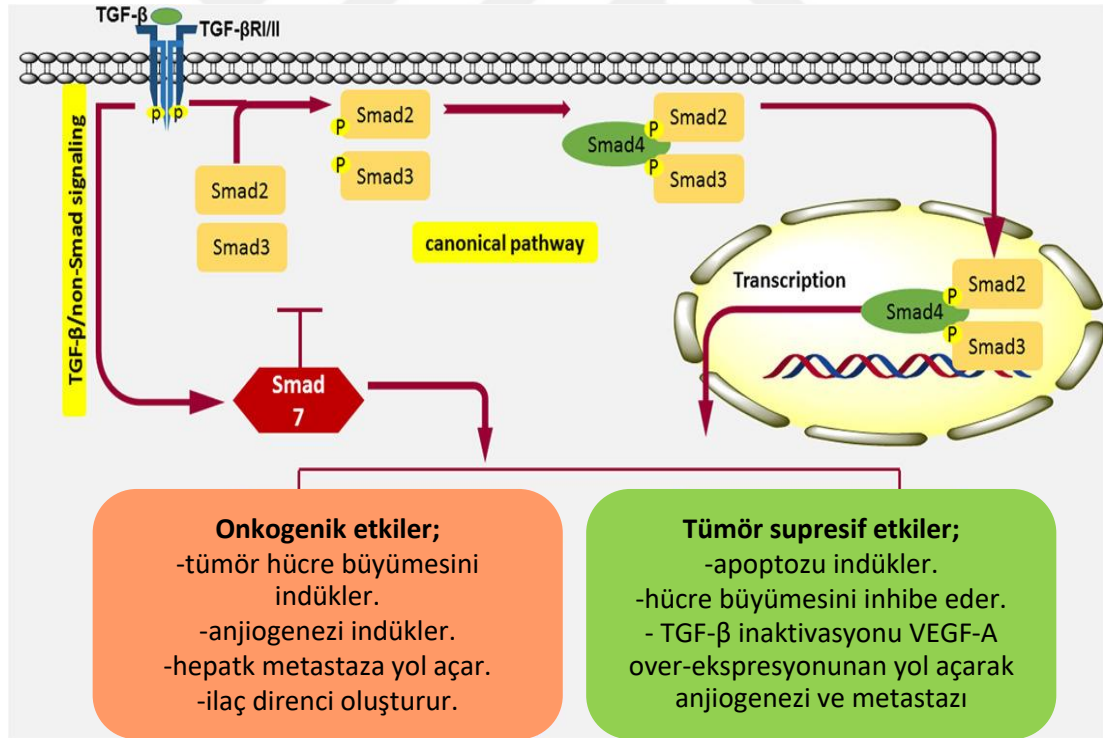
Şekil 7: APC'nin β -katenin stabilitesini ve fonksiyonunu düzenlemedeki rolü. Kumar et al. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10th edition, 2020.

APC genindeki mutasyon sonucu oluşan APC proteininin kaybı, nükleer β -kateninin stabilizasyonu ile WNT sinyalinin sürekli aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. β -katenin anormal birikimi, çok sayıda hücre büyüme faktörünü aktifleştirerek adenom oluşumuna neden olmaktadır. Bu sinyal yolağı ile ilgili yapılan araştırmalara rağmen APC, β katenin ve Wnt sinyal mekanizmasına ait henüz klinik kullanıma yansıyan herhangi bir molekül bulunmamaktadır.

TGF- β sinyal mekanizması: Transforming Growth Factor (TGF), hücrelerin büyümesini sağlayan polipeptid yapılı bir büyüme faktör topluluğudur. Alfa (α) ve beta (β) olarak 2 alt grubu mevcuttur. TGF- β süperailisi; biyolojik etkileri hücre siklusu kontrolü, erken gelişimin regülasyonu, farklılaşması, ekstrasellüler matriks oluşumu, hematopoezis, angiogenesis, kemotaksis, immün fonksiyonlar, apoptozis gibi olaylarının düzenlenmesini üstlenmiş multifonksiyonel sitokin ailesidir. Temel fonksiyonu proliferasyonunu sınırlamak (sitostatik etki) ve farklılaşmayı indüklemektir. TGF- β , Smad'lar ve bunların kofaktörleri ile birlikte hücrelerde, tümör baskılayıcı ve hücre metabolizmasını düzenleyici etki gösterir. Smad proteinleri sinyal iletiminden sorumlu Tip I reseptör kinazların subsratı olarak tanımlanmıştır. Reseptör den alınan sinyali çekirdeğe iletilmesinden sorumludur. Bu ailenin ilk üyeleri

Drosophila melanogaster de Mad (Mother against decapentaplegic), *Caenorhabditis elegans*'larda Sma (Smilar to mother against) olarak isimlendirilmiştir. Vertebralılarda ise bu proteinlerin homologileri Sma ve Mad kısaltmaları birleştirilerek Smad olarak isimlendirilmiştir (60, 61).

TGF- β sinyali, kolorektal karsinogenezisde tümör süpressör sinyal olarak bilinmektedir. TGF- β R2, kolorektal kanserli hastaların %30'unda saptanmıştır ve kolorektal karsinogenezisde ileri evre adenomdan kansere dönüşüm basamağında etkili olduğu düşünülmektedir. TGF- β mutasyonu MSI içeren tümörlerde yaygındır. MSI stabil olan tümörlerde %15 oranında tespit edilmiştir. TGF- β yolağı ile ilişkili SMAD-4 molekülü kolorektal kanserli hastaların %50'den fazlasında saptanmıştır ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. TGF- β ve yolağı ile ilişkili günümüzde klinik kullanıma yansıyan bir uygulama yoktur. Ancak SMAD-4 molekülünün prognoz ve 5-florourasil'e (FU) yanıt ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (62-66). (Şekil 8)



Şekil 8: TGF- β sinyalinin kolon kanseri patogenezindeki ikili rolü

18q Loss of Heterozygosity (LOH): 18. kromozomun uzun kolunda heterozigosite kaybı (18qLOH) KRK'li hastaların %70'inde saptanan ve en sık görülen sitogenetik değişikliktir. Bu bölgede yer alan, kolorektal kanserde

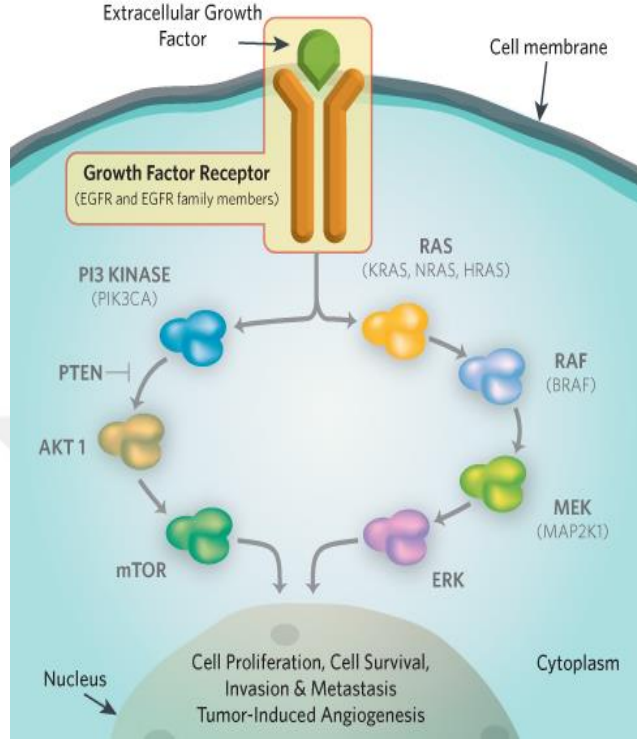
silinen bölge (Deleted in Colorectal Cancer = DCC) geni ve SMAD4 genlerinin karsinogenezisten sorumlu olduğu düşünülmektedir. TGF- β yolağında yer alan, SMAD2 ve SMAD7 mediyatörleri de bu bölgede yer almaktadır (67).

p53: Bir tümör supresör gen olup 17. kromozomun kısa kolunda lokalize olmuştur (17p) ve bir hücre fosfoproteini olan p53 proteininin sentezinden sorumludur. Bu protein hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. p53 geni normalde hücre siklusunda G1-S fazları arasında geçen sürede hücrenin oluşabilecek DNA hasarlanmalarına karşı korunmasını sağlamaktadır. p53'ün kaybı aynı zamanda hasarlanmış hücrelerin apoptozundaki gecikme ile birlikte.

p53 geninin inaktivasyonu adenomun karsinoma dönüşümüne aracılık etmektedir. Bu olay kolorektal karsinogenezin nisbeten geç dönemlerinde ortaya çıkan önemli bir basamaktır. Kolon kanserinde kromozom 17p nin delesyona uğrayan kısmı p53 geni içeren kısımdır ve sıklıkla p53 geninin bir alleli delesyona uğramışken diğer allelde nokta mutasyonu bulunmaktadır. Kolon kanserinde uzak metastaz varlığı ile 17. ve 18. kromozomlardaki (17p ve 18q) allelik kayıp ve delesyonlar arasında anlamlı bir birliktelik olduğu görülmüştür (68).

Epidermal Büyüme Faktörü Sinyal Mekanizması: Hücre içi sinyal iletiminde önemli bir yolak, ras/raf/MEK/ERK kinaz sinyal iletim yoludur. Ras proteini aktivasyonu ile aktif olan Raf/MEK/ERK sinyal iletim yolu insan kanserlerinin yaklaşık %30'unda etkilendiği bilinen önemli bir yolaktır. Ras aktivasyonunu RAF, MEK ve ERK proteinlerinin aktivasyonları takip eder. Ras ve raf aslında normal hücrelerde birer protoonkogendir, mutasyonlar sonucu onkogene dönerek hücrede neoplazm oluşumunu başlatır. Hücrede sinyal iletiminde protein kinazlar önemlidir. Protein kinazlar uygun sinyal aldığı anda diğer proteinlerin bazı amino asitlerine fosfat ekler. Hedef proteine fosfat eklenmesi (fosforilasyon) proteinin enzim aktivitesini, hücresel lokalizasyonunu veya diğer proteinler ile ilişkisini değiştirir. (Şekil 9) Protein kinazlar içinde yer alan tirozin kinazlar hücre membranında yer alan reseptör

tirozin kinazlar veya sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki farklı formda bulunmaktadır (69).



Şekil 9: EGFR sinyal iletim yolağı

Epitelyal kanserlerde artmış EGFR etkisi vardır. *Ras* geni bugüne kadar üzerinde en çok durulmuş olan onkogendir. İnsanda hücre içi uyarı iletimini düzenleyen bir nükleotidi (guanin) bağlayan proteini kodlayan 3 *ras* geni mevcuttur (K-ras, N-ras ve H-ras). K-ras geni 12.kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir.

Kolorektal kanserli hastaların %40'ında KRAS onkojeninin 12. ya da 13. kodonunda mutasyon saptanmıştır.

KRAS, EGFR sinyalinin BRAF aracılıklı MAPK sinyal mekanizmasında yer alan bir moleküldür. Ras mutasyonlarının çoğu adenom gelişiminin orta dönemlerinde oluşmaktadır. Ras protoonkogeninin tek başına aktivasyonu karsinom oluşumu için yeterli görünmemekle birlikte küçük adenomun büyük adenoma dönüşümü sürecinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca primer ve mKRK'li hastalar ile KRAS mutasyonu arasında doğru bir ilişki olduğu bildirilmiştir (70-72).

Raf onkogeninde bir nokta mutasyonu sonucu raf proteininin üç boyutlu yapısı ve buna bağlı aktivitesi değişir ve MAP kinaz yolağı üzerinden hücreyi aşırı uyarır ve hücre malign transformasyona döner. Kolorektal kanserlerin %10-15'inde BRAF V600E mutasyonu saptanmıştır. KRAS ve BRAF mutasyonlarından herhangi birinin varlığı MAPK yolağının aktivasyonu ile tümörigenezisin başlaması için yeterlidir. BRAF mutasyonu genellikle MSI içeren tümörlerde, CIMP (+) ve serrated tümörlerde sık olarak saptanmıştır.

Normal koşullarda EGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin fosfoinozimid-3 kinaz (PI3K) yolunu uyarmalarında Ras'ın etkinliği çok azdır. Ras mutasyonlarında ortaya çıkan ras onkogeni PI-3K yolunu aktive eder, hücrede apoptozisi baskılar, farklı genlerin ekspresyonunu aktive eder. Özellikle epitel hücrelerden köken alan kanserlerde bu yolağın aktiflendiği tanımlanmıştır (73).

II.3.Kolorektal Kanserde Klinik

II.3.1.Semptomlar

KRK'li hastalar üç şekilde ortaya çıkabilir: şüpheli semptomları olan hastalar; rutin tarama ile saptanan asemptomatik bireyler; barsak tıkanıklığı, peritonit veya nadiren akut gastrointestinal kanama ile acil başvuru ihtiyacı gelişen hastalar.

KRK'lerin ilk evresinde çoğu zaman semptom oluşmaz. Semptomların gelişmesi tümörün büyüklüğüne ve barsakta bulunduğu konuma göre değişiklik gösterebilir. Erken evre kolorektal kanser semptomlara neden oluyorsa, erken uyarı işaretleri olarak değerlendirilmelidir. Bu semptomlar sıklıkla sadece kolon ve/veya rektumu etkileyen ve uzak organlara yayılmayan lokal semptomlardır; ancak sindirim sisteminden daha fazlasını, tüm vücudu etkileyebilen sistemik semptomlar da görülebilir.

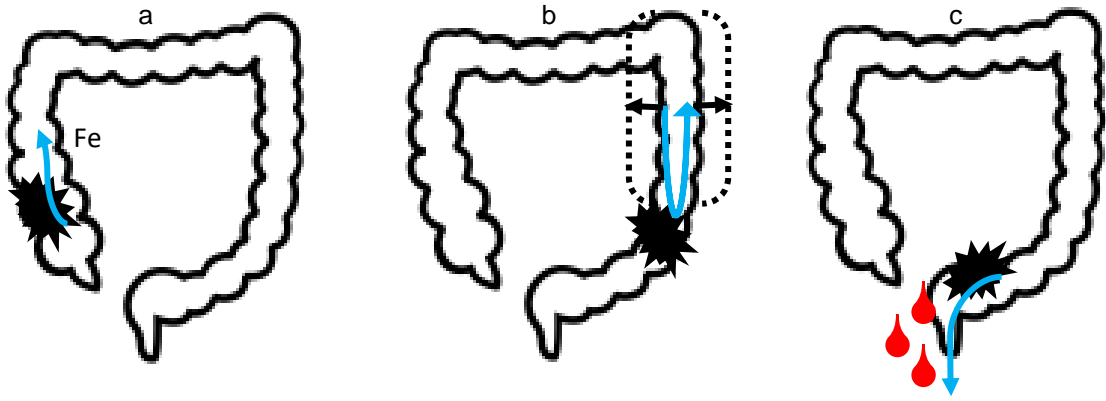
Hastalar ayrıca metastatik hastalık belirtileri/semptomları ile de başvurabilirler. Hastaların yaklaşık %20'si başvuru anında uzak metastatik hastalığa sahiptir (74). KRK, lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra bitişik ve transperitoneal yollarla yayılabilir. En yaygın metastatik bölgeler bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Hastalar bu alanlardan herhangi birine atıfta bulunabilecek belirti veya semptomlarla başvurabilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyma, supraklaviküler adenopati veya periumblikal nodüllerin varlığı genellikle ilerlemiş, sıklıkla metastatik hastalığa işaret eder. Barsak yolunun venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğundan, hematojen yayılımın ilk yeri genellikle karaciğerdir; bunu akciğerler, kemik ve beyin dahil diğer birçok bölge izler. Ancak distal rektumdan kaynaklanan tümörler, inferior rektal ven portal venöz sistemden

ziyade inferior vena kava'ya drene olduğu için başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir (75, 76).

II.3.2.Lokalizasyon

KRK vakalarının en büyük oranı, yaklaşık %50'si rektum ve sigmoid kolonda, yani rektosigmoid bölgede görülür. Erkeklerde, rektum ve sigmoid kolondaki vaka oranları kadınlara göre daha yüksektir. Çekum ve çıkan kolonda, oranlar kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olup barsağın diğer kısımlarında belirgin bir cinsiyet farkı yoktur. Sağ kolon karsinomları özellikle kadınlarda yaş ile beraber artmaktadır. 70 yaştan sonra erkek ve kadınlarda baskın olarak proksimal kolon kanserleri görölmektedir. Birden fazla odaklı karsinom vakaların %3-6'sında bulunur (77).

Çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısının çapı, sol kolon ve sigmoid kolona göre yaklaşık 2-2,5 kat daha geniştir ve dışkı, ileoçekal kapaktan sağ kolona geçerken, diğer kolon kısımlarına göre daha sulu kıvamda olmaktadır, kural olarak tıkanma görülmez. Bu nedenle sağ kolon yerleşimli malign tümörler, obstrüktif semptom görülmeden veya barsak alışkanlıklarında fark edilebilir değişiklikler olmaksızın büyük boyutlara gelebilirler. Bazı hastalarda çekumda lokalize tümörün ileoçekal kapağı infiltrate etmesiyle ince barsak tipi tıkanma gelişebilmektedir. Sağ kolon yerleşimli malign tümörler, genellikle ülserleşerek, dışkı görünümde bir değişiklik yapmayan, kronik, gizli kan kayıplarına neden olurlar. Sonuç olarak, çıkan kolonda malign tümör bulunan hastalarda, genellikle; yorgunluk, çarpıntı ve hatta angina pectoris gibi yakınmalar ortaya çıkabilir. Çıkan kolon yerleşimli malign tümörü olan bu hastalarda, ayrıca, demir eksikliği anemisine (DEA) işaret eden hipokrom, mikrositer anemi altta yatan bir malignitenin habercisi olabilir. Tümörlere bağlı kanamalar sürekli olmadığından, rastgele yapılan bir dışkıda gizli kan testi, negatif olarak sonuçlanabilir. Bu nedenle, menapoz öncesi en az iki doğum yapmış kadınlar dışında, herhangi bir yetişkinde açıklanamayan bir DEA varlığında, tüm kalın barsağın kapsamlı bir şekilde endoskopik olarak görüntülenmesi, zorunlu hale gelir. (Şekil 10)



Şekil 10: KRK lokalizasyonuna göre belirtiler (a-çekum/çıkan kolon, b-sigmoid kolon, c-rektum)

Dışkı, transvers kolon ve inen kolondan geçerken daha şekilli bir duruma geldiğinden, bu bölgelerde lokalize olan tümörler, dışkının geçişine karşı engel oluşturmakta; bu da, abdominal kramplara, nadiren barsak obstrüksiyonuna ve hatta, perforasyona zemin hazırlamaktadır. Rektum lokalizasyonlu kanserlerde en sık semptom, dışkılama sırasında meydana gelen kanamadır. Rektal kanama olması durumunda, görünürde hemoroidal hastalık veya bilinen divertikül hastalığı olsa bile, malign tümör varlığının araştırılması gerekir. Rektum yerleşimli tümörlerde, dışkılama sonrası tam boşaltamama hissi veya tenesmus da görülebilir. Perirektal tutulumlarda, sakral sinir ağrı invazyonuna bağlı nöropatik ağrı görülebilir (78, 79).

II.3.3.Tanı

KRK tanısı, genellikle kolonoskopi sırasında veya cerrahi bir örnekten elde edilen biyopsinin histolojik incelemesi ile konur. Histopatolojik olarak, kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin çoğu adenokarsinomlardır. Kolonoskopi, kolorektal kanser için en doğru tanı testidir, çünkü tüm kolon ve rektum boyunca olan lezyonları lokalize edebilir, biyopsi yapılmasına olanak tanır, senkron neoplazmları tespit edebilir ve prekürsör lezyonların çıkarılması ve tedavisine olanak tanır.

II.3.4.Laboratuvar

Kolorektal kanserler sıklıkla DEA ile ilişkili olmasına rağmen DEA yokluğu hastalığı dışlayamaz. Rutinde kullanılan tanısal bir laboratuvar tetkiki yoktur.

KRK vakalarında karaciğer metastazlarının saptanmasında karaciğer fonksiyon testlerini içeren rutin laboratuvar testlerinin tanısal değeri yoktur. KRK ile birçok serum belirteci ilişkilendirilmiştir. Bu belirteçlerin başında karsinoembriyjenik antijen (CEA) gelmektedir. CEA dahil tüm belirteçlerin erken evre KRK teşhisinde sensitivitesi düşüktür. Yapılan bir meta-analizde CEA'nin KRK kanser tanısında sensitivitesi sadece %48 olduğu sonucuna varılmıştır (80). Kanser dışı durumlarda da CEA yüksekliği saptanabilir. Gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, akut veya kronik inflamatuvar süreçler ve sigara kullanımı CEA yüksekliği yapan benign durumlara örnek gösterilebilir (81).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology, ASCO) tarafından, CEA'nin kolorektal kanserler için tarama veya tanı testi olarak kullanılması önerilmez. Fakat ASCO kılavuzunda, cerrahi planı olan hastalarda preoperatif dönemde, postoperatif takipte ve prognoz değerlendirilmesinde CEA seviyesine bakılması önerisi yer almaktadır (82). Yeni tanı konulan KRK hastalarında CEA düzeyinin prognostik değeri vardır. Preoperatif dönemde serum CEA seviyesi 5 ng/ml'den fazla olan hastalarda prognoz daha kötüdür (83). Cerrahi rezeksiyon sonrası normal düzeye gerilemeyen yüksek preoperatif CEA düzeyleri persistan hastalık varlığına işaret eder. Hasta, cerrahi veya kemoterapi için potansiyel bir aday olabileceyse, evre II ve III hastaları için beş yıl süreyle postoperatif CEA düzeylerinin seri tahlili yapılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası artan CEA düzeyi rekürren hastalığa işaret eder ve radyolojik görüntüleme planı yapmalıdır. KRK dışı vakalarda da CEA yüksekliği gibi ileri evre olmasına rağmen CEA seviyesi düşük saptanan KRK olguları da mevcuttur. Mevcut veriler KRK'de diferansiyasyon yokluğunun veya az olmasının düşük CEA düzeyi ile ilişkilendirilebileceğini belirtmektedir (84).

II.3.5.Görüntüleme

Semptom ve bulgular ile KRK şüphesi varsa bir sonraki basamak kolonoskopi, baryumlu enema, bilgisayarlı tomografi (BT) olmalıdır. Hastalara

tanının kesinleştirilmesi amacıyla mutlaka kolonoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalığın kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulur. Görüntüleme yöntemleri hastalığın yayılımını belirleyerek tedavi planında yardımcı olmaktadır.

Yeni tanı invazif kolorektal kanserli hastalara cerrahi öncesinde toraks, abdomen ve pelvis BT görüntülemesi yapılmalıdır. Böylece tümör yayılımı, bölgesel lenf nodu yayılımı, uzak organ metastazı ve tümör ilişkili komplikasyonlar (obstrüksiyon, perforasyon, fistül oluşumu) değerlendirilebilir. Preoperatif hastalarda özellikle kanama veya obstrüksiyon nedeniyle semptomatik olan hastalarda izole karaciğer veya akciğer metastazlarının olması primer tümöre cerrahi yaklaşımı değiştirmeyebilir. Rezeksiyona uygun invaziv kolon kanseri ile başvuran hastalara patolojik doku örneklemesi, total kolonoskopi, tam kan tetkiki, CEA düzeyi ve bazal toraks, abdomen ve pelvis BT'i içeren tam bir evreleme yapmak gerekmektedir. BT oral veya intravenöz kontrastlı çekilmelidir. Eğer kontrast kullanımı kontraendike ise hastalar kontrastsız toraks BT veya abdominopelvik manyetik rezonanslı görüntüleme MRG ile değerlendirilmelidir. BT'de karaciğerde metastaz şüphesi olan hastalarda karaciğerin kontrastlı MR görüntülemesi hepatik lezyonları görüntülemeye BT'e kıyasla daha belirleyicidir. Yeni tanı KRK vakalarında evreleme için preoperatif dönemde toraks BT'de hastaların %9'unda belirsiz pulmoner nodül saptanmış ve nodül saptanan hastaların %11'inin takibinde KRK metastaz olduğu görülmüştür. Belirsiz pulmoner nodüldeki düşük metastaz riski nedeniyle preoperatif tanıda veya takipte rutin önerilmez (85). Pozitron emisyon tomografisi (PET) preoperatif dönemde bazal değerlendirmede endike değildir. Eğer BT veya MR ile görüntülemeye şüpheli ve metastaz için belirsiz bir anomali varsa, tanımlama ile yaklaşımı değiştirecekse, daha ayrıntılı değerlendirme için PET yapılması düşünülmelidir. PET'in görüntüleme yöntemi olarak seçilmesi gereken durumlar; takipte CEA düzeyinin arttığı ve diğer görüntüleme yöntemleri ile hastalığın lokalize edilemediği vakalar veya görüntülemeye karaciğer metastazı ile uyumlu bulgusu olup metastazektomi planlanan hastalardır (86).

II.3.6.Evreleme

KRK tanısı konulduktan sonra tedavi ve prognozu belirlemek için lokal hastalık ve metastatik hastalık dereceleri tanımlanır. pT, pN, pM olarak adlandırılan patolojik evreleme için ise rezeksiyon örneğinin histolojik değerlendirilmesi gerekir. Klinik evreleme için fizik muayene, radyolojik, endoskopik ve intraoperatif bulgular kullanılabilir. Sıklıkla lokal ileri rektum kanseri için verilen preoperatif radyoterapi ve kemoterapi klinik evrelemeyi önemli ölçüde değiştirebilir; sonuç olarak, tedavi sonrası patolojik evreleme bir "yp" öneki ile belirtilir (ypT, ypN gibi). Biyopsi örneğinin incelenmesi klinik evreleme ve cerrahi rezeksiyon gereksinimi hakkında karar vermede önemlidir. Cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon gibi kötü histolojik özelliklerle ilişkisi olmayan invaziv malign poliplerde lenfatik ve uzak metastaz riski düşüktür.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve The International Union Against Cancer (UICC) tarafından oluşturulan "Tümör, Nod, Metastaz" (TNM) evreleme sistemi kolorektal kanser evrelemede standarttır. Daha önce kullanılmış olan Duke ve Modifiye Astler-Coller sınıflamasının kullanımı önerilmez. TNM evrelemede "T" boyuta bakılmaksızın tümörün penetrasyon derinliğini/invazyon derecesini, "N" bölgesel lenf nodu tutulumunu (Lenf nodu sayısının prognostik önemi nedeniyle en az 10-14 lenf nodununda değerlendirilmiş olması gerekmektedir.) ve "M" ise metastaz olup olmadığını gösterir. (Tablo 4, 5)

Tablo 4: Kolorektal kanser evrelemesi

Primer tümör-T evresi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze

T4	4a Tümör viseral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
	4b Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları-N Evresi	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1a 1 bölgesel lenf nodunda metastaz
	1b 2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
	1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)i
N2	2a 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
	2b 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz-M Evresi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	1a Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
	1b Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölge metastaz
	1c Peritoneal yüzeyde metastaz

Tablo 5: Kolorektal kanser evrelemesi (Anatomik evre/Prognostik gruplar)

Evre		T	N	M
0		Tis	N0	M0
I		T1	N0	M0
		T2	N0	M0
II	A	T3	N0	M0
	B	T4a	N0	M0
	C	T4b	N0	M0
III	A	T1-T2	N1	M0
		T1	N2a	M0

	B	T3-T4a	N1	M0
		T2-T3	N2a	M0
		T1-T2	N2b	M0
	C	T4a	N2a	M0
		T3-T4a	N2b	M0
		T4b	N1-N2	M0
IV	A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

KRK hastalarının %37'si tanı anında lokal hastalık (Evre I-II), %36'i lenf nodu pozitif regional hastalık (Evre-III) ve %22'si uzak hastalık (Evre IV) ile karşımıza gelmektedir (12).

Preoperatif klinik evreleme ise fizik muayene, BT ile yapılan karın ve pelvis taraması ve toraks görüntülemesi ile gerçekleştirilir. Standart uygulamada evre II, III veya IV kolorektal kanserli tüm hastalara, rezeksiyondan önce veya sonra göğüs, karın ve pelvik BT yapılması önerilmektedir. Güncel pratikte, karaciğer MRG, özellikle BT taramasında şüpheli fakat kesin olmayan bulguları olan hastalar ve potansiyel karaciğer rezeksiyonu hakkında karar vermek için kullanılmaktadır. PET taramaları, kolorektal kanserin rutin preoperatif evrelemesi için BT taramalarına göre ek katkı sağlamamaktadır (87).

II.3.7.Histopatoloji

KRK'lerde evreleme cerrahi sonrası numunenin patolojik evrelendirilmesi ile yapılmaktadır. Patolojik olarak kanserin grade'i, tümörün derinliği, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı, proksimal-distal ve radyal sınırların cerrahi pozitif veya negatif olması, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon varlığı değerlendirilmelidir. Kolon ve rektum tümörlerinin çoğunluğunu karsinomlar oluşturur. Diğer histolojik tipler ise nöroendokrin neoplazmlar, hamartomlar, mezenşimal tümörler, lenfomalardır. Karsinomların da %90'dan fazlasını

adenokarsinomlar oluşturur. (Tablo 6) Bunlar değişik derecede müsin salgılayan iyi, orta ve az gradede diferansiye adenokarsinomdur (88).

Tablo 6: Kolorektal karsinomlarda histolojik tipe göre sınıflandırma (DSÖ)

Adenokarsinom
Kribriiform-komodo tip adenokarsinom
Medüller karsinom
Mikropapiller karsinom
Müsinöz (kolloid) adenokarsinom (>%50 müsinöz)
Serrated adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom (>%50 taşlı yüzük hücre)
Adenoskuamöz karsinom
İğsi hücreli karsinom
Skvamöz hücreli (epidermoid) karsinom
İndiferansiye karsinom

Bu morfolojik varyantların bazıları prognostik önem taşır. taşlı yüzük hücreli kanserler genellikle kötü prognozlu agresif bir adenokarsinoma alt tipidir ve sıklıkla yetersiz MMR proteinleri ile ilişkilidir (89). Gland oluşumu iyi diferansiye tümörlerde daha büyük derecelerde bulunur. Kötü diferansiye veya indiferansiye adenokarsinomlar (yüksek grade tümörler) glandüler yapılar oluşturamazlar. Birçok hücre salgılanabilen müsin üretir. Ekstraselüler müsin, tümör duvarından geçer ve lokal yayılıma yardımcı olur (90).

II.3.8. Grade (Derecelendirme)

Tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesine ve diferansiasyonuna göre (puanlama 0-4 arasında) değişen derecelendirmeye grade denir. Adenokarsinomlar bez yapıların varlığı temel alınarak derecelendirilir. Evre ve grade arttıkça prognoz kötüleşir. G(Grade)1'de kanser hücresi normal kolorektal dokuya benzer. G4'de kanser hücresi normal doku morfolojisinden uzak, anormal görünümündedir. G2 ve G3 ise G1 ve G4 arasında morfolojik görünüm olarak değerlendirilir. (Tablo 7)

Tablo 7: KRK'lerde histolojik grade'ler ve kriterleri

	Tanımlayıcı Grade	Diferansiasyon	Kriter
Grade 1	Düşük	İyi	>%95 gland oluşumu olan
Grade 2	Düşük	Orta	%50-90 gland oluşumu olan
Grade 3	Yüksek	Kötü	%0-49 gland oluşumu olan
Grade 4	Yüksek	İndiferansiye	Gland oluşumu, müsin üretimi veya nöroendokrin, skuamöz, sarkomatoid farklılaşması olmayan
Değişken grade	Düşük	Değişken	Artmış düzeyde mikrosatellit instabilitesi olan

II.3.9. Tümör Anjiyogenez Mekanizması

Filizlenme yoluyla meydana gelen anjiyogenez, bir damardaki endotelial hücreleri çevreleyen bazal membranın enzimatik degradasyonu ve bunu takiben anjiyogenik uyarıya cevap olarak endotelial hücrelerin komşu stromaya göçünü ve proliferasyonunu kapsar. Endotelial hücrelerin farklılaşması ve maturasyonu, lümen oluşumu, perisitlerin göçü ve tüplerin kıvrımlarının birleşimi ile yeni kan damarlarının oluşum süreci tamamlanır (91). Anjiyogenez gerçekleşmediği sürece, besin desteği ve atık maddelerin uzaklaştırılması sağlanamayacağından dolayı, tümör yayılımı sınırlandırılır. Tümör kitlesi 1-2mm³'lük boyuta ulaştığında besin ve oksijen desteği için anjiyogenez uyarılır. Yeni damar oluşumu gerçekleşmediğinde ise tümör dokusu etraf dokudan difüzyon ile beslenir ve en fazla 0,5-1mm³'lük boyutlara ulaşabilir. Bu nedenle anjiyogenez solid tümörlerin ve metastazların yayılımında oldukça önemlidir (92).

Tümör dokusuna ait kan damarları normal kan damarlarından daha farklıdır. Tümör damarlanması, kıvrıntılı yapısı ve damar çaplarının düzensiz şekilde genişlemesi açısından oldukça karmaşıktır. Tümör büyüdükçe tümörün merkezindeki hücreler hipoksik hale gelir ve tümör dokusu anjiyogenezi başlatır. Heparine bağlanan büyüme faktörlerinin çoğu anjiyogenezi uyarmaktadır. Hücre yüzeyinde ve ekstraselüler matrikste bulunan heparan sülfata büyüme faktörlerinin bağlanması ile bu faktörler stabilize olur reseptörlerine olan afiniteleri artar.

Anjiyogenezi kontrol eden ana büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörüdür (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). VEGF, fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Factor, FGF), hepatosit büyüme faktörü (Hepatocyte Growth Factor, HGF), insülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like Growth Factor, IGF) sistemi ve hipoksi indüklenebilir faktör (Hypoxia Inducible Factor, HIF) gibi büyüme faktörlerinin endotelial hücre çoğalmasını arttırdığı birçok hayvan modelinde gösterilmiştir ve bu büyüme iskemik alan ile sınırlıdır (93, 94).

VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen (Placental Growth Factor, PlGF) oluşmaktadır. VEGF'nin promoter bölgesindeki genetik değişkenlik, VEGF proteininin aktivite ve ekspresyonunu etkiler ve aynı zamanda VEGF inhibitörlerinin faydasını da etkileyebilir (95). VEGF-A patolojik anjiyogenez için üzerinde en çok çalışılan ve farmakolojik olarak hedeflenmiş büyüme faktörüdür. VEGF-A epitelyal, endotelial, inflamatuvar ve hematopoietik hücrelerde üretilir, vasküler endotel hücrelerine selektif olarak bağlanır ve hem in vivo hem in vitro anjiyogenezi uyarabilir. Hem normal hem anormal anjiyogenez ile ilişkisi nedeniyle VEGF-A hem pro-anjiyogenik hem de anti-anjiyogenik tedavi için çekici bir hedef haline gelmiştir. Normal kapillerlere göre tümör dokusunda VEGF-A geçirgenliği daha fazladır ve tümör vaskülaritesinin düzensiz mimarisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. VEGF-A mRNA ve proteini büyük ölçüde tümör dokusunda upregüle edilmektedir. Bazı tümörlerde VEGF-A'nın aşırı ekspresyonu, kötü prognoz ve sağkalımda azalma ile ilişkilidir (96, 97).

VEGF anjiyogenik etkilerini yüksek afinite ile bağlandığı tirozin kinaz yapısındaki VEGFR (VEGF reseptörü) üzerinden gösterir. VEGFR; VEGFR-1 (Flt1), VEGFR-2 (Flk1 / KDR) ve VEGFR-3 (Flt4) olmak üzere üç tiptedir. Bu reseptörler IgG benzeri ekstraselüler bölgeye sahiptirler ve tirozin kinaz aktivitesi gösterirler.

VEGF-A ekspresyonu hipoksi durumunda artar. Azalan doku oksijenasyonuna uyum sağlamak amacıyla yeni kan damarı oluşumu sağlar. Hipoksi nedenli VEGF-A ekspresyonunda HIF aracılık eder. HIF'ler VEGF

geninin transkripsiyonunu artırır (98-101). Epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) ve transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming Growth Factor-beta, TGF- β) gibi sitokinler birtakım mekanizmalarla VEGF ekspresyonunu artırırken, interferon alfa (IFN- α) antianjiyogenik ve antitümör etki aracılığıyla VEGF gen inhibisyonuna aracılık eder (102). Bir hayvan modelinde VEGF reseptör inhibisyonunun tümör vaskülaritesinde %50-60 kayıba yol açtığı gösterilmiştir (103). Monoterapi olarak VEGF blokajı ile hem insan hem de hayvan tümör dokularında direkt ve hızlı antivasküler etki gösterilmiştir (104).

II.3.10.Prognostik ve Prediktif Faktörler

KRK'de klinik sonuçları önceden tahmin etmek ve verilecek tedavi yanıtlarını öngörebilmek için prognostik ve prediktif birtakım faktörler kullanılmaktadır. Bu faktörler patolojik, klinik, laboratuvar faktörler ve moleküler, lokal/sistemik immün inflamasyon belirteçlerinden oluşmaktadır.

KRK'de 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 (105). 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 geni 18q kromozomunda alel kaybı olan hastalarda, metastatik hastalık riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte tümör dokusunda MSI tespit edilmesi prognozun daha iyi olacağına işaretidir (106). Histolojik olarak tümörde lenfatik infiltrasyon olması MSIH (High Grade MSI) ile ilişkili olması nedeni ile iyi prognostik faktör olarak belirtilmektedir (105). 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 (107, 108). KRK'li hastaların %35-45'inde K-RAS

mutasyonu bulunmaktadır (109). K-RAS mutasyonu olan hastalarda özellikle EGFR üzerinden etkili olan monoklonal antikörlerin 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 antikör tedavileri (setuksimab/panitumumab) için prediktör olduğu gösterilmiştir. (110) Günümüzde setuksimab/panitumumab planlanan hastalarda total RAS (K- ve N-) mutasyonlarının bakılması rutin olarak önerilmektedir (109).

II.4.Kolorektal Kanserde Tedavi

KRK tedavisi, hastalığın lokalize veya metastatik olma durumuna göre değişmektedir.

II.4.1.Lokalize KRK Tedavisi

Metastatik olmayan lokal kolon kanseri için tek tedavi edici yöntem cerrahi rezeksiyondur. KRK'lerin yaklaşık %80'i kolon duvarına ve/veya bölgesel lenf nodlarına lokalizedir. Bazı erken evre KRK'de sadece lokal endoskopik rezeksiyon yöntemleri uygundur. Cerrahi rezeksiyonunun amacı, primer tümörü, beslendiği vasküler yapılar ve lenfatik drenajı ile birlikte temiz cerrahi sınırla tamamen çıkartmaktır (111). Tümör potansiyel olarak rezeke edilebilir bir organ veya yapıya infiltrasyon gösteriyorsa primer tümörle birlikte bu yapılarında tamamen rezeksiyonu gerekmektedir. Sporadik kolon kanseri olan hastaların %3-5' inde senkron kolon kanseri olduğu bildirilmiştir (112). Bu yüzden tüm hastalara mümkünse ameliyattan önce tam kolonoskopi yapılmalıdır. Komplike hastalık nedeniyle preoperatif kolonoskopi mümkün değilse, intraoperatif veya postoperatif tam kolonoskopi yapılmalıdır. Primer kolon kanserinin cerrahi rezeksiyonu, tümörün, majör vasküler pediküllerinin ve etkilenen kolon segmentinin lenfatik drenaj havzasının tamamen çıkarılmasıdır (111). Cerrahi rezeksiyon teknikleri anatomik olarak lezyonun konumuna, kanlanmasına ve malign lezyonlar için kolonun lenfatik drenajına dayanır. Bu parametrelere göre sağ, sol, segmental, total veya subtotal kolektomi yapılmasına karar verilmektedir (113).

II.4.2. Metastatik KRK Tedavisi

mKRK'li hastalar için tedavi yaklaşımı palyatiftir ve genellikle sistemik tedaviden oluşur. Hastaların yaklaşık %20'si tanı anında metastatiktir. mKRK tanılı hastalarda karaciğer, akciğer, lenf nodları ve periton sık görülen metastaz bölgeleridir. Akciğer veya karaciğerde izole metastazı olanlar, lokal rekürrensi olanlar ve sınırlı intraabdominal hastalığı olanlar cerrahi eksizyondan fayda görürler. Kemoterapi ise mKRK'lerde palyatif olarak verilmektedir. Tedavi hedefi hayatta kalma süresini uzatmak ve yaşam kalitesini mümkün olduğunca arttırmaktır. Karaciğere sınırlı metastazı olan evre IV KRK'li hastalarda cerrahi olarak kür sağlanabilir. Başlangıçta rezektabl olmayan karaciğer metastazı olan hastalar bile kemoterapi yanıtı yeteriyse rezeksiyona uygun hale gelebilmektedir. Bu yaklaşım konversiyon tedavisi olarak tanımlanmaktadır. Palyatif tedavide objektif yanıt oranı (uzamış sağkalım ve/veya progresyonsuz sağkalım) tedavi yararını gösteren en iyi gösterge değildir. Palyatif yaklaşımda stabil hastalık elde etmek tedavi başarısı olarak düşünülebilir (114).

II.4.2.1. Kemoterapi

Rezeke edilemeyen mKRK tedavisi konvansiyonel kemoterapidir. Konvansiyonel kemoterapiye ek olarak, RAS mutasyonu durumuna göre, anti-EGFR veya anti-VEGF monoklonal antikorları eklenebilmektedir. mKRK hastalarında anti-tümör aktiviteye sahip farklı ilaç grupları onaylanmıştır. Floropirimidinler (5-Fluorourasil =5-FU, Kapesitabin); irinotekan; oksaliplatin; EGFR hedefli insan monoklonal antikorlar (setuksimab ve panitumumab); VEGF hedefli monoklonal antikor (bevacizumab) ve VEGF reseptör 2'e bağlanarak reseptör aktivasyonunu inhibe eden rekombinan antikor (ramucirumab); intravenöz aflibercept; anjiyogenik, stromal ve onkojenik kinazların oral inhibitörü regorafenib mevcut tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Klinik rehberlerde hedefe yönelik tedavilerle kombine veya tek başına FOLFOX (folinic acid= leucovorin calcium, fluorouracil, oxaliplatin), FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin calcium, irinotecan), XELOX (capecitabine=xeloda, oxaliplatin; =CAPOX, CAPE-OX, OxCap), infüzyonel 5-

FU/LV (fluorouracil, leucovorin calcium; =5-FU/FA fluorouracil, folinic acid) veya tek ajan kapesitabin ve FOLFOXIRI şemaları yer almaktadır (115).

Birinci basamak tedavide FOLFIRI veya FOLFOX arasındaki seçim genellikle beklenen toksisiteye bağlıdır. İrinotekan topoizomerez-2 enzim inhibisyonu yoluyla DNA sentezini engeller ve en önemli yan etkileri diyare, alopesi ile kemik iliği süpresyonudur. İrinotekan karaciğer tarafından metabolize edilir ve hiperbilirubinemi durumunda doz azaltımı yapılmalıdır (116). Oksaliptatin irinotekandan daha az ishale neden olur ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenlidir (117). En önemli yan etkisi kümülatif dozda ortaya çıkan nöropatidir. Birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu durumunda başlangıçta FOLFOX veya CAPOX ile tedavi edilen hastalara FOLFIRI, başlangıçta FOLFIRI ile tedavi edilen hastalara FOLFOX veya CAPOX önerilmektedir.

II.4.2.2.Hedefe Yönelik Ajanlar

2000 yılından itibaren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, US Food and Drug Administration) tarafından onaylanan yeni antikanser ilaçlar değerlendirildiğinde, büyük kısmını hedefe yönelik ilaçların oluşturduğu görülmektedir (118, 119). Günümüzde mKRK'de tedavi hedefi olarak EGFR ve VEGF/VEGFR sinyal yolağı ön plana çıkmıştır. Klinik araştırmalardaki artışa rağmen tedavide ilaçların kombinasyonu ve sıralamasına ilişkin net bilgi henüz oluşturulamamıştır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzundaki önerilere bakılacak olursa birinci basamak tedavide konvansiyonel kemoterapiye bevacizumab eklenmesi önerilmektedir. Aflibersept ve ramusirumabın oksaliptatin içeren rejimlere dirençli veya bu rejimler altında progrese olmuş mKRK hastalarında ikinci basamak tedavide FOLFIRI ile kombine olarak kullanımı önerilmektedir. Regorofenib ise; floropirimidin, oksaliptatin, irinotekan bazlı kemoterapi ve anti-VEGF tedavisine veya RAS mutasyonu olmayan (Wild type RAS) grupta ise bir anti-EGFR tedavisine dirençli mKRK'lerin tedavisinde üçüncü basamak tedavide oral tek ajan olarak önerilmektedir (120, 121).

II.4.2.2.1.Anti-EGFR

EGFR reseptörün uyarılması sonucu RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolları aktive olarak karsinogenesize yol açmaktadır. Setüksimab ve panitumumab EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikordur, EGFR'nin hücre dışı alanına bağlanarak RAS/RAF/MEK/ERK yolağını bloke eder. Bu tedavinin mKRC hastalarında klinik yararı gösterilmiştir (122). Bununla birlikte, bu yolaktaki sinyal moleküllerinde bir mutasyon meydana gelirse, anti-EGFR antikoru bu yolağı engelleyemez ve tedaviye dirençle sonuçlanır (123, 124).

Setüksimab ve panitumumabın etki mekanizmaları aynıdır; ancak setüksimab kimerik yapıda iken panitumumab insan monoklonal antikordur ve daha az antijeniktir, monoterapide panitumumab ile setüksimabın etkinlikleri benzer bulunmuştur (125). Setüksimaba dirençli hastalarda panitumumabın yararı olup olmadığı tartışmalıdır (126, 127). Anti-EGFR ajanların en sık görülen yan etkisi akneiform deri döküntüleridir, diğer yan etkiler ise infüzyon reaksiyonları, diyare ve hipomagnezemi (124).

II.4.2.2.2.Anti-VEGF

Tümör aracılı anjiyogenez sürecindeki en önemli olay, VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanmasıdır. Anti-VEGF tedaviler ile damar endotel hücrelerindeki VEGF bloke edilir. Bevasizumab ve ramucirumab gibi monoklonal antikordur, ziv-aflibercept füzyon proteini, VEGF ile stimüle edilen tirozin kinazları inhibe eden oral küçük moleküller (lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib) bu grupta yer alır.

Bevasizumab VEGF-A'yı hedefleyen rekombinant humanize monoklonal IgG1 antikordur. İnsan VEGF'nin biyolojik aktivitesini inhibe eder. Ziv-aflibercept insan VEGF reseptörleri 1 ve 2'nin hücre dışı etki kısımlarındaki VEGF bağlama bölgeleri ile insan immunoglobulin G1'in Fc parçalarının füzyonu sonucu oluşturulan bir rekombinant füzyon proteindir. VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne (PlGF) bağlanarak bu ligandların reseptörüne bağlanmasını ve ilgili reseptörlerinin aktivasyonunu inhibe eden tuzak reseptörü görevi görür. Daha önce oksaliplatin rejimi almış veya ilaç

direnci olan mKRK'li hastalarda FOLFIRI kombinasyonu ile verildiğinde sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Ramusirumab ise VEGFR-2'e bağlanarak reseptör aktivasyonunu bloke eden IgG1 sınıf rekombinant monoklonal bir antikordur. Ramucirumab birinci basamak tedavide bevasizumab, oksaliptatin ve floropirimidin içeren rejim almış ve progrese olmuş mKRK tedavisinde FOLFIRI rejimi ile birlikte verilebilmektedir. Tümördeki vasküler yapıda tümör hücrelerinde görülen RAS ve BRAF mutasyonu yoktur. Antianjiyojenik tedavi, anti-EGFR MAPK yolağındaki mutasyonlardan daha az etkilenir (128).

VEGF reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesinin bloke edilmesi bir diğer tedavi stratejisidir. Bu amaçla kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinden sadece regorafenib KRK tedavisi için onaylanmıştır. Anti VEGF ajanlara bağlı yan etkiler; bağırsak perforasyonu, hipertansiyon, arteryel ve venöz trombus, yara iyileşmesinde gecikmedir (129).

Bevasizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını tanıyan ve anti-VEGF etki gösteren humanize monoklonal bir antikordur. Anti-VEGF tedavisinin etkinliğinin kanıtlandığı ilk malignite kolorektal kanserlerdir. Bevasizumabın yarı ömrü ortalama 20 (11-50) gündür. Dolaşımdaki VEGF'i bağlar, endotel proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu engeller. Ayrıca endotel hücre apoptozisini uyarır ve var olan damarlarda regresyon olur (130).

mKRK'de birinci basamak rejimlere bevasizumabın eklenmesinin ölüm oranında %19 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birinci basamak tedavide bevasizumab içeren bir KT rejiminin sadece KT ile karşılaştırıldığı çalışmaların analizinde genel sağkalımda yaklaşık olarak iki ay avantaj sağladığı görülmüştür (120). Bevasizumabın tedaviye eklenmesi sonucunda objektif yanıt elde edilmese dahi sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalarda özellikle progresyonsuz ve genel sağkalım üzerine etkisi olduğu görülmüştür (115). Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre bevasizumaba yanıtız grubun bevasizumaba yanıt veren grup kadar fayda gördüğü tespit edilmiştir (131).

Birinci basamakta bevasizumab içeren KT rejimi ile tedavi edilen hastalarda progresyon dışında ikinci basamak tedavide bevasizumabın

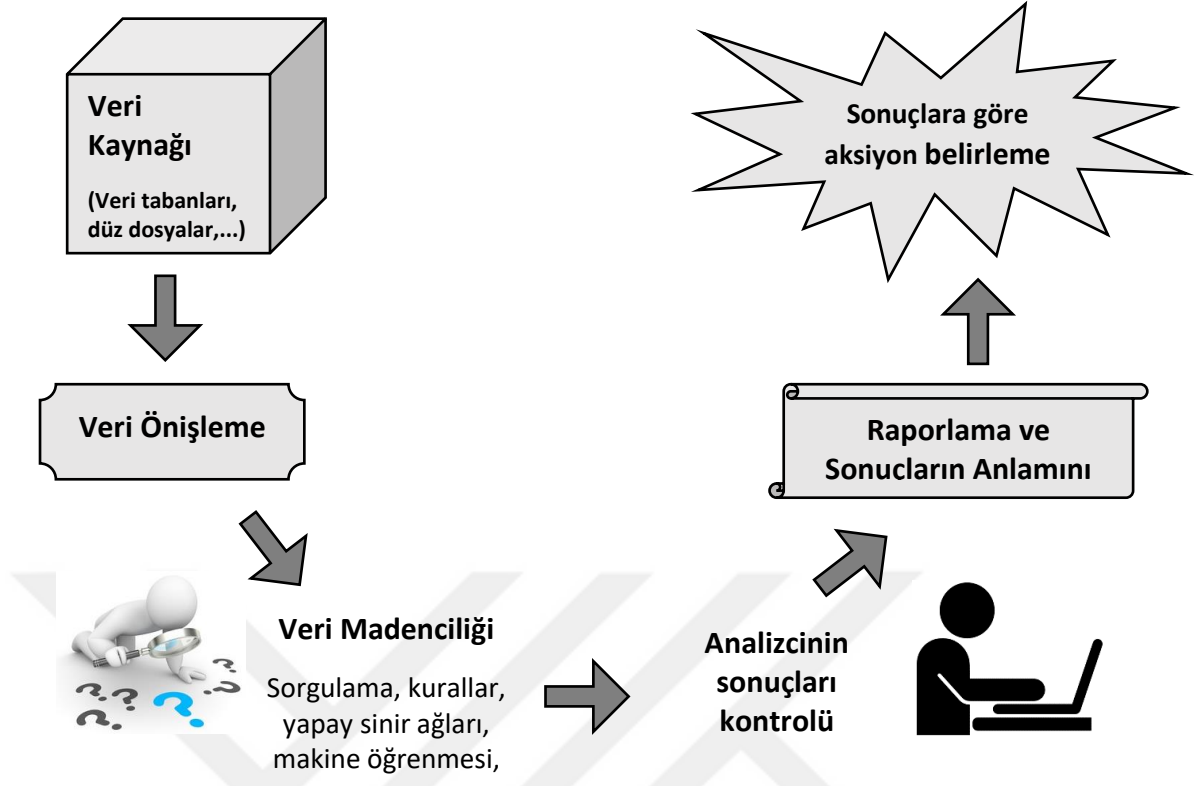
floropirimidin bazlı KT rejimi ile birlikte kullanımı standart bir yaklaşımdır. Bevasizumab ve KT kombinasyonu sonrası hastalık progresyonu durumunda anti-VEGF tedaviye devam etmenin sağ kalımı arttırabileceğine ilişkin veriler vardır (132, 133).

II.5. Veri Madenciliği, Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi

Günümüzde hayatın her sektöründe işlenen veri miktarının artması, veri madenciliğin giderek daha popüler hale gelmesine yol açmış ve yüksek miktarda verinin artan bir karmaşıklıkta işlenmesi ihtiyacı doğmuştur. Finanstan sağlığa, savunmadan eğitime onlarca sektörün sorunlarını çözmek adına gün geçtikçe farklı yöntemle geliştirilmekte, sosyal, ekonomik, bilimsel birçok problemin çözümü adına veri madenciliği yöntemlerine başvurulmaktadır (134).

Veri madenciliği (Data Mining) büyük miktarda veri içinden gelecekle ilgili tahmin yapmamızı sağlayacak bağıntı ve kuralların bilgisayar programı kullanılarak aranmasıdır. Diğer bir isimlendirmesi de 'Veri Tabanlarında Bilgi Keşfi (Knowledge Discovery from Data)'dir. Disiplinler arası bir alandır ve ham veriden kullanışlı olabilecek bilgiyi çıkarmak için gerekli yöntemler ile ilgilenmektedir. Veri madenciliği, teknolojinin hızla ilerlemesi ile büyük veri yığınlarından oluşan database sistemleri içerisinde gizli kalmış bilgilerin çekilmesi sağlanır. Bu işlem, istatistik, matematik disiplinleri, modelleme teknikleri, database teknolojisi ve çeşitli bilgisayar programları kullanılarak yapılır; temelde kullanılan yöntemlerin birçoğu istatistik ve makine öğrenme olarak bilinmektedir (135). (Şekil 11)

Temelleri klasik istatistiğe dayanan veri madenciliği, 1980'li yıllardan itibaren bilgisayarların da gelişmesi ile birlikte yapay zekâ ve makine öğrenme tekniklerini de içine katarak büyümüş, herhangi bir karar verme sürecine girdi hazırlayarak, kullanımı ile sorunları daha anlaşılabilir hale getiren bir disiplin haline gelmiştir (136).

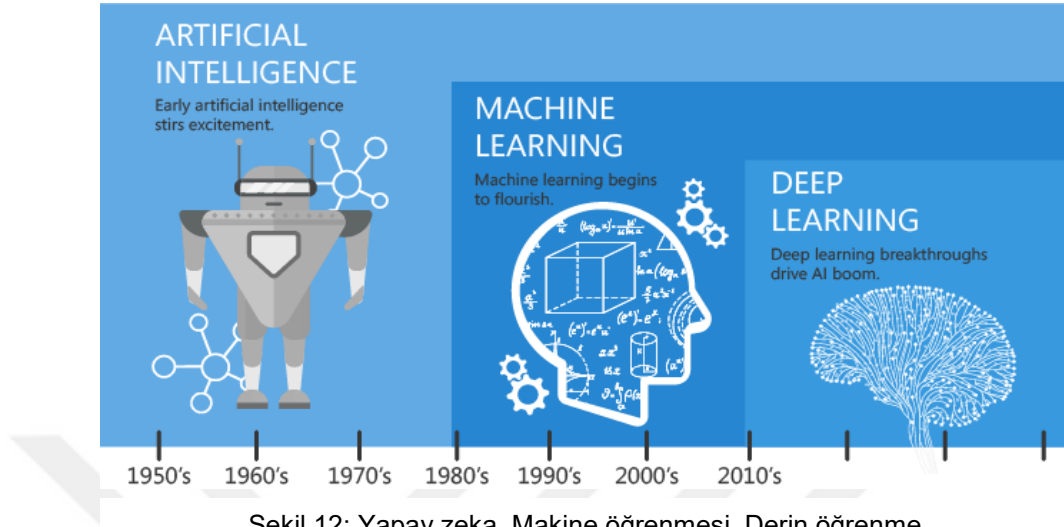


Şekil 11: Veri madenciliğinde verinin işleme süreci

Veri madenciliğinde kullanılan modeller, tahmin edici (predictive) ve tanımlayıcı (descriptive) olmak üzere iki temel başlık altında incelenmektedir. Tahmin edici modellerde, sonuçları bilinen verilerden hareket edilerek bir model geliştirilmesi ve kurulan bu modelden yararlanılarak sonuçları bilinmeyen veri kümeleri için sonuç değerlerin tahmin edilmesi amaçlanmaktadır. Tanımlayıcı modellerde ise karar vermeye rehberlik etmede kullanılacak mevcut verilerdeki örüntülerin tanımlanması sağlanmaktadır.

Bilgisayar sisteminin öğrenme ve sorun çözme gibi insan benzeri bilişsel işlevleri taklit edebilme becerisi ise 'Yapay Zeka (Artificial Intelligence, AI)' olarak tanımlanmaktadır. Alan Turing'in 1950 yılında yayımlanan 'Computing Machinery and Intelligence' çalışması yapay zeka tartışmalarını başlatmıştır. Stuart Russell ve Peter Norvig'in 'Artificial Intelligence: A Modern Approach' isimli çalışmada bu alanda öncülük yapan yayınlardan biri olmuştur. Makine öğrenmesi (Machine Learning, ML) ve derin öğrenme (Deep Learning, DP) ise yapay zekanın bir alt bilim dalıdır. Bu disiplinler, girdi verilerine dayalı tahminler veya sınıflandırmalar yapan uzman sistemler yaratmayı amaçlayan yapay

zeka algoritmalarından oluşur. Makine öğrenimi, programlanmadığı sonuçları bile açığa çıkarabilen bir tür yapay zeka olarak kabul ediliyor.



Şekil 12: Yapay zeka, Makine öğrenmesi, Derin öğrenme

1959 yılında Arthur Samuel makine öğrenimini, 'makinenin bilhassa programlanmadığı sonuçları öğrenebilme kabiliyeti' olarak tanımlamıştır. Veri madenciliğinin kullanılması ile de beraber daha yaygın hale gelmeye başlamıştır. Makine öğrenmesi, tahmine dayalı bir analiz türüdür. Yanıtları sağlamak için yapay sinir ağları kullanan derin öğrenme ise, makine öğrenmesinin özel bir biçimidir.

Makine öğreniminin popüler olmasını sağlayan uygulamalardan bir tanesi resim tanımadır. İlgili resmin ne olduğunun makinenin öğrenebilmesi için binlerce kez benzer resimler gösteriliyor. Böylece makine, benzer dizileri, benzer motifleri, benzer pikselleri tanıyarak artık o resimlerin ne olduğunu tanımlayabiliyor. Köpek, kedi, ağaç, ev gibi farklı resimleri ayırt edip aynı tip resimlerin birbirinin ortak noktalarını tespit ederek artık tanımlayabilir hale geliyor (137). Makine öğrenmesinin geliştirilme amacı, veri türetme sürecine yardımcı olmak ve analistlere gözlenen verilerden gözlenmeyen olayları genelledebilmelerine izin verebilen bir yapı oluşturabilmektir. ML'nin birçok uygulama alanı var ve bunlara sürekli yenileri ekleniyor. satış ve pazarlama, finans, insan kaynakları, lojistik ve üretim, sağlık hizmetleri gibi bir çok alanda verileri toplamak ve belirli bir sonucu tahmin etmek için kullanılmaktadır. Kredi kartı sahtekarlık tespiti, yüz tanıma, trafik tahmini, Netflix ve Amazon ya da

Spotify’da kullanıcı talebine göre kaynak dağıtımının optimize edilmesi, otonom arabalar makine öğrenmesinin kullanıldığı örneklerden birkaçıdır.

Yapay zeka teknolojilerinin getirdiği gelişmiş algoritma destekleri, veri işleme kapasitesini yükselten sistemler, bulut bazlı bilgisayar kullanımları oldukça karmaşık süreçleri olan ve ciddi boyutta veriler üreten kanser teşhis ve görüntüleme alanında, radyasyon onkolojisinde, aslında klinik onkolojinin tüm dallarında oldukça geniş kullanım yeri bulmaya başlamıştır (138, 139).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

III.1.Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma, mKRK'li hastaların birinci basamak tedavisinde hedefe yönelik ajan seçiminin 'makine öğrenmesi' ile prediksyonu incelemeyi hedefleyen bir çalışmadır. Bu tez çalışması retrospektif dosya taraması olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun 20.478.486/923 karar numarası ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

III.2.Hastaların Belirlenmesi

mKRK hastalarının birinci basamak tedavisinde hedefe yönelik ajanların seçiminde 'makine öğrenmesi'nin prediksyona katkısını retrospektif olarak incelenmek amacıyla Nisan 2012-Ağustos 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvurmuş ya da servisinde yatarak tedavi almış mKRK tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane arşivinden dosya bilgilerine ve laboratuvar verilerine ulaşıldı. Dosya bilgileri ve laboratuvar bilgileri ile ilgili eksiklik olanlar, lokalize hastalığı olanlar ve tedavi sonrası takibe gelmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait hasta numarası, cinsiyet, yaş, boy, kilo, sigara/alkol kullanıp kullanmadığı, komorbiditesi durumu, tanı aldığı tarih, operasyon tarihi, operasyon türü, kolostomi durumu, primer tümör lokalizasyonu, RAS durumu, çalışıldığı takdirde BRAF durumu, TNM evresi, son üç ay içinde varsa uygulanan invaziv girişimin adı, radyoterapi veya adjuvan tedavi alıp almadığı, aldığı kemoterapi protokolü, hedefe yönelik tedavi alıp almadığı, metastaz durumu, metastaza kadar geçen süre, metastaz saptanan organ, metastaza yönelik tedavi alıp almadığı, metastaz anındaki kan parametreleri, metastaz birinci/ikinci/üçüncü basamak tedavileri, tedavilerin başlangıç tarihleri ve progresyon tarihleri ve bu tedaviye alınan yanıtları, toplam kaç hat tedavi aldığı, tedavi ile ilişkili olabilecek yan etki durumu, son kontrol tarihi, eksitus durumu, eksitus tarihi, eksitusa kadar geçen süre gibi parametreler kaydedildi. Dosyadaki verilerin yetersiz kaldığı durumda hastane bilgi-işlem sisteminden yararlanıldı.

Tedavide kullanılmaya başlanan hedefe yönelik ajanın başlangıç tarihinden, hastalık progresyonuna kadar geçen süre progresyonsuz sağkalım süresi olarak tanımlandı. Metastatik KRK tanısı konulduğu tarihten, son kontrol tarihi veya hastanın eksitus olması durumunda eksitus tarihi arasında geçen süre ise genel sağkalım süresi olarak kabul edildi. Hastaların eksitus durumları ile ilgili olarak ölüm bildirim sisteminden hastaların T.C. kimlik numaraları ile tarama yapıldı. Hastaların en son 17.06.2021'de ölüm bildirim sisteminden yaşayıp yaşamadığı kontrol edildi.

Bu açılardan 890 kayıt incelenmiştir. Metastatik hastalık saptanmayan hastalar, RAS mutasyon durumu bilinmeyenler çalışma dışı bırakılmıştır. Devamlı takibi bulunmayan ve eksik veri nedeniyle elenen dosyalar sonrası 104 hasta dosyasından elde edilen veriler anonimleştirildikten sonra analiz edildi.

III.3.Çalışma Tasarımı ve Makine Öğrenmesi Teknikleri

Bu çalışmada yukarıda belirtildiği şekilde bilgileri toplanan hastalar makine öğrenmesi tekniklerinin uygulanması için veri seti olarak kullanılmıştır.

Analizimiz, mevcut hastalarımızın 6 aya göre PFS oranlarının, birinci hat tedavide seçilebilecek iki farklı hedefe yönelik ilaç üzerinden makine öğrenmesi ile tahmin edilmesine odaklanmaktadır.

Hastaların progresyonlarını tahmin etmek için 6 farklı makine öğrenmesi algoritması kullanılmıştır. Sınıflandırıcılar arasında K Neighbors Classifier (KNN), Decision Tree Classifier, Random Forest Classifier, Naive Bayes, Logistic Regression, SVM (Support vector machine) yer almaktadır.

K-en yakın komşu algoritması (K-Nearest Neighbor, KNN), mesafeye dayalı algoritmalardan birisidir. Verilerin birbirleriyle olan uzaklıkları ve benzerliklerini kullanarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirmektedir. Karar sınıfı bilinmeyen bir veri geldiğinde verinin hangi sınıfa ait olduğunun belirlenmesi için sınıfı bilinmeyen veriye en yakın k adet veri belirlenir. Sonrasında, veri kendisine yakın olan bu k adet veriden hangisine daha çok benziyorsa onun sınıfında etiketlenir (140, 141).

Karar ağaçları (Decision Tree) algoritması, sınıflandırma problemlerinde; oluşturulması, yorumlanması ve veri seti ile bütünleştirilmesinin kolaylığından dolayı sık tercih edilen yöntemlerden birisidir. Karar ağaçları, düğüm ve dallardan oluşan anlaşılması kolay, her bir dalın bir olasılık durumunu temsil ettiği ve prensip olarak veriyi rekürsif olarak alt gruplara dallanma yaparak bölen bir algoritmadır (142).

Rasgele orman (Random Forest) algoritması, ağaç tipindeki sınıflandırma algoritmalarının topluluğu olarak bilinmektedir. Tüm öznitelikler ile en iyi dalı kullanarak her bir düğümü dallara ayırmak yerine, her bir düğümden rastgele seçilen öznitelikler arasından en iyisini kullanarak her bir düğümü dallara ayırır. Model oluşturulurken kullanılan her bir veri seti orijinal veri setinden yer değiştirilerek elde edilir. Sonra rasgele öznitelik seçimi yapılarak ağaçlar geliştirilir. Geliştirilen ağaçlar budanmaz ve yapılan işlem rastgele orman algoritmasının doğruluğunu eşsiz yapmaktadır (143, 144).

Naive bayes algoritması, adının matematikçi Thomas Bayes'den almış olan, literatürde kolay anlaşılabilir olması ve uygulanabilirliği ile sık kullanılan algoritmalarından biri olmuştur. Bu yöntem ile bir verinin hedeflenen niteliğin sınıf değerine ait olma olasılığı bulunabilmektedir. Var olan, sınıflandırılmış veriler kullanılarak yeni gelen verinin mevcut bulunan sınıf etiketlerinden birisi olma ihtimalini hesaplayan bir yöntemdir (145).

Lojistik regresyon algoritması ise regresyon analizi ile hedeflenen, bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi en az sayıda değişken ile en iyi uyuma sahip olacak şekilde oluşturabilecek en iyi modeli kurmayı amaçlar (146).

Destek vektör makinesi (Support vector machine, SVM) algoritması regresyon ve sınıflandırma ile ilgili problemlerin çözümünde kullanılmaktadır. Sınıflandırma işlemi yaparken yüksek düzeyde başarı sağlamak için yüksek boyut özelliklerine sahip çekirdek fonksiyonları kullanmaktadır. SVM'nin diğer sınıflandırma algoritmalarına göre daha başarılı sınıflandırma yaptığı gözlenmiştir (147).

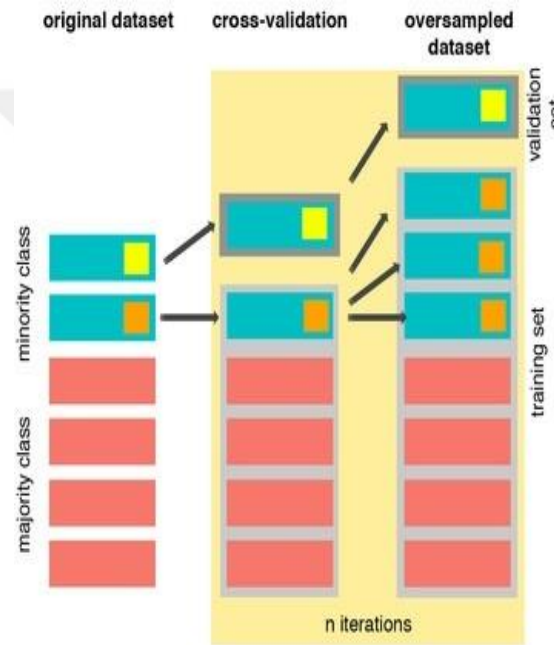
Tahmine dayalı modelleme projeleri teorik olmaktan çok deneyseldir ve veriler üzerinde algoritmaların sistematik olarak denenmesi sürecini gerektirirler. Verilerin bu çeşitli makine öğrenmesi algoritmaları üzerinde kullanılabilmesi için bazı aşamalardan geçerek modele uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Veri kalitesinin artırılması açısından bu veri hazırlığı makine öğrenmesinin denenmesi için önemli bir aşamayı oluşturmaktadır. Organize edilmemiş biçimde bulunan veriler modellerin tahmin performansını etkileyen bir durumdur. Bu nedenle, makine öğrenimi modellerini eğitmeden önce ham veriler uygun metodlar ile kullanıma hazır hale getirilmelidir.

Hastalara ait verilerin oluşturulması sırasında nadir olarak bazı veri eksiklikleri ile karşılaşıldı ('metastaz anında nötrofil'den 1, 'metastaz anında eozinofil'den 1, 'metastaz anında bilirubin'den 1, 'metastaz anında CRP'den 4 tane veri eksikliği), bunları aynı özellikteki verilerin ortalamaları ile dolduruldu. Verimizde hedef değişken hariç 42 kategorik, 19 numerik değişken bulunmaktaydı. Makine öğrenimi modelleri girdi olarak sayısal değerler aldığından, verilerimizin sayısal olarak ifade edilmesi gerekmektedir. Bunun için kategorik değişkenlerimiz *Label Encoder* ile sayısal hale getirildi. *Label Encoder* veriyi birebir sayısallaştırmaya yarar. Yani kategorik her veriye sayısal bir değer atar. Kukla değişkenler (dummy variables) denen nitel değişkenler, cinsiyet, din, ten rengi gibi hemen sayısallaştırılamayan ama açıklanan değişkenin davranışını etkileyebilen değişkenlerin sınıflandırılma modeline alınması sağlar. Kukla değişken tuzağına düşmemek için ise *One Hot Encoder* metodu kullanıldı.

Numerik değişkenlerin ise ölçek farklılıkları yaratması nedeniyle, ayrıca algoritmalar için hesapladıkları değerlerde oluşabilecek sapmaları engellemek amacıyla, bu özelliklerin ortak bir veri aralığına getirilmesi gerekiyordu. Bu açıdan ise aykırı değerlere de elverişli bir yöntem olan *Robuts Scaler* metodu kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmaması, bazı algoritmaların çalışmasını etkileyen bir faktördür (148). Kullanılan algoritmalarındaki hesaplamalar sırasında değer sapmalarını engellemek adına özelliklerin ortak bir veri aralığına çekilmesi daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. Özellikler arasındaki ölçek farklılıklarını minimuma indirmek, değerler

arasındaki baskınlığı azaltmak açısından normalizasyon, standardizasyon gibi bazı yöntemler mevcuttur. Robust Scaler metodu da normalizasyon ile benzer şekilde çalışır. Aykırı değerlere sahip verilerde daha iyi sonuçlar verebilir. Veri dağılımı ile yine benzerlik gösterir ancak aykırı değerler dışarıda kalır.

Daha sonra makine öğrenmesi modelimizin hatasını tahmin edebilmek için *k katlamalı çapraz doğrulama (k-fold cross validation)* tekniğini kullandık. Bu teknik, sınıflandırma modellerinin değerlendirilmesi ve modelin eğitilmesi için veri setini parçalara ayırma yöntemlerinden biridir. (Şekil 13)



Şekil 13: k-katmanlı çapraz doğrulama

Veri madenciliği çalışmalarında, uygulanan yöntemin başarısının sınanması için, veri kümesi eğitim ve test kümeleri olarak çeşitli yöntemler kullanılarak ayrılmaktadır. Çapraz Doğrulama, bir makine öğrenmesi modelinde yapılan testin hatasını daha iyi tahmin edebilmek için model seçiminde kullanılan bir tekniktir. Bu teknikteki metod, eğitim verileri setinden doğrulama kümeleri olarak bilinen örnek gözlem bölümlerini oluşturmaktır. Bir modeli eğitim verilerine yerleştirdikten sonra, performansı, her yeni doğrulama kümesine karşı ölçülür ve daha sonra, yeni gözlemleri öngörmek istenildiğinde modelin nasıl performans göstereceğine ilişkin daha iyi bir değerlendirme elde edilir (149).

Diğer bir ifadeyle, kullanılan bu teknikte veri setinin bir kısmı ile modelin eğitilmesi, bir kısmı ile eğitilen modelin başarısının değerlendirilmesi istenmektedir. Bunun için uygulanabilecek diğer bir yaklaşım Hold-out yöntemi yani verilerin %75'ini eğitim için, %25'ini de test için ayırmaktır, ama burada veriler parçalanırken verinin dağılımına bağlı olarak modelin eğitim ve testinde bazı sapmalar (bias) ve hatalar oluşabilir.

k katlamalı çapraz doğrulama, veriyi belirlenen bir k sayısına göre eşit parçalara böler, her bir parçanın hem eğitim hem de test için kullanılmasını sağlar, böylelikle dağılım ve parçalanmadan kaynaklanan sapma ve hataları en aza indirir. Modeli k kadar eğitmek ve test etmek gibi ilave bir veri işleme yük ve zamanı ister. Bu durum eğitim ve testi kısa süren küçük ve orta hacimli veriler için sorun olmasa da büyük hacimli veri setlerinde hesaplama ve zaman yönünden maliyetli olabilir (150). Bizim çalışmamızda da modelin hatasını tahmin edebilmek için filtrelenmiş veri setinde 10 katlamalı çapraz doğrulama tekniğini kullanıldı.

Sınıflandırma problemlerinde tahminlenecek gruplardan biri diğerinden/diğerlerinden dikkat çekici şekilde fazla olabilir. Bu durumda makine öğrenmesi algoritmaları genellikle veri sayısı çok olan sınıfı fazla, veri sayısı az olan sınıfı eksik öğrenecektir. Makine öğrenmesinde, doğruluk oranını güvenilir şekilde ortaya koymanın ve algoritmaların performansını arttırmanın önemli adımlarından biri de oluşacak dengesiz veri kümesi sorunu çözmektir. Sınıflandırma yaparken, sınıfların eşit dağılmadığı, yani her sınıf için yaklaşık olarak aynı sayıda verinin olmadığı veri kümesi, dengesiz veri kümesi olarak tanımlanır. Dengesiz veri kümeleriyle karşılaşılan durumlarda birçok makine öğrenmesi algoritması, sınıflardaki eşit olmayan dağılımı dikkate almayarak güvenilir sonuçlar vermemektedir. Yani elde edilen sınıflandırıcılar (classifiers), genel hata oranını minimize etmeye çalışırken ağırlıklı olan sınıfı kategorize ederek, azınlık sınıfını göz ardı edebilmektedir. Bir veri kümesi dengesizliği sorununun üstesinden gelmek için birçok yöntem vardır. Bu yöntemler, eksik örnekleme (undersampling), aşırı örnekleme (oversampling) ve bazı gelişmiş örnekleme teknikleridir (151).

Dengesiz bir veri kümesi ile çalışırken kullanılabilen ilk yöntem verileri yeniden örnekleyerek sınıf dağılımlarını ayarlamaktır. Yeniden örnekleme (resampling) yaparak, dengesiz veri kümelerini daha dengeli hale getirebiliriz. Eksik örnekleme (undersampling), sınıf dağılımları eşit olana kadar çoğunluk olan sınıfının örneklerini ortadan kaldırarak veri kümesini yeniden dengelemeyi amaçlarken; aşırı örnekleme (oversampling), eşit sınıf dağılımları elde edilene kadar azınlık sınıfının örneklerini çoğaltır. Bunlara ek olarak, 'gelişmiş

örnekleme teknikleri' olarak adlandırılan, dağılımların yeniden dengelenmesinde keşifsel bazı yöntemler de vardır, SMOTE da bunlardan biridir. *SMOTE (Synthetic Minority Over-Sampling Technique)*, sentetik veri üretilmesini sağlayan bir aşırı örnekleme sürecidir. Diğer örnekleme (sampling) yöntemlerinden en temel farkı, azınlık sınıfındaki örneklerin kopyalanarak çoğaltılması yerine en yakın komşularına bakılarak sentetik örneklerin üretilmesidir (152). Veri bilimi projelerinden en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Çalışmamızda verilerimizin sayısı az olduğu için ve veri kaybetmek istemediğimizden dolayı under-sampling yerine over sampling metodunu tercih edildi ve veri dengesini sağlarken SMOTE yöntemini uygulandı.

Çalışmamızda 6. ay ve öncesinde progresyon gösteren hasta sayımız 36 iken, 6. aydan sonra sonra progresyon gösteren hasta sayımızın 68 olması, ayrıca anti-EGFR alan hasta sayısı 29 iken bevasizumab alan sayımızın 75 olması veri dağılımında dengesizliğe neden olmaktaydı. Bu durum, makine öğrenmesi sırasında modelin 6 aydan sonra progresyon göstermiş ve bevasizumab alan gruba ait unsurları nasıl tanıyacağını iyi öğrenmesine, 6 ay ve daha az sürede progresyon göstermiş anti-EGFR alan hasta grubuna ait unsurları tanımasını ise iyi öğrenememesine yol açacaktı. Bunun önüne geçmek için örnek arttırımının daha az hasta sayısı olan anti-EGFR tedavisi almış olan hastalar üzerinden yapılması tercih edildi. Bunun için SMOTE yöntemi uygulanarak (SMOTE, percantage:300) çoğalan verilerden anti-EGFR'ler seçildi. Böylece başta ham veride az sayıda olan anti-EGFR alan grubun, algoritmalar tarafından göz ardı edilmesinin önüne geçilmiş oldu. Ayrıca veri dağılımındaki genel denge sağlanmış oldu.

Hastalarımıza ait veri dağılımlarının SMOTE öncesi ve SMOTE uygulandıktan sonra elde edilen dağılımlarına ait tablo aşağıda yer almaktadır.

Tablo 8: Hedefleyici ajan ve prognoz süresine göre veri dağılımları, SMOTE öncesi ve sonrası

SMOTE öncesi	KT_anti-EGFR	KT_ Beva.	Toplam
=<6. ay	12	24	36
> 6. ay	17	51	68

Toplam	29	75	104
SMOTE sonrası	KT_anti-EGFR	KT_Beva.	Toplam
=<6. ay	44	24	68
> 6. ay	17	51	68
Toplam	61	75	136

Sahip olduğumuz 104 hastanın içerisinde, progresyonu 6 aydan önce olan 4 tane ve progresyonu 6 aydan sonra olan 4 tane hasta olmak üzere toplamda 8 hasta rasgele seçilerek test hastası olarak kullanılması amaçlı çıkarılmıştır. Bu çıkarılan 8 hasta, makine öğrenmesi eğitim verilerine katılmayacaktır. Modelimiz eğitildikten sonra bu 8 hastanın değerleri modele sunulacaktır. Bu şekilde eğitimden geçmiş makine öğrenmesi modelinin yeni bir hasta ile karşılaştığında hastanın verilerini nasıl değerlendireceğini ve sonuçların gerçek hasta verileri ile paralellik gösterip göstermeyeceğini görmeyi amaçlıyoruz.

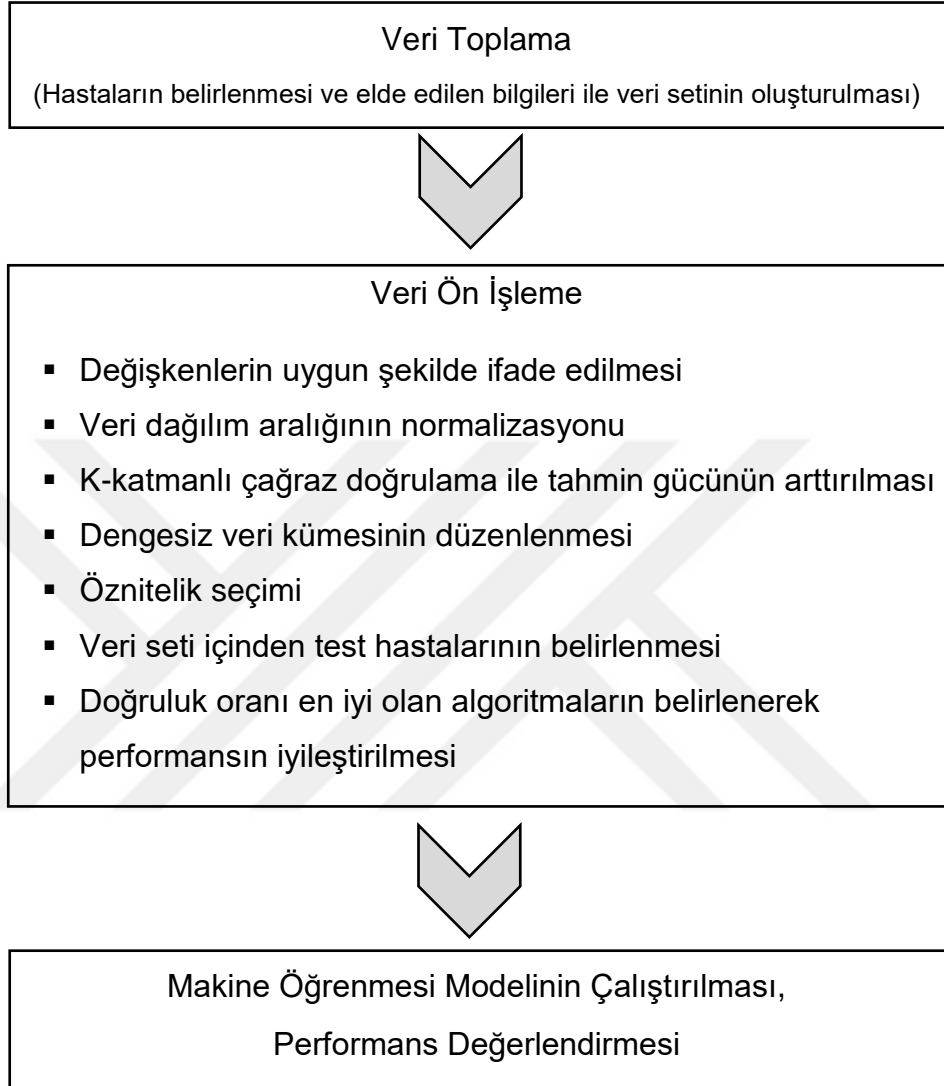
Makine öğrenmesi modelinin çalışmasında önemli aşamalardan biri de özellik/öznitelik seçimidir (Feature Selection). Bir veri seti içerisinde bulunan ve hedeflenen model çıktısını oluşturmamızı sağlayacak olan her bir kolon öznitelik olarak tanımlanmaktadır. Özellik seçimi, doğruluğu artırmak için gerekli değişkenleri seçmedir. Temel olarak mevcut veri seti ile ulaşılmak istenen tahmin performansına en yakın veya daha yüksek bir değere daha az öznitelik kullanarak ulaşmayı hedefleyen bir işlemler dizisidir. Daha az öznitelik kullanarak daha iyi sonuçlar elde etmek, sonuçların kıymetlendirmesinde işlem maliyetini büyük oranda aşağı çekmekte, sürecin daha hızlı ve başarılı yürütülmesini sağlamaktadır. Çalışmamızda öznitelik seçimi için, geleneksel tek değişkenli biyoistatistik analizini ve ardından makine öğrenimi analizi kullanıldı, daha sonra iki yaklaşımın sonuçlarını karşılaştırıldı. Bu, tüm hasta sayımız üzerinde, iki temel ilaç grubu (bevasizumab ve anti-EGFR) baz alınarak 6. aya göre progresyon durumunlarını tahmin etmek için uygulandı. Her özelliğin iki grup (6. aydan önce progresyon gösteren ve 6. aydan sonra progresyon gösteren) arasındaki dağılımı karşılaştırmak için *Bağımsız*

Örnekleme *T-Testi (Independent Samples T-Test)*, *Mann-whitney U Testi* ile *Ki-Kare Testi (Chi-Square Test)* ve herhangi bir beklenen gözlem sayısı <5 olduğunda *Fisher'in Kesin Olasılık Testi* kullanılmıştır. Her bir özelliğin dağılımını kontrol etmek için ise *Kolmogorov-Smirnov Testi*, *varyasyon katsayısı*, *histogram*, *eğilimden arındırılmış Q-Q grafiği (Detrended Normal Q-Q Plot)*, *Çarpıklık-Basıklık (Skewness-Kurtosis) değerleri* kullanılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel testler, IBM® SPSS® Statistics sürüm 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmaların bir kısmı Anaconda Spyder Python®v4.2.5 programlama dilinde, bir kısmı Weka®v3.8.5 platformunda gerçekleştirilmiştir.

Makine öğrenimi modelimizde, öznitelik seçimi için çok karmaşık ortamlara uyarlanabildiği ve sonsuz sayıdaki çözümden en uygununu hızlı bir şekilde bulabildiği için Genetik Algoritma (Genetic Algorithm, GA) da kullanıldı.

Yapay Zeka alanında kullanılan Genetik Algoritma, doğada gözlemlenen evrimsel sürece benzer bir şekilde çalışan, bir tür en iyi noktayı arayan algoritmadır. Problemi etkileyen çok fazla etken varsa, çözümde Genetik Algoritma kullanılması önerilmektedir (153).

III.4.Çalışma Akış Şeması



IV. BULGULAR

Çalışmaya toplam 104 hasta alınmıştır. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

Parametre	n	%
Cinsiyet		
Erkek	70	67,3
Kadın	34	32,7
Yaş		
Medyan	61,0	
Ortalama	61,3	
Cerrahi		
Yok	16	15,4
Var	88	84,6
Hemikolektomi	42	
Total kolektomi	4	
Anterior rezeksiyon	21	
Low anterior rezeksiyon	21	
Primer Tümör Lokalizasyonu		
Sağ	31	29,8
Sol	73	70,2
RAS mutasyonu		
Mutant	66	63,5
Wild	38	36,5
Tanıda metastaz durumu		
Var	70	67,3
Yok	34	32,7
Birinci Hat Hedefe Yönelik Tedavi		
Anti-VEGF (Bevasizumab)	75	72,1
Anti-EGFR (Setuksimab/ Panitumumab)	29	27,9

Hazırlanan veri setimiz üzerinden farklı özellik çıkarım ve veri madenciliği algoritmaları ile testler gerçekleştirilerek veri seti özelleştirildi. Ve prediktif değer taşıyabilecek özelliklerin belirlenmesi hedeflendi. Önerilen sistemin veri üzerindeki başarısını tespit etmek için de bazı temel değerlendirme kriterleri kullanıldı. Bunlar arasında doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), duyarlılık (recall), F1 ölçütü, MCC (Matthews Correlation Coefficients) ve ROC değeri yer almaktadır.

İstatistiksel analiz (SPSS) sonuçlarına göre anlamlılık testlerinde 18 özellik seçilmiştir, bunlar: 'boy', 'hipertansiyon', 'ek hastalık durumu', 'lenfnodu evresi', 'karaciğer metastazı', 'akciğer metastazı', 'diğer metastaz', 'metastaz anında hemoglobin', 'metastaz anında lenfosit', 'metastaz anında trombosit', 'metastaz anında LDH', 'metastaz anında ALP', 'metastaz anında CEA', 'hedefe yönelik ajan (bevasizumab veya anti-EGFR)', 'birinci basamak tedavisi süresi (ay)', 'takipte proteinüri', 'takipte anemi', 'takipte nöropati'. Makine öğrenimindeki algoritmalara ait, bu özelliklerin analizi ile elde edilen oranlar Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesindeki algoritmalara ait oranlar (SPSS+SMOTE)

SPSS + SMOTE	Accuracy	TP	FP	Precision	Recall	F1	MCC	ROC Area
Random Forest	83,59%	0,836	0,164	0,838	0,836	0,836	0,674	0,911
Naive Bayes	80,47%	0,805	0,195	0,818	0,805	0,803	0,622	0,888
Decision Tree	72,66%	0,727	0,273	0,727	0,727	0,726	0,454	0,714
Logistic Regresyon	78,91%	0,789	0,211	0,789	0,789	0,789	0,578	0,756
KNN	72,66%	0,727	0,273	0,278	0,727	0,726	0,455	0,731
Support Vector Machine(SVM)	80,47%	0,805	0,195	0,808	0,805	0,804	0,613	0,805

Genetik algoritmaya (GA) göre anlamlılık testlerinde 20 özellik seçilmiştir, bunlar: 'boy', 'sigara', 'diyabet', 'RAS mutasyon durumu', 'karaciğer metastazı', 'operasyon durumu sıfır olan=opere olmayan', 'T evresi', 'lenfnodu evresi', 'evresi', 'metastaz anında hemoglobin', 'metastaz anında nötrofil', 'metastaz anında CRP', 'metastaz anında kreatinin', 'metastaz anında CEA', 'hedefe yönelik ajan (bevasizumab veya anti-EGFR)', 'birinci basamak tedavisi süresi

(ay)', 'takipte anemi', 'takipte nötropeni', 'takipte kanama', 'takipte hipertansiyon'. Algoritmalarla ait, bu özelliklerin analizi ile elde edilen oranlar Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesindeki algoritmalarla ait oranlar (GA+SMOTE)

GA + SMOTE	Accuracy	TP	FP	Precision	Recall	F1	MCC	ROC Area
Random Forest	82,03%	0,820	0,180	0,824	0,82	0,82	0,644	0,906
Naive Bayes	82,03%	0,820	0,180	0,821	0,82	0,82	0,641	0,907
Decision Tree	74,22%	0,742	0,258	0,742	0,742	0,742	0,484	0,751
Logistic Regresyon	78,91%	0,789	0,211	0,791	0,789	0,789	0,58	0,851
KNN	71,88%	0,719	0,281	0,719	0,719	0,719	0,438	0,717
Support Vector Machine(SVM)	80,47%	0,805	0,195	0,805	0,805	0,805	0,61	0,805

GA ve SPSS'nin ortak olarak değerlendirdiği anlamlılık testlerinde ise seçilen 8 özellik şunlardır:

- 'boy',
- 'metastaz anında hemoglobin',
- 'metastaz anında CEA',
- 'karaciğer metastazi',
- 'lenfnodu evresi',
- 'hedefe yönelik ajan (bevasizumab veya anti-EGFR)',
- 'birinci basamak tedavisi süresi (ay)',
- 'takipte anemi'.

Makine öğrenmesindeki algoritmalarla ait, bu özelliklerin analizi ile elde edilen oranlar Tablo 12'da belirtilmiştir.

Tablo 12: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesindeki algoritmalara ait oranlar (SPSS+GA+SMOTE)

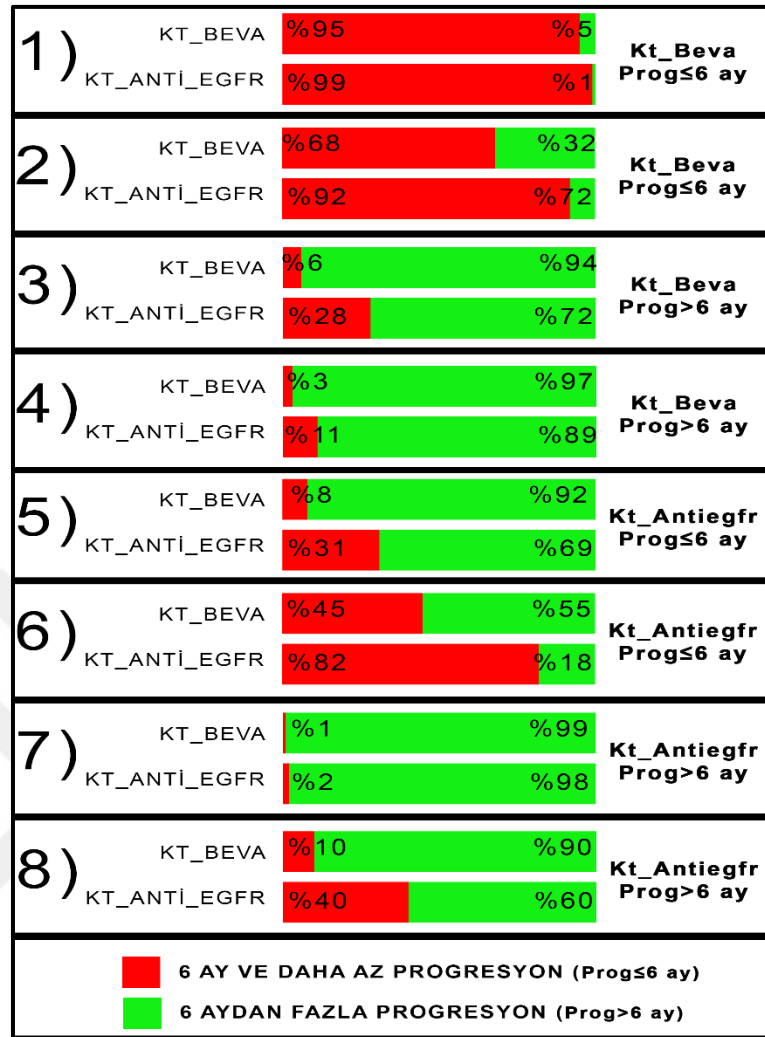
SPSS + GA Ortak Smote	Accuracy	TP	FP	Precision	Recall	F1	MCC	ROC Area
Random Forest	82,03%	0,820	0,180	0,821	0,82	0,82	0,641	0,908
Naive Bayes	84,38%	0,844	0,156	0,844	0,844	0,844	0,688	0,924
Decision Tree	77,34%	0,773	0,227	0,777	0,773	0,773	0,55	0,808
Logistic Regresyon	82,03%	0,820	0,180	0,821	0,82	0,82	0,641	0,871
KNN	78,91%	0,789	0,211	0,789	0,789	0,789	0,578	0,790
Support Vector Machine(SVM)	86,72%	0,867	0,133	0,875	0,867	0,867	0,742	0,867

Doğruluk oranı yüksek olan iki algoritma (%84,38 Naive Bayes ve %86,72 SVM) arasından seçim yapmak için, alt sınıf analizler sonuçlarına bakıldı. 6 ay ve daha önce progresyon grubu ile 6 aydan sonra progresyon grubuna ait gerçek pozitif (true positive, TP) değerleri karşılaştırıldı. 6 aydan önce progresyon için TP değeri çalışmamızın amacı açısından daha anlamlı olduğu için Naive Bayes algoritmasının kullanılmasına karar verildi. (Tablo 13)

Tablo 13: Naive Bayes, SVM'ye ait TP değerlerinin karşılaştırılması

SPSS - GA Ortak Smote	a	b		TP
Naive Bayes	55	9	a = 6ay ve daha az	0,859
	11	53	b = 6aydan fazla	0,828
SPSS - GA Ortak Smote	a	b		TP
Support Vector Machine (SVM)	51	13	a = 6ay ve daha az	0,797
	4	60	b = 6aydan fazla	0,938

%84,38 doğruluk oranına sahip makine öğrenme modelimizi, test hastası olarak ayırdığımız 8 hasta üzerinde çalıştırdığımızda, 8 hastadan 7'si için prognoz tayinini doğru yapmıştır. Grafik 4'te orta kolonda ML'nin mevcut iki farklı hedefe yönelik ilaç açısından 6 aya göre progresyon tahminleri, bunun sağındaki kolonda ise hastanın gerçekte ne zaman içinde progrese olduğu ve almış olduğu tedavi yer almaktadır.



Grafik 4: Makine öğrenme modelinin test hastaları üzerindeki sonuçları

1 numaralı hastanın tedavisinde, ML, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda 6 aylık PFS açısından %95 olasılıkla 6 aydan önce progresyon gelişeceğini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %99 olasılıkla 6 aydan önce progresyon gelişeceğini öngörmektedir. Klinikte hasta için bevasizumab içeren tedavi uygulanmış ve takipte 6 aydan önce progresyon geliştiği gözlemlenmiştir.

2 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, ML, 6 aylık PFS açısından %68 olasılıkla 6 aydan önce progresyon gelişeceğini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %92

olasılıkla 6 aydan önce progresyon geliŖeceđini öngörmektedir. Klinikte hasta için bevasizumab içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan önce progresyon geliŖtiđi gözlemlenmiştir.

3 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, makine öğrenmesi, 6 aylık PFS açısından %94 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %72 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini öngörmektedir. Klinikte hasta için bevasizumab içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan sonra progresyon geliŖtiđi gözlemlenmiştir.

4 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, makine öğrenmesi, 6 aylık PFS açısından %97 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %89 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini öngörmektedir. Klinikte hasta için bevasizumab içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan sonra progresyon geliŖtiđi gözlemlenmiştir.

5 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, makine öğrenmesi, 6 aylık PFS açısından %92 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %69 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini öngörmektedir. Klinikte hasta için anti-EGFR içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan önce progresyon geliŖtiđi gözlemlenmiştir.

6 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, makine öğrenmesi, 6 aylık PFS açısından %55 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon geliŖeceđini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %82 olasılıkla 6 aydan önce progresyon geliŖeceđini öngörmektedir. Klinikte hasta için anti-EGFR içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan önce progresyon geliŖtiđi gözlemlenmiştir.

7 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, makine öğrenmesi, 6 aylık PFS açısından %99 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon gelişeceğini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %98 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon gelişeceğini öngörmektedir. Klinikte hasta için anti-EGFR içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan sonra progresyon geliştiği gözlemlenmiştir.

8 numaralı hastanın tedavisinde, kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak bevasizumab seçilmesi durumunda, makine öğrenmesi, 6 aylık PFS açısından %90 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon gelişeceğini; kemoterapiye ek hedefe yönelik ilaç olarak için anti-EGFR grubu seçilmesi durumunda ise %60 olasılıkla 6 aydan sonra progresyon gelişeceğini öngörmektedir. Klinikte hasta için anti-EGFR içeren tedavi uygulanmış ve 6 aydan sonra progresyon geliştiği gözlemlenmiştir.

1, 2, 3 ve 4 numaralı hastada, ML'nin bu iki farklı ilaç için öngördüğü tahmin verisi ile hastanın tedavisi için hastaya daha fazla PFS süresi sağlayacak olan ilacın seçilmiş olduğu yorumunda bulunabiliriz. Diğer bir ifadeyle, ML tahminlerinin önceden bilinmesi, hastaya daha fazla PFS süresi sağlayacağı öngörülen ilacın seçilebilmesi daha olası hale getirmektedir. 6, 7 ve 8 numaralı hastada, ML tahmin verilerine dayanarak, hastanın tedavisinde anti-EGFR değil de bevasizumab tercih edilmesi durumunda hastaya daha fazla PFS süresi kazandırılabilme şansının oluşturulup oluşturulamayacağı sorusu ile karşı karşıya gelmekteyiz. Ancak test hastalarının sonuçlarıyla görülmektedir ki ML'nin PFS açısından sunduğu tahmin, gerçek yaşam verisi ile uyumludur, 6 ay içinde progresyon gelişeceğini belirterek doğru sonuç tahmini oluşturduğunu belirtebiliriz.

ML'nin **5 numaralı hastadaki** tahmin verisi hatalıdır. Anti-EGFR ile %82 olasılıkla 6 aydan sonra progresyonu öngörmekte iken gerçek yaşam verisine göre progresyonun 6 aydan önce gerçekleşmiş olması ML'nin bu hasta için yanlış tahminde bulunduğu göstermektedir.

Sonuç olarak, analiz programları ile anlamlı olarak seçilmiş özellikler üzerinden çalışmamızın hedefine en uygun, doğruluk oranı en yüksek olan (%84,38) algoritmanın kullanıldığı ve bunun da veri setimiz ile eğitimi sonrası uygulamaya hazır hale gelen makine öğrenmesi modelimizin, test hastalarımızda (8 hasta) yaptığı denemenin sonucunda, sadece birinde yanlış tahminde bulunduğu görülmüştür.



V. TARTIŞMA

Dünya çapında kansere bağlı morbiditenin üçüncü en yaygın nedeni olarak, ayrıca her iki cinsiyette de en sık rastlanan üçüncü kanser olarak kolorektal kanser yaygın görülen ve ölümcül bir hastalıktır. mKRK tanısı konulan hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %14'tür. Hastaların %20-25'i tanı anında metastatiktir. Rezaktabl olmayan mKRK için standart tedavi, hedefe yönelik moleküler ajan birlikteliğinde veya olmaksızın kombinasyon kemoterapisidir (7, 118). Hedefe yönelik tedaviler, kanserin büyümesine, ilerlemesine ve yayılmasına sebep olan spesifik moleküler hedeflere müdahale ederek etki gösterir. Bu tür bir tedavi, kanserli hücredeki değişiklikleri hedef alarak normal hücrelere verilen zararı azaltır ve kanser hücrelerinin gelişimini ve yayılımını önler. Günümüzde mKRK'de tedavi hedefi olarak VEGF/VEGFR ve EGFR sinyal yolağı ön plana çıkmıştır. Klinik araştırmalardaki artışa rağmen tedavide KT'ye bu hedefleyici ajanlardan hangisinin eşlik edeceğine ve sıralamasına ilişkin net bilgi henüz oluşturulamamıştır.

Anti-EGFR ve anti-VEGF antikoru dahil hedefe yönelik tedavilerin artan kullanımı ile mKRK'nin medyan genel sağkalımı (OS) son 10 yılda yaklaşık 30 aya yükselmiştir (154). EGFR'yi hedefleyen setuksimab ve panitumumab RAS geni WT hastalarda KT ile birlikte veya tek başına verilebilirler. Özellikle RAS geninde bir mutasyon barındıran tümörler anti-EGFR tedavilerine dirençlidir. Ayrıca kötü prognoz ile ilişkilendirilen BRAF V600E mutasyonu taşıyan hastalarda EGFR hedefli ajanlara yanıtın daha düşük olduğu gösterilmiştir. RAS geni wild tip (WT) olan fakat BRAF V600E mutant olan tümörlerde EGFR-hedefli ajanlara yanıtın olası olmadığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (155, 156). KRAS ve BRAF mutasyonu olanlarda RAS-RAF-ERK yolu EGFR'den bağımsız olarak aktive olur ve bu hastalar anti-EGFR tedaviye dirençlidirler (157).

Kemoterapi ile anti-EGFR ajanların kombinasyonunu karşılaştıran CRYSTAL (FOLFIRI plus cetuximab in the Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) ve PRIME (

The Panitumumab Randomized trial In combination with chemotherapy for Metastatic colorectal cancer to determine Efficacy) çalışmalarında KRAS WT hastalarda sol kolon tümörlerinde; kemoterapiye anti-EGFR ajan eklenmesi ile sol kolon tümörlerinde sağkalım avantajı belirginken, sağ kolon tümörlerinde standart tedaviye kıyasla belirgin sağkalım farkı gösterilememiştir. Primer tümör yerleşimine göre anti-EGFR ve bevacizumab tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmaların sonuçları da benzer şekildedir (158, 159). FIRE-3 (FOLFIRI Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment For Patients With Metastatic Colorectal Cancer) ve CALGB 80405 (FOLFIRI/FOLFOX plus bevacizumab or cetuximab) çalışmalarında sol tümörü olan hastalarda anti-EGFR tedavi alan grubun genel sağkalımı anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Aksine, sağ kolon tümörü olan hastalarda, bevacizumab kolunda, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha uzun bulunmuştur (127, 154). Sonuç olarak KRAS WT metastatik hastalıkta, kemoterapi ile kombine anti-EGFR tedavinin sol taraflı tümörlerde bevacizumaba göre daha etkili olduğu görülürken, sağ taraflı tümörü olan hastalar anti-EGFR tedavisinden daha az fayda görmektedir. Kılavuzlarda sağ taraflı tümörlerde birinci basamak tedavide kemoterapiye bevacizumab eklenmesi ve anti-EGFR ajanların birinci basamak tedavide öncelikle sol taraflı KRAS WT tümörlerde tercih edilmesi önerilmektedir.

Amerika Klinik Onkoloji Cemiyetinde (American Society of Clinical Oncology, ASCO) yayınlanan, mKRK'de anti-VEGF ve anti-EGFR kullanımının sağkalım üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı araştırmada; anti-EGFR ve ardından anti-VEGF alan mKRK RAS ve BRAF wild tipli hastaların, anti-VEGF ve ardından anti-EGFR alan hastalardan daha iyi OS'ye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (160).

mKRK'in birinci basamak tedavisinde anti-VEGF ve anti-EGFR'nin randomize kontrollü çalışmaları için yapılan bir meta-analizin sonuçları; tedaviye anti-VEGF eklenmesinin yararlı olduğu, anti-EGFR eklenmesinin KRAS WT hastalarda tedavi yanıtını iyileştirdiği, ancak her iki monoklonal antikorun KT'ye eklenmesinin olumlu sonuçlar getirmediği şeklinde sunulmuştur (161). Son çalışmalarda, anti-VEGF ve anti-EGFR ilaçlarını

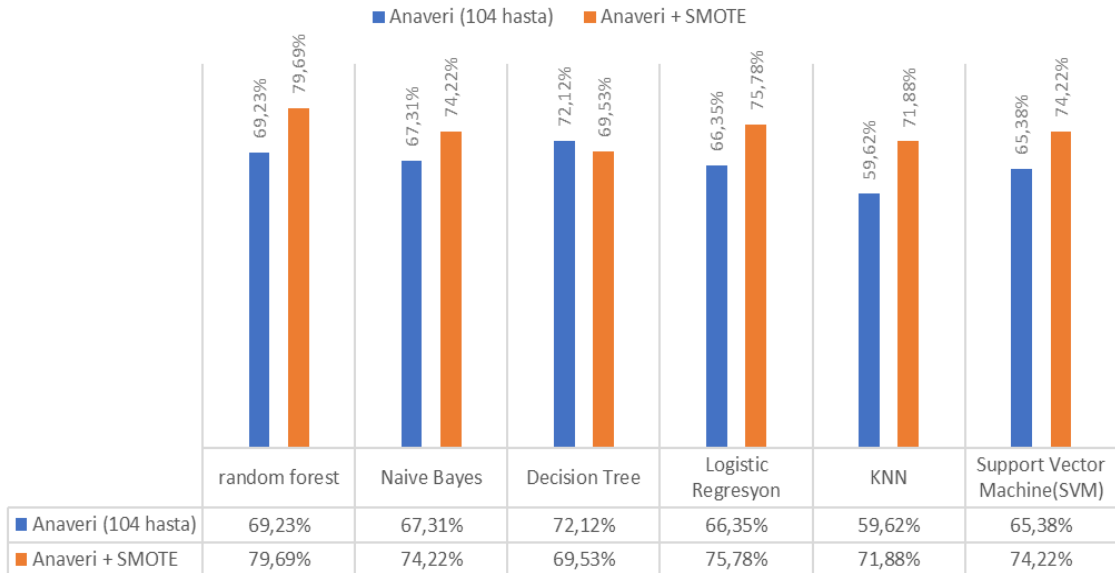
birleştirme girişimleri başarısız olması birinci basamak tedaviye başlarken bunlar arasında seçim yapma gereğini doğurmuştur. Bu açıdan bu iki ilaç grubunun RAS WT hastalarda karşılaştırılmasının yapıldığı üç büyük araştırmanın (PEAK, FIRE-3, ve CALGB/SWOG 80405) sonuçları sağ kolondan kaynaklanan tümörlerin anti-EGFR tedavisine dirençli olduğunu ve anti-EGFR tedavisinin anti-VEGF tedavisine göre herhangi bir avantajının sol taraflı tümörlerle sınırlı olabileceğini ortaya koymuştur (162).

Son zamanlarda, bazı klinik çalışmalar, bevasizumabın önceden kullanılmasının setuksimab veya panitumumabın etkisini bozabileceğini ortaya koydu. Ayrıca prelinik çalışmaların, bevasizumab ile ön tedavinin anti-EGFR mAb'ye karşı eşzamanlı dirence yol açabileceğini ileri sürmüştür. Bu nedenle de, RAS veya KRAS WT mKRK için anti-EGFR ve -VEGF mAb'nin optimal tedavi sıralaması, birinci basamak tedavi seçimine ilişkin tartışmalar ortaya çıkmıştır. Bu açıdan Chen ve arkadaşlarının yayınladığı bu derlemede de kesin bir sonuca varılamadığı belirtilmiştir (163). Özellikle RAS WT hastalar için hem anti-EGFR hem de VEGF karşıtı stratejiler arasında az sayıdaki randomize çalışma sonuçları göstermiştir ki bir biyolojik sınıfın diğerine üstünlüğüne dair kesin bir kanıt yoktur (164-167).

Normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen özelliğe sahip olan maddeler olan biyobelirteçler (biomarkers), özellikle tıbbi onkoloji alanında sürekli araştırılan bir konu olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Biyobelirteçler, hastalara uygun anti-kanser ilaçlarını seçerek önleme, teşhisten tedaviye kadar büyük bir potansiyele sahiptir. Bu nedenle, spesifik genetik, epigenetik, protein biyobelirteçlerinin varlığına veya yokluğuna dayalı olarak kişiselleştirilmiş KRK tedavisine büyük önem verilmektedir. Krk açısından da genetik ve epigenetik belirteçlerin de çeşitli kombinasyonları incelenmiş, teşhise ve takibe yönelik bazı belirteçlere ulaşılabilmesi karşın şimdiye kadar, klinik uygulamada tedaviye yanıt açısından prediksyon sunan invaziv olmayan, çok spesifik, hassas ve uygun maliyetli bir biyobelirteç, bunun harici bir klinik özellik belirlenebilmiş değildir (168-171).

Hasta dosyalarında tutulan kayıtlarda, tanıda ve takipte kullanılan laboratuvar sonuçları, endoskopik raporlar, görüntülemeler ve patoloji raporları, bunun yanısıra giderek yaygınlaşan genetik analiz sonuçları gibi belli aralıklarla tekrarlanan tetkik sonuçları, konsültasyon notları mevcuttur. Bu durumun, hastalığın erken tanısı, takip ve tedavisi aşamalarında çok sayıda hasta için benzer şekilde yürütüldüğü düşünüldüğünde, özellikle tedavide alınacak kritik kararlar noktasında, sahip olunan o veri yığını içinden hekimin amacına en uygun, en verimli adımı atmasını sağlayacak bilgiyi sentez edip ortaya çıkarması pek kolay olmamaktadır. Yaptığımız çalışmamız ile mKRK'in birinci basamak tedavide tercih edilecek hedefleyici ajanın seçimi için alternatif bir araç olarak kullanılabilir ve terapötik müdahale stratejilerinde umut verici yeni hedefler açabilecek, geçerli ve klinik olarak mantıklı, kolay uygulanabilir bir yöntemin geliştirilmesine yönelik klinik verilerimizden yola çıkarak bir makine öğrenmesi modeli oluşturulmuş oldu.

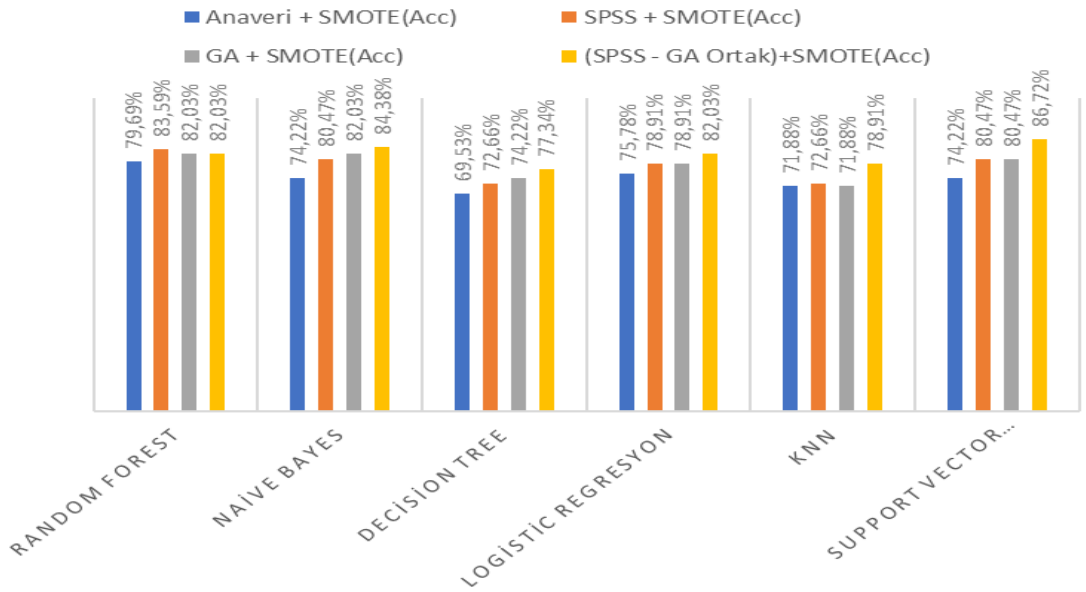
Modelin geliştirilmesi aşamalarının ilk basamaklarında yer alan veri hazırlığında, veri dağılım dengesizliğinin giderilmesine yönelik yapılan uygulama (SMOTE) sonrası makine öğrenmesi algoritmalarında başarı oranımızda ham veriye kıyasla önemli bir artış elde edilmiş oldu (Grafik 5).



Grafik 5: Makine öğrenmesi algoritmalarıyla ham veri kullanılarak ve SMOTE uygulanmış veri kullanılarak elde edilen doğruluk oranlarının karşılaştırılması

İleri aşamada ise özellik/öznitelik seçiminin belirlenmesi sonrası modelimizin başarı oranındaki iyileşmeyi daha da arttırdı (Grafik 6). Sonuçta hastalardan topladığımız verilerimiz ham veri halindeyken makine öğrenmesinin başarı oranı %69,23 iken, kullanılan algoritmalara çeşitli iyileştirmeler yapılarak bu oran önce %79,69'a özellik seçimini oluşturulması sonrası ise %84,38'e (Naive Bayes için) ulaşmıştır.

Makine öğrenmesi modelindeki algoritmalar arasından kullanmayı seçtiğimiz Naive Bayes algoritması her özelliği birbirinden bağımsız olarak değerlendirebilme, kolay uygulanabilir olma, devamlı ve kesik veriler ile kullanılabilir olma, ayrıca az, dengesiz veri setinde de kullanılabilir olma özelliği göstermesiyle çalışmamızda tercih edilmiştir. Yapılacak çalışmalarla, daha yüksek sayıdaki hasta grubu ile farklı modellerin denenmesi sonucu mKRK'de birinci basamaktaki hedefleyici ajanı seçmek ve tedaviyi olabildiğince kişiselleştirmek için klinik notların makine öğrenmesi ile bütünleştirilmesi beklenmektedir.



Grafik 6: Özellik seçimi sonrası makine öğrenmesi algoritmalarının doğruluk oranlarının karşılaştırılması

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Klinik onkoloji, kanser bakımını iyileştirmek için toplanan verilerde oldukça hızlı bir büyüme yaşıyor. Yapay zeka alanındaki son gelişmelerle birlikte, artık bu büyüyen çok boyutlu veri yığını bütünlendirmek ve kullanışlı yeni veri sentezlemek, kalıplar çıkarmak ve hasta-klinisyen ilişkisinde karar verme sürecini iyileştirmek için sonuçları tahmin etmede bir hesaplama temeli var. Makine öğrenmesi, büyük veri kümeleri kullanır ve değişkenler arasındaki etkileşim modellerini tanımlar. Bu teknikler daha önce bilinmeyen ilişkileri keşfedebilir, yeni hipotezler üretebilir, araştırmacıları ve kaynakları en verimli yönere doğru yönlendirebilir.

Makine öğrenmesinin sağlık bilimleri alanında da kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Hazır sağlık kaydı verilerini kullanarak yoğun bakım ünitesindeki sepsisi erken tanıma, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinin tahmini, erken dönemde diyabet hastalığı riskinin saptanması gibi çalışma örneklerinin sayısının arttığı görülmektedir. Bunların yanısıra makine öğrenmesi onkoloji alanında erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesinden optimal tedavi planının ve klinik karar sistemlerinin oluşturulmasına, ilaçların yan etkilerinin değerlendirilmesinden prognozu öngörmeye ve klinik araştırmaların geliştirilmesine kadar çok çeşitli noktalarda hizmet kalitesinin artırılması en önemli hedeflerden biridir. Özellikle zamandan ve iş yükünden tasarruf yapılarak hastalara daha kaliteli sağlık hizmeti verilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada, yaygın ve ölümcül bir kanser türü olan mKRK'li hastaların, çok sınırlı sayıda ilaç seçenekleri de göz önünde bulundurulduğunda birinci basamak tedavisi için seçilecek hedefe yönelik iki ajandan hangisinin seçiminin hastaya en iyi katkıyı sağlayacağı ve buna dair ipuçları yakalamanın çok önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları olarak yeterince büyük bir veri setinin elde edilememesi (104 hasta); KRK'in heterojen bir hastalık olmasının ve tedavide kullanılan ilaçların çeşitliliğinin yarattığı alt gruplar ile her alt gruba ait daha fazla sayıda hasta kaydının gerekliliği; retrospektif yapılmasının da etkisi ile

ilaçlara ait yan etkiler açısından yeterli bilgi kaydına erişilememiş olması; veri toplarken her hastaya ait mutasyon analizi sonuçlarına ulaşılamamasına bağlı olarak çalışma dışında tutulmuş olan hastaların olması belirtilebilir.

Dağılımlarının dengeli olduğu, çok daha fazla sayıda hastaya ait bilgilerin yer aldığı daha büyük bir veri seti ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamız, mKRR grubu hastalar arasında birinci basamak tedavideki hedefe yönelik ajan seçimini makine öğrenmesi ile predikte etmeye çalışması yönüyle bir ilk olup mevcut literatürler arasından da bu yönden ele alınmış bir araştırmaya rast gelinmemiş olmasıyla farklılık göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmamızdan yola çıkarak gelecekte yapılması planlanacak araştırmalar açısından bulunabileceğimiz öneriler arasında alt gruplar ve incelenen özellikler bakımından dengeli dağılımın sağlanması için daha yüksek sayıda hastanın hedeflenmesi; mutasyon analizi sonuçlarının yanında yapılabiliyorsa moleküler testlere ait bilgiler de elde edilerek veri setine dahil edilmesi; patoloji, radyoloji, radyasyon onkolojisi gibi farklı disiplinler ile işbirliği yapılarak her hastaya ait veri kaydı genişletilmesi; ek hastalıklar ve bunlar için kullanılan ek ilaçlar da olduğunu göz önüne alınarak, tedavilere ait ilaç yan etki profilinin daha iyi değerlendirilmesi ve tedavi komplikasyon öngörüsünün oluşturulması için hastaların klinik takip ve notlarının detaylı kaydının yapılması sayılabilir.

Elektronik sağlık kayıt sistemlerinin yaygınlaşmasıyla, sağlık uygulamalarındaki sorunları ele almak için tıbbi bilişim ve makine öğrenimi yaklaşımlarına ilginin arttığını görüyoruz. Makine öğrenmesi modelleri, biyoloji ve tıpta veriye dayalı keşif için akıllı hesaplama yöntemlerini hızlandıracak ve bu da klinisyenlerin karar alma sürecine büyük kolaylık getirecektir.

VII. ÖZET

METASTATİK KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARIN BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİNDE HEDEFE YÖNELİK AJAN SEÇİMİNİN 'MAKİNE ÖĞRENMESİ' İLE PREDİKSİYONU

Bu çalışmanın amacı, metastatik kolorektal kanserli hastaların (mKRK) birinci basamak tedavisinde hedefe yönelik ajan seçimini 'makine öğrenmesi' ile predikte etmektir. Bu amaçla retrospektif olarak, Nisan 2012-Ağustos 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvurmuş ya da servisinde yatarak tedavi almış mKRK tanılı 104 hastanın verilerini incelendi.

Analizimiz, hastalarımızın 6. aya göre progresyon oranlarının, birinci basamak tedavide aldıkları iki farklı hedefe yönelik ilaç (bevasizumab veya setuksimab/panitumumab) üzerinden makine öğrenmesi ile tahmin etmeye bunu yaparken de ilaç yanıtını predikte edici özellikleri belirlemeye odaklanmaktadır. Hasta verilerinin anonimleştirilmesi ve veri ön hazırlık aşamasının tamamlanması sonrası elde edilen veri setimizde 6 farklı makine öğrenmesi algoritması kullanıldı. Aralarında çalışmamıza en uygun, en yüksek doğruluk oranına sahip olan algoritma Naive Bayes olarak belirlendi. Her özelliği birbirinden bağımsız olarak değerlendirebilme, az ve dengesiz veri setinde de kullanılabilir olması bu algoritmanın en iyi sonucu vermesinde etkili bulundu. Progresyonu tahmin etmedeki doğruluk oranı ise %84,38 olarak sonuçlandı.

Makine öğrenme modelinin oluşturulmasında özellik seçimi için kullandığımız istatistiksel analiz ve genetik algoritma programlarının ortak olarak anlamlı bulunduğu özellikler arasında hastanın boyu, karaciğere metastaz durumu, metastaz anındaki karsinoembriyojenik antijen değeri, metastaz anındaki hemoglobin değeri ve kullanılan ajana ait tedavi süresi yer aldı. Bu seçilmiş özelliklerle, makine öğrenmesi modelimizin 8 hasta ile yapılan

performans değerlendirmesinde ise sadece 1 hasta için hatalı tahminde bulunduğu görüldü.

Çalışmamız tedaviye yanıt veya direnç olasılığını gösterecek prediktif özelliklerin makine öğrenmesi ile analiz edilerek klinik karar alma sürecine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Elektronik sağlık kayıt sislemlerinin yaygınlaşmasıyla, sağlık uygulamalarındaki sorunları ele almak için geliştirilecek makine öğrenmesi programları zaman ve işgücü tasarrufuna önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, metastaz, hedeflenmiş tedavi, yapay zeka, makine öğrenmesi

VIII. ABSTRACT

PREDICTION OF TARGETED AGENT SELECTION BY 'MACHINE LEARNING' IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS DIAGNOSED WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

The aim of this study is to predict the selection of targeted agents in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with 'machine learning'. For this purpose, the data of 104 patients with a diagnosis of mCRC who applied to the Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic or received inpatient treatment between April 2012 and August 2020 were analyzed retrospectively.

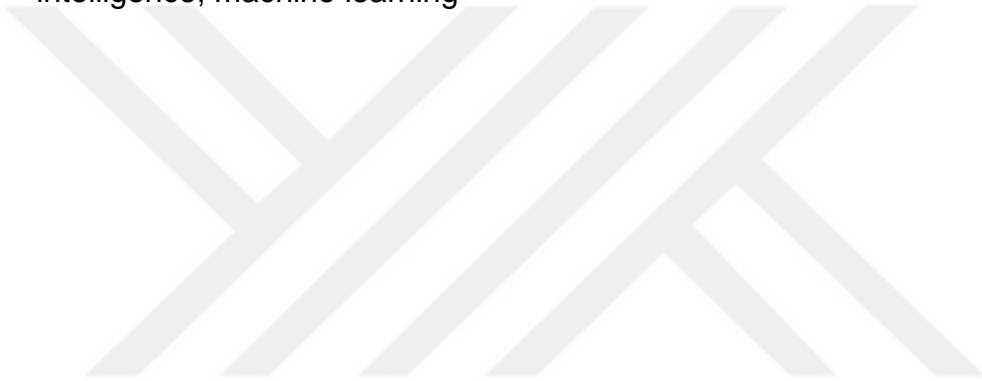
Our analysis focuses on predicting our patients' progression rates at 6. month using machine learning over two different targeted drugs (bevacizumab or cetuximab/panitumumab) they receive in first-line therapy, and in doing so, it focuses on identifying features that predict drug response. Six different machine learning algorithms were used in our data set, which was obtained after the anonymization of patient data and the completion of the data preparation phase. Naive Bayes was determined as the algorithm with the highest accuracy and most suitable for our study. The fact that each feature can be evaluated independently of each other and that it can be used in small and unbalanced data sets has been found to be effective in giving the best result of this algorithm. The accuracy rate in estimating the progression was 84.38%.

The features that the statistical analysis and genetic algorithm programs we used for feature selection found to be significant in common included the patient's height, liver metastasis status, carcinoembryonic antigen value at the time of metastasis, hemoglobin value at the time of metastasis, and the duration of treatment for the agent used. With these selected features, it was

seen that our machine learning model made an incorrect prediction for only 1 patient in the performance evaluation with 8 patients.

Our study has shown that predictive features that will show the possibility of response or resistance to treatment can be analyzed with machine learning and contribute to the clinical decision-making process. With the widespread use of electronic health record systems, machine learning programs to be developed in solving the problems in health applications will make a significant contribution to saving time and labor.

Keywords: colorectal cancer, metastasis, targeted therapy, artificial intelligence, machine learning



IX. KAYNAKLAR

1. Keith L. Moore, A. M. R. Agur, Arthur F. Dalley, Large Intestine, Chapter 5 Abdomen, Moore's Essential Clinical Anatomy, 6th Edition, 2019, 290-6. F. Charles Brunicaudi, et al. Chapter 29 Colon, Rectum and Anus, Schwartz's Principles of Surgery, 6th Edition, 2019, 1259-63.
2. Jorge JMN, Habr-Gama A. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, et al., eds. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. New York, Springer, 2007:1-22.
3. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal. StatPearls Publishing January 2021. Updated May 8, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537172/?report=classic>.
4. National Cancer Institute (NCI). Dictionary of Cancer Terms. cancer.gov. Published 2019. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>. Accessed May 4, 2021.
5. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today. Cancer fact sheets. All cancers. gco.iarc.fr. Published December 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. Accessed May 4, 2021.
6. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. who.int. Published December 9, 2020. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed May 4, 2021.
7. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today. Turkey-Cancer fact sheets. gco.iarc.fr. Published March 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>. Accessed May 4, 2021.

8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. saglik.gov.tr. Published April 2021. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/40564,saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf?0>. Accessed May 4, 2021.
9. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-732. doi:10.1038/s41575-019-0189-8.
10. Dragovich T. Colon Cancer: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. *emedicine.medscape.com* Updated April 29, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/277496-overview#a5>. Accessed May 20, 2021.
11. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912.
12. Cancer of the Colon and Rectum - Cancer Stat Facts. *seer.cancer.gov*. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Published 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Accessed May 6, 2021.
13. Augustus GJ, Ellis NA. Colorectal Cancer Disparity in African Americans: Risk Factors and Carcinogenic Mechanisms. *Am J Pathol*. 2018;188(2):291-303. doi:10.1016/j.ajpath.2017.07.023.
14. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, et al. Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1256-1264. doi:10.1016/j.cgh.2016.12.041.
15. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*. 2018;319(19):2021-2031. doi:10.1001/jama.2018.5809
16. Hsiao CW, Huang WY, Ke TW, et al. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: a nationwide population-based

- study. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):82-86. doi:10.1016/j.ejim.2013.11.005.
17. Ma Y, Yang W, Song M, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer.* 2018;119(11):1436-1442. doi:10.1038/s41416-018-0314-4.
 18. Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer.* 1987;55(6):687-694. doi:10.1038/bjc.1987.140.
 19. Choi J, Jia G, Wen W, Shu XO, Zheng W. Healthy lifestyles, genetic modifiers, and colorectal cancer risk: a prospective cohort study in the UK Biobank. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(4):810-820. doi:10.1093/ajcn/nqaa404.
 20. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42(2):216-227. doi:10.1016/j.ejca.2005.09.023.
 21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. [wcrf.org](https://www.wcrf.org/sites/default/files/colorectal-cancer-slr.pdf). Revised 2018. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/colorectal-cancer-slr.pdf>. Accessed May 20, 2021.
 22. Mouchli MA, Ouk L, Scheitel MR, et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24(8):905-916. doi:10.3748/wjg.v24.i8.905.
 23. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1065-1075. doi:10.1056/NEJMra1513581
 24. Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):124-138. doi:10.3748/wjg.v24.i1.124.

25. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-281. doi:10.3322/caac.21457.
26. Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları. saglik.gov.tr. Published March 22, 2018. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
27. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1865-1871. doi:10.1053/j.gastro.2006.03.013
28. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1621-1627. doi:10.1053/j.gastro.2009.07.039.
29. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1016-1030. doi:10.1038/ajg.2017.174.
30. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005;352(18):1851-1860. doi:10.1056/NEJMoa043146.
31. Patel SG, Ahnen DJ. Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(5):428-438. doi:10.1007/s11894-012-0280-6.
32. Strum WB. Colorectal Adenomas. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(11):1065-75.

33. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302.
34. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020;27(1):20-6.
35. Rozhok AI, DeGregori J. The three dimensions of somatic evolution: Integrating the role of genetic damage, life-history traits, and aging in carcinogenesis. *Evol Appl*. 2020;13(7):1569-1580. Published 2020 Mar 20. doi:10.1111/eva.12947.
36. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-767. doi:10.1016/0092-8674(90)90186-i.
37. Städeli R, Hoffmans R, Basler K. Transcription under the control of nuclear Arm/beta-catenin. *Curr Biol*. 2006;16(10):R378-R 385. doi:10.1016/j.cub.2006.04.019.
38. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology*. 2000;119(3):854-865. doi:10.1053/gast.2000.16507.
39. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
40. Schlüssel AT, Gagliano RA Jr, Seto-Donlon S, et al. The evolution of colorectal cancer genetics-Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(5):326-335. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.069.
41. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):769-780. doi:10.1038/nrc1453.
42. Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol*. 2014;42(1):124-139. doi:10.1177/0192623313505155.
43. Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer

- [published correction appears in *Nat Rev Cancer*. 2011 Apr;11(4):309].
Nat Rev Cancer. 2009;9(7):489-499. doi:10.1038/nrc2645.
44. Tejpar S, Van Cutsem E. Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(2):171-185. doi:10.1053/bega.2001.0279.
 45. Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer*. 2003;2:41. Published 2003 Dec 12. doi:10.1186/1476-4598-2-41.
 46. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol*. 2001;13(1):63-69. doi:10.1097/00001622-200101000-00013.
 47. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer*. 2004;3(2):93-100. doi:10.1023/B:FAME.0000039849.86008.b7.
 48. Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(3):201-212. doi:10.1053/ejso.2002.1399.
 49. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2004;126(2):394-401. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.023.
 50. Meyers M, Hwang A, Wagner MW, Boothman DA. Role of DNA mismatch repair in apoptotic responses to therapeutic agents. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44(4):249-264. doi:10.1002/em.20056.
 51. Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer [published correction appears in *Nat Rev Cancer*. 2011 Apr;11(4):309]. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(7):489-499. doi:10.1038/nrc2645.
 52. Bird A. Ii2 transcription unleashed by active DNA demethylation. *Nat Immunol*. 2003;4(3):208-209. doi:10.1038/ni0303-208.

53. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res.* 1998;72:141-196.
54. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Nature versus nurture: let's call the whole thing off. Epigenetics.* 2007;2(1):22-28. doi:10.4161/epi.2.1.3881.
55. Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science.* 2001;292(5514):110-113. doi:10.1126/science.1060118.
56. Lopez J, Percharde M, Coley HM, Webb A, Crook T. The context and potential of epigenetics in oncology. *Br J Cancer.* 2009;100(4):571-577. doi:10.1038/sj.bjc.6604930.
57. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2059-2072. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.065.
58. Nosho K, Irahara N, Shima K, et al. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One.* 2008;3(11):e3698. doi:10.1371/journal.pone.0003698.
59. Jover R, Nguyen TP, Pérez-Carbonell L, et al. 5-Fluorouracil adjuvant chemotherapy does not increase survival in patients with CpG island methylator phenotype colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2011;140(4):1174-1181. doi:10.1053/j.gastro.2010.12.035.
60. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5822. Published 2019 Nov 20. doi:10.3390/ijms20235822.
61. Batlle E, Massagué J. Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity.* 2019;50(4):924-940. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.024.

62. Soleimani A, Pashirzad M, Avan A, Ferns GA, Khazaei M, Hassanian SM. Role of the transforming growth factor- β signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Cell Biochem.* 2019;120(6):8899-8907. doi:10.1002/jcb.28331.
63. Chittenden TW, Howe EA, Culhane AC, et al. Functional classification analysis of somatically mutated genes in human breast and colorectal cancers. *Genomics.* 2008;91(6):508-511. doi:10.1016/j.ygeno.2008.03.002.
64. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al. Inactivation of the type II TGF- β receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science.* 1995;268(5215):1336-1338. doi:10.1126/science.7761852.
65. Alhopuro P, Alazzouzi H, Sammalkorpi H, et al. SMAD4 levels and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(17):6311-6316. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0244.
66. Boulay JL, Mild G, Lowy A, et al. SMAD4 is a predictive marker for 5-fluorouracil-based chemotherapy in patients with colorectal cancer [published correction appears in *Br J Cancer.* 2003 Jul 21;89(2):422]. *Br J Cancer.* 2002;87(6):630-634. doi:10.1038/sj.bjc.6600511.
67. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2060-2070. doi:10.1016/j.ejca.2005.04.039.
68. Biegging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(5):359-370. doi:10.1038/nrc3711.
69. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 2002;298(5600):1912-1934. doi:10.1126/science.1075762.
70. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4217-4219. doi:10.1200/JCO.2008.18.7286.

71. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. 2002;418(6901):934. doi:10.1038/418934a.
72. Barault L, Veyrie N, Jooste V, et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer*. 2008;122(10):2255-2259. doi:10.1002/ijc.23388.
73. Lubomierski N, Plotz G, Wormek M, et al. BRAF mutations in colorectal carcinoma suggest two entities of microsatellite-unstable tumors. *Cancer*. 2005;104(5):952-961. doi:10.1002/cncr.21266.
74. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332.
75. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:65. Published 2011 May 30. doi:10.1186/1471-230X-11-65.
76. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1545-1553. doi:10.1136/gut.2008.159723.
77. Bowel cancer incidence statistics. Cancer Research UK. Published May 15, 2015. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence#heading-Four>.
78. Mauro Luisetto, Behzad Nili Ahmadabadi, Hossein Nili-Ahmadabadi, et al. Comparison of Risk Factors and Molecular Analysis of Right-Sided Colon and Left Sided Colon Cancer. *Adv Can Res & Clinical Imag*. 2(2): 2019. ACRCI.MS.ID.000533. DOI: 10.33552/ACRCI.2019.02.000533.
79. Salem ME, Battaglin F, Goldberg RM, et al. Molecular Analyses of Left- and Right-Sided Tumors in Adolescents and Young Adults with Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2020;25(5):404-413. doi:10.1634/theoncologist.2019-0552.

80. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e103910. Published 2014 Aug 8. doi:10.1371/journal.pone.0103910.
81. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595-599.
82. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313-5327. doi:10.1200/JCO.2006.08.2644.
83. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):309-315. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4420.
84. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?. *Clin Chem*. 2001;47(4):624-630.
85. Nasser Y, Langenfeld SJ. Imaging for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):503-513. doi:10.1016/j.suc.2017.01.002. Souza GD, Souza LRQ, Cuenca RM, Vilela VM, Santos BEM, Aguiar FS. PRE- AND POSTOPERATIVE IMAGING METHODS IN COLORECTAL CANCER. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):e1371. doi:10.1590/0102-672020180001e1371.
86. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16964-16975. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16964.
87. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-1011. doi:10.1136/gut.2005.076273.

88. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby; 2004:776-855.
89. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg.* 2013;258(5):775-783. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a69f7e.
90. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol.* 2000;73(2):70-74. doi:10.1002/(sici)1096-9098(200002)73:2<70::aid-jso3>3.0.co;2-j.
91. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997;386(6626):671-674. doi:10.1038/386671a0. Redmer DA, Doraiswamy V, Bortnem BJ, et al. Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum. *Biol Reprod.* 2001;65(3):879-889. doi:10.1095/biolreprod65.3.879.
92. Ersin Demirer, Omer Ayten, Dilaver Tas. Angiogenesis and Anti-Angiogenic Treatments. *J Clin Anal Med.* 2014;5(1):75-79.
93. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev.* 2007;28(1):20-47. doi:10.1210/er.2006-0001.
94. Vincent KA, Shyu KG, Luo Y, et al. Angiogenesis is induced in a rabbit model of hindlimb ischemia by naked DNA encoding an HIF-1 α /VP16 hybrid transcription factor. *Circulation.* 2000;102(18):2255-2261. doi:10.1161/01.cir.102.18.2255.
95. Schneider BP, Radovich M, Miller KD. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor Genetic Variability in Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(17):5297-5302; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2576.
96. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):60-65. doi:10.1200/JCO.2003.10.066.

97. Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:563-584. doi:10.1146/annurev-cellbio-092910-154002.
98. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298-307. doi:10.1038/nature10144.
99. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med.* 2003;9(6):677-684. doi:10.1038/nm0603-677.
100. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11(3):293-299. doi:10.1016/s0959-437x(00)00193-3.
101. Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *International Journal of Cancer.* 2003;105(2):176-181. doi: 10.1002/ijc.11068.
102. Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:563-584. doi:10.1146/annurev-cellbio-092910-154002.
103. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest.* 2006 Oct; 116(10):2610-2621 <https://doi.org/10.1172/JCI24612>.
104. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer [published correction appears in *Nat Med.* 2004 Jun;10(6):649]. *Nat Med.* 2004;10(2):145-147. doi:10.1038/nm988.
105. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):979-994. doi:10.5858/2000-124-0979-PFICC.

106. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):609-618. doi:10.1200/JCO.2005.01.086.
107. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-1034. doi:10.1056/NEJMoa1305275.
108. Rizzo S, Bronte G, Fanale D, et al. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is KRAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy?. *Cancer Treat Rev.* 2010;36 Suppl 3:S56-S61. doi:10.1016/S0305-7372(10)70021-9.
109. Luo HY, Xu RH. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(14):3858-3874. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3858.
110. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2014;53(7):852-864. doi:10.3109/0284186X.2014.895036.
111. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(10):999-1017. doi:10.1097/DCR.0000000000000926.
112. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(5):442-447. doi:10.1016/j.canep.2010.12.007.
113. Rodriguez-Bigas MA. Overview of colon resection. *uptodate.com.* Updated Jun 23, 2020. Accessed June, 2021.

114. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1616-1625. doi:10.1056/NEJMoa1204410.
115. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342. doi:10.1056/NEJMoa032691.
116. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovren JP, Fuchs CS. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1439-1446. doi:10.1200/JCO.2004.10.043.
117. Doroshow JH, Synold TW, Gandara D, et al. Pharmacology of oxaliplatin in solid tumor patients with hepatic dysfunction: a preliminary report of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *Semin Oncol*. 2003;30(4 Suppl 15):14-19. doi:10.1016/s0093-7754(03)00400-7.
118. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*. 2008;77(3):311-319.
119. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-359. Published 2021 Mar 2. doi:10.6004/jnccn.2021.0012.
120. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist*. 2013;18(9):1004-1012. doi:10.1634/theoncologist.2013-0107.
121. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2294]. *JAMA*. 2011;305(5):487-494. doi:10.1001/jama.2011.51.
122. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory

metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(4):337-345. doi:10.1056/NEJMoa033025.

123. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5924-5930. doi:10.1200/JCO.2008.21.6796.
124. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):374-379. doi:10.1200/JCO.2007.12.5906.
125. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-579. doi:10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
126. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-4705. doi:10.1200/JCO.2009.27.4860
127. Cao D-D, Xu H-L, Xu X-M, Ge W. The impact of primary tumor location on efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients with different Kras status: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(32):53631-53641.
128. Custodio A, Barriuso J, de Castro J, et al. Molecular markers to predict outcome to antiangiogenic therapies in colorectal cancer: current evidence and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(8):908-924. doi:10.1016/j.ctrv.2013.02.004.
129. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [published correction

- appears in JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2294]. JAMA. 2011;305(5):487-494. doi:10.1001/jama.2011.51.
130. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391-400. doi:10.1038/nrd1381.
131. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response rate using conventional criteria is a poor surrogate for clinical benefit on progression-free (PFS) and overall survival (OS) in metastatic colorectal cancer (mCRC): A comparative analysis of N9741 and AVF2107. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24:18_suppl, 3516-3516.
132. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
133. Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):724-730. doi:10.1093/annonc/mdv012.
134. Ciftci F, Kaleli C, Günel S. Predicting Instructor Performance by Feature Selection and Machine Learning Methods. *Anadolu Journal of Educational Sciences International,* 2018; 8(2): 419-440. doi: 10.18039/ajesi.454587.
135. Guidici P, *Applied Data Mining Statistical Methods for Business and Industry.* West Sussex, Willey; 2003.
136. Han J, Kamber M, Pei J. *Data Mining Concepts and Techniques, The Morgan Kaufmann Series in Data Management Systems.* 3rd Edition. Elsevier; 2012.
137. Kaya, H, Köymen K. Veri madenciliği kavramı ve uygulama alanları. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları,* 2008(159–164).

138. Feng M, Valdes G, Dixit N, Solberg TD. Machine Learning in Radiation Oncology: Opportunities, Requirements, and Needs. *Front Oncol.* 2018;8:110. Published 2018 Apr 17. doi:10.3389/fonc.2018.00110.
139. Alexander F.I. Osman, Radiation Oncology in the Era of Big Data and Machine Learning for Precision Medicine. doi: 10.5772/intechopen.84629.
140. Ayık YZ, Özdemir A, Yavuz U. Lise türü ve lise mezuniyet başarısının, kazanılan fakülte ile ilişkisinin veri madenciliği tekniği ile analizi. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2007; 10(2): 441-454.
141. Zhang S, Li X, et al. Learning k for KNN Classification. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology.* Published January, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1145/2990508>.
142. Albayrak AS, Koltan Yılmaz Ş. Veri madenciliği: Karar ağacı algoritmaları ve İMKB verileri üzerine bir uygulama. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2009; 14(1): 31-52.
143. Breiman L. Random forests, machine learning. Kluwer Academic Publishers 2001; 45(1): 5-32.
144. Archer KJ. Empirical characterization of random forest variable importance measure. *Computational Statistics & Data Analysis.* 2008; 52(4): 2249-2260.
145. Berrar D. Bayes' Theorem and Naive Bayes Classifier. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology.* Elsevier, 2018. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.20473-1.
146. Understanding logistic regression analysis. *Biochimica Medica.* 2014; 24(1):12-8. doi:10.11613/BM.2014.003.
147. Melgani F, Bruzzone L. Classification of hyperspectral remote sensing images with support vector machines. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing* 2004; 42(8): 1778-1790. doi: 10.1109/TGRS.2004.831865.

148. Dsouza SM, Pramod ALN, et al. Robust modelling of implicit interfaces by the scaled boundary finite element method. *Engineering Analysis with Boundary Elements*. Elsevier, 2021; 124:266-286. doi.org/10.1016/j.enganabound.2020.12.025.
149. Çapraz Doğrulama (Cross Validation). veribilimcisi.com. Accessed August 28, 2021. <https://veribilimcisi.com/2017/07/13/capraz-dogrulama-cross-validation-nedir/>
150. Sirin E. Bir Bakışta K-Fold Cross Validation. veribilimiokulu.com. Updated August 17, 2017. Accessed August 28, 2021. <https://www.veribilimiokulu.com/bir-bakista-k-fold-cross-validation/>
151. Askan A, Sayın S. SVM classification for imbalanced data sets using a multiobjective optimization framework. *Ann Oper Res*. 2014;(216):191–203 <https://doi.org/10.1007/s10479-012-1300-5>.
152. Kartal E, Ozen Z. Dengesiz Veri Setlerinde Sınıflandırma In: Torkul O, Gulsecen S, eds. *Mühendislikte Yapay Zeka ve Uygulamaları*. 1st ed. Sakarya Üniversitesi Kütüphanesi Yayınevi; 2017 (109-131). https://www.researchgate.net/publication/322234439_Dengesiz_Veri_Setlerinde_Siniflandirma.
153. Woodward, R., Kelleher, E. Towards ‘smart lasers’: self-optimisation of an ultrafast pulse source using a genetic algorithm. *Sci Rep* 6, 37616 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep37616>.
154. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1065–75.
155. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving

cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587-594. doi:10.1016/j.ejca.2015.01.054

156. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1888-1894. doi:10.1038/bjc.2015.173.
157. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):37-49. doi:10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00006.
158. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1713-1729.
159. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1742]. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194-201. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3797.
160. Namuche F, Flores CJ. Anti-VEGF versus Anti-EGFR in the real world in metastatic colorectal cancer. *ascopubs.org*. Published online May 25, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16040
161. Zhou Z, Walsh WV, Bathini, et al. Anti-VEGF and Anti-EGFR Monoclonal Antibodies in the First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer - A Meta-Analysis. *Current Cancer Therapy Reviews* 2011; 7(4). <https://doi.org/10.2174/157339411797642623>.

162. Mitchell AP, Sanoff HK. Anti-EGFR and Anti-VEGF Agents in First-Line Therapy for Advanced Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2017;13, 257–263. <https://doi.org/10.1007/s11888-017-0372-7>.
163. Chen D, Gu K, Wang H. Optimizing sequential treatment with anti-EGFR and VEGF mAb in metastatic colorectal cancer: current results and controversies. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1705-1716. Published 2019 Feb 19. doi:10.2147/CMAR.S196170.
164. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E et al (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
165. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with Cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal Cancer: a randomized clinical trial. *Jama.* 2017;317(23):2392–401.
166. Heinemann V, Weikersthal LFV, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C (2014) FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1065–1075.
167. Rivera F, Meinolf Karthaus J, Hecht R, Sevilla I, Forget F, Fasola G, Canon JL, Guan X, Demonty G, Schwartzberg LS (2017) Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with MFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 32(8):1179–1190. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2800-1>.
168. Das V, Kalita J, Pa M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: A systematic review of recent advances and

challenges. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017; (87):8-19.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.064>.

169. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and Prognostic Biomarkers for Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, Vol. 9, No. 5, 274-281, 2010; DOI: 10.3816/CCC.2010.n.040.
170. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is KRAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy. Rizzoa S, Bronte G, Fanale D, et al. *Cancer Treatment Reviews* 36S3 (2010) S56–S61.
171. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: Beyond KRAS mutations. Custodio A, Feliu J. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 85 (2013) 45–81.