



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERLERİNİN YERLEŞİM YERLERİNE GÖRE,  
DEMOGRAFİK, GENETİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ  
SEÇİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASININ RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Ezgi Sezen Danacı**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2018**



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERLERİNİN YERLEŞİM YERLERİNE GÖRE,  
DEMOGRAFİK, GENETİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ  
SEÇİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASININ RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Ezgi Sezen Danacı**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU**

**BURSA – 2018**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Genel Bilgiler.....	1
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	15
Tartışma ve Sonuç.....	23
Kaynaklar.....	27
Teşekkür.....	31
Özgeçmiş.....	32

## ÖZET

Kolorektal kanserler insidansı ve mortalite oranı dünya çapında değişmekle birlikte, kadınlarda ikinci en sık, erkeklerde üçüncü en sık görülen kanserlerdir. Splenik flexura, kolonu sağ ve sol kolon olarak ikiye ayırır. Çeşitli kanıtlar sol kolon kanserleri için risk faktörlerinin, histolojik derecenin, tümör boyutunun ve metastatik özelliklerin sağ kolon kanserlerinden önemli derecede farklı olduğunu göstermektedir. Çalışmalar, BRAF veya KRAS mutasyonları (daha kötü bir prognoz ile ilişkili) proksimal (sağ taraflı) kanserlerde daha sık görülürken, distal (sol-taraflı) tümörlerin daha az mutasyona uğradığını göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmalar tümör lokalizasyonunun, genetik mutasyonlarının, hastalığın evresinin verilen tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli prediktif faktörler olduğunu göstermiştir. Bu çalışmamızda farklı lokalizasyondaki kolon tümörlerinin hastalık prognozunu etkileyen birtakım özelliklerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Bu çalışma Ocak 2010 – Ekim 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 99 kolon kanseri tanılı olgunun elektronik dosyalarının retrospektif taranması ile hazırlandı. Hastaların evreleme ve tanı için gerekli olan patoloji, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar sonuçları hastane elektronik sistemi kullanılarak kayıt edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, tanı anı evre, tanı anı karaciğer metastazının olup olmaması, olması durumunda metastaza yönelik yapılan cerrahi ve transarteriyel kemoembolizasyon/ radyofrekans ablasyon işleminin yapılması, tanı anındaki CEA ve CA19-9 değerleri, uzak metastaz varlığı, KRAS mutasyonunun varlığı, verilen kemoterapiler, lenfositik invazyon, lenfatik invazyon, MSH ve MLH varlığı gibi patolojik özelliklerinin tümör lokalizasyonuna göre farklılıkları ve bu parametrelerin sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi.

99 hastanın 33'ü (%33,3) kadın, 66'sı (%66,7) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 59,9, standart sapması 12,242 idi. Sağ kolon

yerleşimli tümörü olan hastaların yaş ortalaması  $61 \pm 11,680$  iken sol kolon yerleşimli tümöre sahip hastaların yaş ortalaması  $58,7 \pm 12,853$  saptandı. Hastaların 45'inin (%45,45) tümörü sol yerleşimli iken, 52'si (%52,52) sağ, 2'si (%2,02) hem sağ hem sol kolon yerleşimli idi. Tüm hastaların 48'i (%48,5) evre 1-3 iken 51 hasta (%51,5) evre 4 idi. Genel sağkalım sol kolon yerleşimli tümörlerde  $82,81 \pm 13,76$  ay iken sağ kolonda  $57,42 \pm 8,01$  ay olarak literatürle benzer biçimde sol kolon lehine daha uzundu. KRAS mutasyon varlığı sol kolon yerleşimli tümörlerde 19 (%41,3) vakada saptanırken, sağ kolon yerleşimlilerde 16 (%42,1) vakada saptandı. Lokalizasyon açısından KRAS mutasyon varlığı için sağ ve sol kolon tümörleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,941$ ). Çalışmamızda herhangi bir seçimde EGFR inhibitörü tedavi alan hastaların genel sağkalımları; sol kolon yerleşimlilerde  $71,34 \pm 12,067$  ay, sağ kolon yerleşimlilerde  $97,13 \pm 7,648$  ay saptandı istatistiksel olarak ( $p=0,051$ ) anlamlı bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal kanserler, primer tümör lokalizasyonu.

## SUMMARY

Although the incidence of colorectal cancers and mortality rates vary worldwide, they are the second most common cancer in women and the third most common cancer in men. Splenic flexura divides the colon into the right and left columns. Several evidence Show that the risk factors for left colon cancer, histologic grade, tumor size and metastatic characteristics are significantly different from those of right colon cancers. Studies have shown that BRAF or KRAS mutations (associated with a worse prognosis) are more common in proximal (right-sided) cancers, while distals (left-sided) tumors undergo less mutation. Previous studies have shown that tumor localizations, genetic mutations, and disease outcome are important predictors of treatment response.

In this study, we aimed to compare some features of colon tumors indifferent localizations that affect disease prognosis.

This study was prepared by retrospective screening of electronic files of 99 colon cancer diagnosed cases of Uludağ University Medical Faculty Polyclinic between January 2010 and October 2017. The pathology, radiological imaging and laboratory results required for the staging and diagnosis of the patients were recorded using the hospital electronic system. All patients underwent surgery and transarterial chemoembolization / radiofrequency ablation for metastases in the presence of age, sex, stage of diagnosis, presence of liver metastases at diagnosis CEA and CA 19-9 values at diagnosis, presence of distant metastases, presence of KRAS mutation chemotherapies, lymphocytic invasion, lymphatic invasion, presence of MSH and MLH according to tumor localization and the effects of these parameters on survival were evaluated.

Of the 99 patients, 33 (33,3%) were female and 66 (66,7%) were male. The mean age of all patients was 59,9 and the standart deviation was 12,242. The mean age of the patients with right colon based tumor was 61±11,680 while the mean age of patients with left colon based tumor was

58,7±12,853. Thirty-five of the patients 45,45% had left-sided tumors 52 (52,52%) were right and 2 (2,02%) were both right and left colon. Forty-eight patients 48,5% were stage 1-3 and 51 patients (51,5%) were stage 4. Overall survival was 82,81±13,76 months in the left colon and 57,42±8,01 months in the right colon, similar to the literature in favor of the left colon. KRAS mutation was detected in 19 (41,3%) cases in the left colon and 16 cases (42,1%) in the right colon. There was no significant difference between right and left colon tumors for KRAS mutation in terms of localization ( $p=0,941$ ). Overall survival patients treated with EGFR inhibitor at any choice in our study; 71,34±12,067 months in left colon and 97,13±7,648 months in right colon were statistically significant ( $p=0,051$ ).

**Key words:**colorectal cancers, primary tumor localization.

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Kolorektal kanserler tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Taramalar ve erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ile morbidite ve mortaliteler azalmakla birlikte kolon kanserleri halen erkeklerde üçüncü en sık, kadınlarda ise ikinci en sık görülen kanserlerdir. WHO'nun yayınladığı 2015 yılı verilerine göre kansere bağlı 8,8 milyon ölüm meydana gelmiş olup bu ölümlerin 774 bini kolorektal kanserlerden kaynaklanmıştır (1). Kolorektal kanserler, kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır (2).

2010'da Almanya'da 17,641 hasta ile yapılan bir çalışmada sağ taraflı kolon kanseri olan hastaların belirgin olarak daha yaşlı olduğu ve ağırlıklı olarak daha yüksek komorbidite oranına sahip kadınlardan oluştuğu sonucuna varılmıştır (3). Bunun yanında karaciğer ve akciğer metastazlarına sol kolon; peritonitis karsinomatozise sağ kolon tümörlerinde daha sık rastlanmıştır (4).

Çin'de 2,174 kolon kanserli hasta ile yapılan araştırmada yaş, uzak metastaz ve serum CEA düzeyindeki iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış; sol kolon tümörlerinde tümör grade'inin daha düşük olduğu, daha iyi diferansiyasyon gösterdiği ve infiltrasyon derinliğinin daha az olduğu görülmüştür (5).

Kolorektal kanserlerin prognozunu belirleyen sebepler içinde en önemli faktör tanı anı evresidir. Tanı anı evrenin yanında, ekstramural tümör varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik farklılaşma derecesi, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve KRAS mutasyon varlığı önemli prognostik belirteçlerdir (6).

Son yıllarda kolonun sağ ve sol kısmında yer alan adenokarsinomların tedavi yanıtları, prognoz ve sağkalım gibi klinik farklılıklarını belirleyen birçok çalışma yapılmıştır. Kolonun proksimali ile distali farklı embriyolojik kökenlere sahiptir. Çekum ile transvers kolonun proksimal üçte ikisi sağ embriyolojik olarak midgut; transvers kolonun distal



üçte biri ile anal kanalın üst kısmı hindgut orijindir. Proksimal ve distal segmentlerin kolon epitelyumunun embriyolojik kökenindeki farklılıklar, çevresel karsinojenlere duyarlılıktaki farklılıkları belirleyebilir (7). Bu farklılıkların bilinmesi sayesinde hastaların tedavi şekilleri değişebilmektedir. Danimarka'da yapılan 23,487 hastanın alındığı bir çalışmada sağ kolon yerleşimli kanserlerde tanıdan sonraki ilk iki yılda gelişen nükslerin ve mortalite oranının sol kolon yerleşimli kanserlere göre daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir (8). Proksimal tümörler, hastalığın genetik olarak daha stabil bir formunu temsil ediyor gibi görünmektedir ve kalıtsal olmayan polipozis kolon kanserinin altında yatan mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Distal tümörler daha fazla genetik instabilite kanıtı gösterirler ve polipozisle ilişkili kolorektal kanser sendromlarının altında yatan mekanizmalarla gelişebilir (9). Kolorektal karsinogenezindeki moleküler birtakım mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik tedaviler gelişmiştir. Tümörün angiogenezini başlatan vasküler endotelial growth faktör reseptör (VEGFR) ve epidermal growth faktör reseptör (EGFR) blokajı yapan ajanlar (bevasizumab, aflibercept, cetuximab, panitumumab) ile metastatik kolorektal kanser tedavilerinde kullanılan irinotekana gelişen direncin kısmen geri döndüğü görülmüştür (10). KRAS geni kolorektal kanser patogenezinde tümör baskılayıcı yolda bir proto-onkogendir. EGFR inhibitörleri KRAS mutasyonu olmayan (wild tip) hasta grubunda etki göstermektedir. Tümör lokalizasyonu tedavi yanıtı açısından burada da önem kazanmaktadır. Bir çalışmada KRAS-wild tip, sol kolon yerleşimli kolorektal karsinomların sağ yerleşimli olanlara göre cetuximab tedavisinden daha fazla yarar gördüğünü göstermiştir (11).

Biz de çalışmamızda Ocak 2010 – Ekim 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 99 kolon kanseri tanılı olgunun yaş, cinsiyet, tanı anı evre, tanı anı karaciğer metastazının olup olmaması, olması durumunda metastaza yönelik yapılan cerrahi ve transarteriyel kemoembolizasyon/ radyofrekans ablasyon işleminin yapılması, tanı anındaki CEA ve CA19-9 değerleri, uzak metastaz varlığı, KRAS mutasyonunun varlığı, verilen kemoterapiler, lenfositik invazyon,

lenfatik invazyon, MSH ve MLH varlığı gibi patolojik özelliklerinin tümör lokalizasyonuna göre farklılıkları ve bu parametrelerin sağkalım üzerine etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

### **1.Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Kolorektal kanser (KRK) insidansı ve mortalite oranları dünya çapında belirgin bir şekilde değişmektedir. Global olarak, KRK 1.65 milyon yeni vaka ve 2015 yılında yaklaşık 835.000 ölüm ile erkeklerde en yaygın olarak üçüncü kanser, kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır (12). Çevresel maruziyet farklılıkları, diyet alışkanlıkları ve genetik dismorfizm ülkeler arasında KRK insidansının farklı olmasına sebep olur. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dır ve en düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'dadır (13). Erkeklerde kadınlardan sık görülmektedir.

Kolorektal kanserler nadiren 50 yaş altında ortaya çıkar, genel olarak ileri yaş hastalığıdır. Vakaların %10 kadarı 50 yaşın altında ortaya çıkar (14). Etiyolojide temel predispozan faktörler yaş, cinsiyet, ırk, inflamatuvar barsak hastalığı, aile öyküsü, kalıtsal sendromlardır. Düşük sosyoekonomik durum, fiziksel inaktivite, sigara, obezite gibi faktörler KRK için risk teşkil etmektedir.

Tüm kolorektal kanserlerin %95'i sporadik vakalardan, %4'ü herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) vakalarından, %1'i ise familial adenomatöz polipozis (FAP) vakalarından oluşmaktadır (15). Otozomal dominant kalıtım göstere, APC gen mutasyon sonucu gelişen FAP olgularında kolektomi yapılmazsa %100 oranında kolon kanseri gelişmektedir (i). Ekstrakolonik kanserlerin de görülebildiği HNPCC olgularında ise ömür boyu kolorektal kanser gelişme riski %80'dir. Adenomatöz polip öyküsü sporadik vakaların gelişiminde rol oynamaktadır. Polipoid adenom gelişimi için KRAS gen aktivasyonuna sebep olan mutasyonlar ile APC, p53 ve DCC genlerindeki inhibitör mutasyonlar rol oynar. Malignite potansiyeli en yüksek olan histolojik tip yüksek epitelyal displazi geliştirme özelliğine sahip olan villöz adenomdur.

Birinci derece akrabada KRK öyküsü mevcut olanlarda risk iki kat, birinci derece iki veya daha fazla KRK öyküsü veya 50 yaş altı KRK öyküsü mevcutsa risk üç kat artmaktadır (17). Kolorektal kanser taraması bireysel risk, kişisel tercih ve tarama yöntemlerine ulaşım imkanı ile değişmekle birlikte ortalama riske sahip 50 yaşından büyük bireylerin yıllık yüksek-duyarlı guaiac gaitada gizli kan testi (GGK) veya Fekal İmmunokimyasal Test(FIT), 3 yılda 1 gaita DNA testi, 5 yılda 1 fleksibl sigmoidoskopi, 10 yılda 1 kolonoskopi, 5 yılda 1 çift kontrast baryum enema, 5 yılda 1 bilgisayarlı tomografi kolonografi yöntemlerinden biri ile taranması önerilmektedir (18).

Kolorektal mukozanın kolumnar glandular epitelinden köken alan adenokarsinomlar zaman içinde multipl genetik lezyonun birikimi ile ortaya çıkar. Kolorektal karsinogenezin moleküler temelini anlamak hem KRK'in prognozunda hem de tedavisinde önemli sonuçlar doğurmaktadır. Kolorektal kanser, normal mukozanın adenoma ve daha sonra karsinomaya dönüşmesine yol açan bir dizi mekanizma ile gerçekleşir. Mikrosatellit Instabilite Yolu (MSI), Kromozomal İnstabilite Yolu (CIN) ve CpG Island Metilator Fenotip (CIMP) yolu tanımlanan moleküler yolaklardır (19).

Büyük adenomlarda ve KRK'lerin %30-60'ında KRAS proto-onkogen mutasyonu saptanır (20). KRAS mutasyonu BCL-2, H2AFZ, RAP1B, TBX19, E2F4 ve MMP1 kaskat aktivasyonu yaparak adenomdan karsinoma gelişmesinde rol oynar. Ras aktivasyonu, hücresel büyümeyi, farklılaşmayı, apoptozu, hücre iskeleti organizasyonunu, hücre hareketliliğini, proliferasyonu ve enflamasyonu kontrol eden çok sayıda hücresel yolu etkiler (21).

Genom boyunca dağılan kısa tekrar eden nükleotid sekansları mikrosatellit olarak adlandırılır. Tekrarlamalar esnasında meydana gelen hatalar DNA mismatch tamir sistemi(MMR) ile tanınır ve onarılır. Mikrosatelitteki instabilite, MMR sisteminin hataları tanımada ve düzeltmedeki bozukluğunu yansıtmaktadır (22). MMR sistemindeki somatik mutasyonlar ve hipermetilasyonlar sporadik KRK'ların %15'inden sorumludur. MMR sistemini oluşturan bazı genler; MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, MLH3,

MSH3, PMS1 ve Exo1 dir. MSI yüksek kolorektal kanserlerin birçoğunda MLH-1 hipermetilasyonu mevcuttur (23).

## **2.Klinik Prezantasyon ve Tanı**

KRK semptomları tipik olarak tümörün lümen veya bitişik yapılara büyümesinden kaynaklanır. Erken evre kolon kanserlerinin birçoğunda semptom görülmemekle birlikte anemi etyolojisi araştırırken veya taramalar esnasında saptanır. KRK ile ilişkili tipik semptom ve bulgular; hematokezya-melena (%51), açıklanamayan demir eksikliği anemisi (%9,6), karın ağrısı (%3,8), defakasyon alışkanlıklarında değişikliktir (%74) (24).

Semptomatik hastalar arasında klinik bulgular tümör konumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Defakasyon alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, rektal ağrı ve tenezzus sol kolon tümörlerinde daha sık görülürken; açıklanamayan demir eksikliği anemisi sağ kolon kaynaklı tümörlerde daha sıktır (25). İleri evre tümörü olan hastalarda bulgular peritonit, obstruksiyon gibi acil durumlar ile prezente olabilir.

Tanı anında olguların %20'sinde uzak metastaz mevcuttur (26). KRK'ler en sık lenf nodlarına, karaciğere, akciğere ve peritona metastaz yaparlar. Venöz sistemin drenajı portal sistem ile olduğu için hematojen yolla karaciğere sıklıkla metastaz yapar.

Anemi, dışkılama alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, açıklanamayan kilo kaybı gibi kolon kanseri şüphesi durumunda altın standart yöntem kolonoskopidir. Bilgisayarlı tomografi lenf nodu, karaciğer ve diğer uzak organ metastazlarının saptanmasına fayda sağlarken pozitron emisyon tomografinin rutin kullanımı önerilmemektedir (ii). Karaciğer enzim yüksekliği, gaytada gizli kan pozitifliği, anemi, karbonhidrat antijen (CA) 19-9 ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) yüksekliği gibi bulgular metastatik hastalıktan şüphelenmede ve post operatif nüks ve takip açısından (CA19-9 ve CEA) yol göstericidir. Tanıda hikaye, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik testlerin birlikte kullanımı önemlidir.

### **3. Prognostik Faktörler**

Hastalığın prognozunu etkileyen temel faktör uzak metastaz varlığı; dolayısıyla hastalığın tanı anındaki evresidir. Tanı anında semptomatik olan olgular tipik olarak daha ileri hastalığa ve daha kötü prognoza sahiptir (28). Rölatif sağkalım yaşla birlikte azalmaktadır, erken yaşlarda kadınlardaki sağkalım erkeklerden daha yüksektir (29).

Evrenin yanı sıra taşlı yüzük hücreli histoloji, yüksek tümör grade'i, perinöral, venöz ve lenfatik invazyon varlığı, lenfositik infiltrasyon yokluğu, tanı anı yüksek CEA düzeyi, obstruksiyon veya perforasyon kliniği ile prezentasyon, mikrosatellit stabil hastalık, BRAF ve KRAS mutasyon varlığı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır (30). 1,427,846 hastanın alındığı 66 çalışmalık bir meta-analizde sol kolon yerleşimli tümörlerin anlamlı oranda daha az ölüm oranına sahip olduğu gösterilmiştir (31). Bir çalışmada da kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülen KRAS ve BRAF mutasyon varlığının sağ kolon yerleşimli tümörlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (32). KRAS mutasyonu olmayan (KRAS wild tip) tümörlerde sol kolon yerleşimli tümörlerin sağ kolon yerleşimlilere kıyasla daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (33). Ancak sonuçlar çelişkilidir; başka bir çalışma da daha iyi prognozla ilişkili olduğu düşünülen MSI-hipermutant tümörlerin sola kıyasla daha çok sağ kolon tümörlerinde bulunduğunu göstermiştir (34). Çeşitli çalışmaların verileri KRAS wild tip KRK'lerde tümör lokalizasyonunun tedaviye yanıt için belirleyici bir faktör olabileceğini göstermiştir.

### **4. Evreleme**

Kolon kanseri tanısı konulduğunda evreleme yapılması tedavi ve prognozun belirlenmesi açısından önem taşır. KRK için güncel evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) (UICC) Birleşik Devletler Ortak Komitesi'nin belirlediği tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Bu sistemde T tümör invazyon derecesini, N metastatik bölgesel lenf nodlarını, M uzak

metastazvarlığını ifade etmektedir. TNM evreleme sistemi en son 2017'de güncellenmiştir (Tablo-1).

Tedavi ve takipte göz önünde bulundurulması gereken ancak TNM skalasında yer almayan diğer faktörler şunlardır:

- Operasyon öncesi CEA seviyesi
- Tümör regresyon skoru
- Rektal tümörler için circumferensiyel rezeksiyon marjini
- Lenfovasküler ve perinöral invazyon
- MSI (fluoropirimidin tedavisine yanıt için prediktif)
- KRAS/NRAS/BRAF mutasyon durumu (anti-EGFR ajan kullanılacak hastalarda yanıtı belirler)

**Tablo-1:**2017 TNM klasifikasyonu

PRİMER TÜMÖR(T)	
TX	Primer tümör konusunda bilgi yok
T0	Primer tümör saptanamadı
Tis	Karsinoma insitu, intramukozal karsinoma (muscularis mucosa uzanımı olmaksızın lamina propria tutulumu)
T1	Submukozal tutulum (muscularis propria uzanımı olmaksızın)
T2	Muskularispropria tutulumu
T3	Muskularis propriadan perikolorektal dokulara uzanım
T4	T4A Visseral periton yüzeyine penetre, gross perforasyon ve visseral periton yüzeyine uzanım
	T4B Komşu organ ve dokulara invaze
BÖLGESEL LENF NODLARI(N)	
NX	Bölgesel lenf bezlerine yayılım açısından bilgi yok

N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz saptanamadı
N1	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı, lenf düğümlerinde $\geq 0,2$ mm'lik tümör dokusu varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozal, mezenterik, nonperitonizeperikolik ya da perirektal dokularda tümör depozitlerinin varlığı
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
UZAK METASTAZ(M)	
MX	Uzak metastaz açısından bilgi yok
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Periton tutulumu olmadan bir organ veya bölgede metastaz
M1b	Periton tutulumu olmadan birden fazla organ veya bölgede metastaz
M1c	Tek başına periton yüzeyine metastaz veya diğer organ ve bölgelere metastaz

T	N	M	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	1
T3	N0	M0	2A
T4a	N0	M0	2B
T4b	N0	M0	2C
T1-T2	N1-N1c	M0	3A
T1	N2a	M0	3A
T3-T4a	N1-N1c	M0	3B
T2-T3	N2a	M0	3B
T1-T2	N2b	M0	3B
T4a	N2a	M0	3C
T3-T4a	N2b	M0	3C
T4b	N1-N2	M0	3C
T, herhangi	N, herhangi	M1a	4A
T, herhangi	N, herhangi	M1b	4B
T, herhangi	N, herhangi	M1c	4C

## 5. Tedavi

Metastatik olmayan KRK tedavisinde ilk seçenек cerrahidir. Evre 1 kolon kanserinde kolektomi sonrası ilk yılda kolonoskopi ile izlem önerilmektedir (35).

Lokalize hastalıkta sadece cerrahi tedavi kütatif seçimdir. Evreleme için en az 12 lenf nodu diseksiyonu yapılmalı ve en az 5 cm tümörsüz cerrahi sınır korunacak şekilde rezeksiyon yapılmalıdır (36). Daha önce geniş abdomen cerrahisi geçirmemiş ve perforasyon ya da obstruksiyon gibi bir klinik ile prezente olmayan hastalarda laparoskopik cerrahi tercih edilir. Cerrahi tedavi için hastanın erken evre olması şart değildir. Uygun metastatik KRK hastalarında da neoadjuvant kemoterapi sonrası cerrahi yapılabilir.



Çevre doku ve organlara bitişik lokal ileri evre hastalıkta neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanabilir, sonrasında multivisceral rezeksiyon düşünülebilir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu unrezektabl veya inoperabl ileri evre hastalarda sistemik kemoterapi verilmesini önermektedir.

Evre 2 KRK'de adjuvant kemoterapi kararı bireyselleştirilmelidir. MSI-H hastalık olan olgularda 5-FU tedavisi etkinliği görülmediğinden bu hastalarda MSI testi önerilmektedir (37).

Postoperatif (adjuvant) kemoterapinin amacı rekürrens riskini azaltmak, kür oranını artırmak ve olası mikrometastazları ortadan kaldırmaktır. Adjuvant kemoterapinin yararı en net olarak evre 3 hastalıkta görülmüş, bu hastalarda rekürrens gelişme oranını %30, mortalite oranını %22-32 azalttığı ortaya konmuştur. Adjuvant kemoterapinin zamanlaması konusunda net görüş birliği olmamakla birlikte önerilen zaman operasyondan 6-8 hafta sonra tedavinin başlamasıdır. Evre 3 KRK'de hastanın yaşı göz önünde bulundurularak adjuvant kemoterapide oksaliplatin içeren rejimler önerilmektedir. Evre 2 hastalarda tedaviye oksaliplatin eklenmesinin sağkalıma faydası gösterilmezken evre 3 hastalıkta 6 ay süre ile verilmesinin mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiştir (38). 5-florourasil ve kapesitabin (floropirimidin içeren ilaçlar) oksaliplatin veya irinotekan ile kombine edilerek kullanılabilir. Okzaliplatin alan hastalarda özellikle yaşlılarda nöropati, irinotekan alanlarda diyare ve hiperbilirubinemi açısından dikkatli olunmalıdır. Oral ve intravenöz floropirimidin içeren ilaçlar benzer etkinliğe sahiptir. Hastalara verilen rejimler her birey için yan etkiler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Bevasizumab, panitumumab, setuksimab veya irinotekan, klinik çalışmalar dışında evre 2-3 hastalarda adjuvan tedavide kullanılmamalıdır.

Radyoterapi (RT) kolon kanserlerinde standart tedavi protokollerinde yer almamaktadır. Postoperatif pozitif cerrahi sınırı olan, T4 hastalığa sahip rektum tümörlerinde RT fayda sağlayabilir. Olgular RT açısından multidisipliner olarak değerlendirilmelidirler.

Kolon kanserlerinin %20'sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttur. Metastatik KRK'li hastalarda tedavi genelde palyatif ve sistemik kemoterapiden oluşur. İzole karaciğer veya akciğer metastazı olan uygun vakalarda metastezektomi uygulanabilir. 20 yıl öncesine kadar fluorourasil (FU) kullanılan tek sistemik kemoteropatik ajandı. Günümüzde FU yanı sıra irinotekan, oksaliplatin yanında VEGF ve EGFR inhibisyonu sağlayan hedefe yönelik tedaviler metastatik KRK'lerin tedavisinde yer almakta ve sağ kalım oranlarını artırmaktadır.

Oksaliplatin bazlı rejimler KRK'lerde ilk seçim kemoterapide sıklıkla kullanılır. Kümülatif sensöriyel nöropati yan etkisi nedeni ile doz kısıtlaması gerekebilir. Fluorouracilin oral formu olan kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonunun (Cape/Ox) kullandığı bir çalışmanın etkinlik analizinde, Cape/Ox rejimi 3 yıllık sağkalımda %4'lük daha fazla iyileşme (71% vs. 67%; HR 0.80; p=0,0045) sağladığı görülmüştür (39). FOLFOX, FLOX ve Cape/Ox rejimlerinin etkinlik analizleri adjuvan durumda birbirine benzer görüldüğünden bu rejimler kendi aralarında değişebilirler. Kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararını gösteren çalışmalar ağırlıklı olarak evre 3 hastaları kapsamaktadır bu nedenle yapılan analizler ve sağkalım üzerindeki olumlu etkiler bu evredeki hastalar için geçerlidir.

Metastatik KRK'de kullanılan bir diğer ajan olan irinotekan kamptotekinin yarı sentetik türevidir. Kamptotekin topoizomera-1 inhibitörüdür. Diyare ve nötropeni sık görülen yan etkileridir. İki haftalık infüzyonel FUFA ile kombine irinotekanın kullanıldığı FOLFİRİ şeması metastatik KRK'li hastaların birinci sıra tedavisinde tüm dünyada kabul edilen bir seçenek haline gelmiştir (40).

Tümör hücrelerinde ve mikro çevresinde yer alan bazı immün hücrelerden salgılanan VEGF (tümör dokusunun yeni damar oluşturma sürecini başlatır) arterler, venler ve lenfatiklerden köken alan vasküler endotel hücreler için güçlü bir mitojendir. Çeşitli genetik mutasyonlar VEGF sentezini artırır; p53, p73, svc, K-RAS, HRAS, rHc, bcr-abl. Tümör anjiogenezini engellemek için kullanılan bevacizumab, aflibercept ve cediranip gibi ilaçlar VEGF'i veya reseptörlerini bloke ederek etkili olur. Bu

ajanların uygun hastalarda 5-FU, kapesitabin, irinotekan veya oksaliptin içeren kombine kemoterapi protokolleri ile birlikte uygulanması standart olarak önerilmektedir. En ciddi yan etkiler gastrointestinal perforasyon ve kanama, pulmoner tromboemboli, yara iyileşmesinde gecikme, hipertansif kriz, nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliğidir.

Bir transmembran glikoproteini olan EGFR'ye spesifik ligandlar bağlanarak hücre proliferasyonu, migrasyonu, adhezyonu, differansiyasyonu için sinyal kaskadı başlar (41).KRK'li hastaların yaklaşık %25-77'sinde EGFR ekspresyonu saptanmıştır. Cetuximab ve panitumumab metastatik KRK'de kullanılan anti-EGFR monoklonal antikordur. Anti-EGFR ajanlarının önemli özelliği bu ajanların potansiyel yararlarının sadece K-RAS geninde mutasyon olmayanlarda (wild tip) ortaya çıkmasıdır (42). Bu yüzden cetuximab tedavisi verilmeden önce tümör dokusunda KRAS mutasyon analizi yapılması önerilmektedir. Özellikle K-RAS geni 12. ve 13. kodonlardaki mutasyonlar EGFR inhibitörlerine yanıtızlığı gösterir. KRAS mutasyonunun prediktif değerini gösteren önemli bir çalışma CRYSTAL çalışmasıdır (43). Metastatik kolorektal kanserli hastaların birinci seçim tedavisinde FOLFİRİ rejiminin FOLFİRİ+cetuximab kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, KRAS mutasyonu olmayanlarda tedaviye cetuximab eklenmesi ile anlamlı genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresinde artışına neden olurken, KRAS mutasyonu olanlarda cetuximabın tedaviye eklenmesi ek katkı sağlamamıştır. Anti-EGFR tedavide en sık görülen yan etkiler cilt döküntüsü, diyare ve hipomagnezemi (44).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel olarak planlandı, 01/01/2010 – 01/10/2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran kolon kanseri tanılı 99 olgunun Avicenna elektronik sistemde dosyalarının retrospektif taranması ile hazırlandı. Hastaların evreleme ve tanı için gerekli olan patoloji, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar sonuçları hastane elektronik sistemi kullanılarak kayıt edildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, tanı anı evre, tanı anı karaciğer metastazının olup olmaması, olması durumunda metastaza yönelik yapılan cerrahi ve transarteriyel kemoembolizasyon/ radyofrekans ablasyon işleminin yapılması, tanı anındaki CEA ve CA19-9 değerleri, uzak metastaz varlığı, KRAS mutasyonunun varlığı, verilen kemoterapiler, lenfositik invazyon, lenfatik invazyon, MSH ve MLH varlığı gibi patolojik özelliklerinin tümör lokalizasyonuna göre farklılıkları ve bu parametrelerin sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi. Hastaların progresyonsuz sağkalım süresi tedavi başlangıcından görüntüleme veya patolojik olarak progresyonun gösterildiği ana kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım ise tanı alıp tedavi başladıktan hastanın exitus tarihi veya hayatta ise son kontrol tarihine kadar olan süre (ay) olarak hesaplandı. Hastaların hayatta olup olmadıkları Ölüm Bildirim Sistemi resmi sitesinden (<https://obs.gov.tr/>) kontrol edildi.

### İstatiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun olan nümerik verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri med(min-max) ile verilmiştir. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri yüzde ve frekans olarak verilmiştir. Kategorik

verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier analizi yapılmış olup Log-Rank Testi uygulanmıştır. Sağkalım sürelerinin tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart error (standart hata) ile hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21.0 programında  $\alpha=0,05$  anlamlılık seviyesinde uygulanmıştır.



## BULGULAR

Cinsiyete bakılmaksızın tüm hastaların yaş ortalaması ortalama 59,90, standart sapması ise 12,24'tür. Sol kolon tümörlerinde yaş ortalaması  $58,70 \pm 12,85$  iken sağ kolon tümörlerinde  $61,00 \pm 11,68$  ile daha yaşlıdır. Hastaların 66'sı (%66,7) erkek, 33'ü (%33,3) kadınlardan oluşmaktadır. Sol kolon yerleşim gösteren KRK'lerin 29'u (%61,7) erkek, 18'i (%38,3) kadın, sağ kolon yerleşimli KRK'lerin 37'si (%71,2) erkek, 15'i (%28,8) kadındır.

Sol kolon tümörlerinin 26'sı (%57,8) tanı anında metastatik (evre 4 hastalık) iken bu oran sağ kolon tümörlerinde 23 (%44,2) tür. Hastaların 45'i (%45,5) sol, 52'si (%52,5) sağ, 2 (%2) tanesinin ise tanı esnasında hem sağ hem de sol kolon yerleşimli senkron tümörleri mevcuttur.

Tanı anında sağ ve sol kolon tümörlerinin evrelere göre sayı ve dağılım oranları tablo-2 ve 3'tedir.

**Tablo-2:**Sağ tümör lokalizasyonuna göre tanı anı evre dağılımı

Sağ kolon yerleşimli	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Evre 1	2	3,8
Evre 2	12	23,1
Evre 3	15	28,8
Evre 4	23	44,2

**Tablo-3:**Sol tümör lokalizasyonuna göre tanı anı evre dağılımı

Evre	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Evre 1	0	0
Evre 2	7	15,6
Evre 3	12	26,7
Evre 4	26	57,8

**Tablo-4:**Senkron tümörlerde tanı anı evre dağılımı

Evre	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Evre 4	2	100

Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım süreleri kıyaslanmış ve sağ kolon tümörlerinde  $82,21\pm 13,74$  ay, sol kolon tümörlerinde  $57,42\pm 8,01$  ay olarak hesaplanmış ancak aralarında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır ( $p=0,080$ ).

Tümör lokalizasyonuna göre progresyona kadar geçen süre (PFS) sağ kolonda  $17,58\pm 3,81$  ay, sol kolonda  $30,45\pm 4,67$  ay olarak anlamlı oranda sol kolonda daha uzun bulunmuştur ( $p=0,029$ ).

Tanı anında evre 4 olup lokalizasyona göre genel sağ kalım süresi sol kolon tümörlerinde  $50,64\pm 6,68$  ay, sağ kolon tümörlerinde  $24,49\pm 5,08$  ay olarak hesaplanmıştır. Tanı anında evre 4 olan KRK'lerde sol kolon yerleşime sahip olanların genel sağkalımlarının anlamlı oranda daha uzun olduğu sonucuna varılmıştır ( $p=0,002$ ).

İncelenen hastaların 35'inin (%41,7) KRAS mutant, 49'unun KRAS wild tip olduğu görüldü. Sağ kolon tümörlerinde 16 (%42,1) hasta KRAS mutant, 22 (%57,9) hasta KRAS wild tip, sol kolon tümörlerinde 19 (%41,3) hasta KRAS mutant, 27 (%58,7) hasta KRAS wild tipti. Lokalizasyon açısından karşılaştırıldığında KRAS mutasyon varlığı açısından anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmedi ( $p=0,941$ ).

Tanı anında karaciğer metastazı olan toplam 38 (%38,4) hastada karaciğer metastazı saptanmıştır. Karaciğer metastazı saptanan hastaların 22'si (%57,9) sol, 16'sı (%42,1) sağ kolon yerleşimli olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,101$ ). Evre 4 hastalarda tanı anında karaciğer harici uzak metastaz sağ kolon tümörlerinin 23'ünde (%44,2), sol kolon tümörlerinin 28'inde (%59,6) saptanmış, karşılaştırıldığında primer tümör yerleşiminin uzak metastaz yapması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,127$ ).

En sık metastaz yerinin karaciğer olduğu görülmektedir. Toplam 24 (%24,2) hastada izole karaciğer metastazı saptanırken, 11 (%11,1) hastada

akciğer, 10 (%10,1) hastada karaciğer ve akciğer, 6 (%6,1) hastada akciğer ve karaciğer dışı çeşitli diğer organ metastazları (beyin, over, kemik, sürrenal vd.) görülmüştür. Tümör lokalizasyonuna göre uzak metastaz yerleri, sayı ve yüzde olarak tablo-5 ve tablo-6'da belirtilmiştir.

**Tablo-5:** Sağ tümör lokalizasyonlu KRK'lerde uzak metastaz yerleri, sayı ve yüzdeleri

Metastaz yeri	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Karaciğer	9	17,3
Akciğer	5	9,6
Karaciğer + Akciğer	5	9,6
Diğer (over, periton, kemik, beyin, sürrenal)	4	7,7

**Tablo-6:** Sol tümör lokalizasyonlu KRK'lerde uzak metastaz yerleri, sayı ve yüzdeleri

Metastaz yeri	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Karaciğer	19	40,4
Akciğer	6	12,8
Karaciğer + Akciğer	5	10,6
Diğer (over, periton, kemik, beyin, sürrenal)	2	4,3

Karaciğer ve akciğer dışı metastazı olan hastaların 2'si cilde, 1'i mesaneye, 3'ü omentuma, 1'i kemiğe, 1'i beyne, 1'i de sürrenal bezlere metastaz yapmıştı. Metastaz yerleri bakımından tümör lokalizasyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,401$ ).

Hastaların patoloji raporları incelendiğinde tümör alt tipinin hepsinde adenokarsinom olduğu tespit edilmiştir. Patolojisinde lenfositik infiltrasyon varlığı sağ kolon yerleşimlilerde 20 (%65) hasta, sol kolon yerleşimlilerde 34 (%50) hastada gözlenmiştir. Lenfositik infiltrasyon gösteren hastaların genel



sağkalımları karşılaştırıldığında sağ kolon yerleşimlilerde 44,658±4,92 ay, sol kolon yerleşimlilerde 48,69±7,64 ay olduğu görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,809).

Patolojik veriler incelendiğinde lokalizasyondan bağımsız 24 (36,9) hastada lenfatik invazyon olduğu, 41 (%63,1) hastada lenfatik invazyon bulunmadığı tespit edilmiştir. Karaciğer metastazı olan hastaların 2'sine Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE), 4'üne Radyofrekans Ablasyon (RF), 7'sine ise metastezektomi uygulandığı görülmüştür.

Hastaların tedavi protokolleri birinci, ikinci ve üçüncü seçim olmak üzere tablo-7, tablo-8 ve tablo-9'da verilmiştir.

**Tablo-7:**Birinci seçim tedavi protokolleri ve hasta sayı ile yüzdeleri

Kemoterapi protokolleri	Hasta sayısı(n)	Hasta oranı(%)
FOLFOX	23	23,2
FOLFİRİ+ bevacizumab	4	4
XELOX+ panitumumab	1	1
XELOX	28	28,3
FOLFİRİ+ panitumumab	1	1
FOLFİRİ+ cetuximab	1	1
FOLFOX+ bevasizumab	5	5,1
KAPESİTABİN	11	11,1
FOLFİRİ	4	4
FOLFOX+ cetuximab	1	1
XELOX+ bevacizumab	1	1
FOLFOX+ panitumumab	2	2
XELOX+ cetuksimab	1	1
5FU+ OXALİPLATİN	1	1

**FOLFOX:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + Oxaliplatin; **FOLFİRİ:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + irinotekan; **XELOX:** Kapesitabin + Oksaliplatin

**Tablo-8:** İkinci seçim tedavi protokolleri ve hasta sayı ile yüzdeleri

Kemoterapi protokolleri	Hasta sayısı(n)	Hasta oranı(%)
IRINOTEKAN+ cetuximab	1	1
FOLFOX+ cetuximab	3	3
FOLFIRI	6	6,1
FOLFIRI+ cetuximab	9	9,1
FOLFIRI+ aflibercept	3	3
XELOX+ bevacizumab	1	1
FOLFIRI+ bevasizumab	10	10,1
XELOX+ cetuksimab	1	1
FOLFOX+ bevasizumab	5	5,1
FOLFOX+ panitumumab	2	2
XELOX+ panitumumab	1	1
XELOX	1	1
IRINOTEKAN+ bevacizumab	4	4
FOLFOX	3	3
5FU+ bevasizumab	1	1
IRINOTEKAN	2	2
5FU+IRINOTEKAN+bevacizumab	1	1
FOLFIRI+ panitumumab	1	1

**FOLFOX:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + Oxaliplatin; **FOLFIRI:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + irinotekan; **XELOX:** Kapesitabin + Oksaliplatin

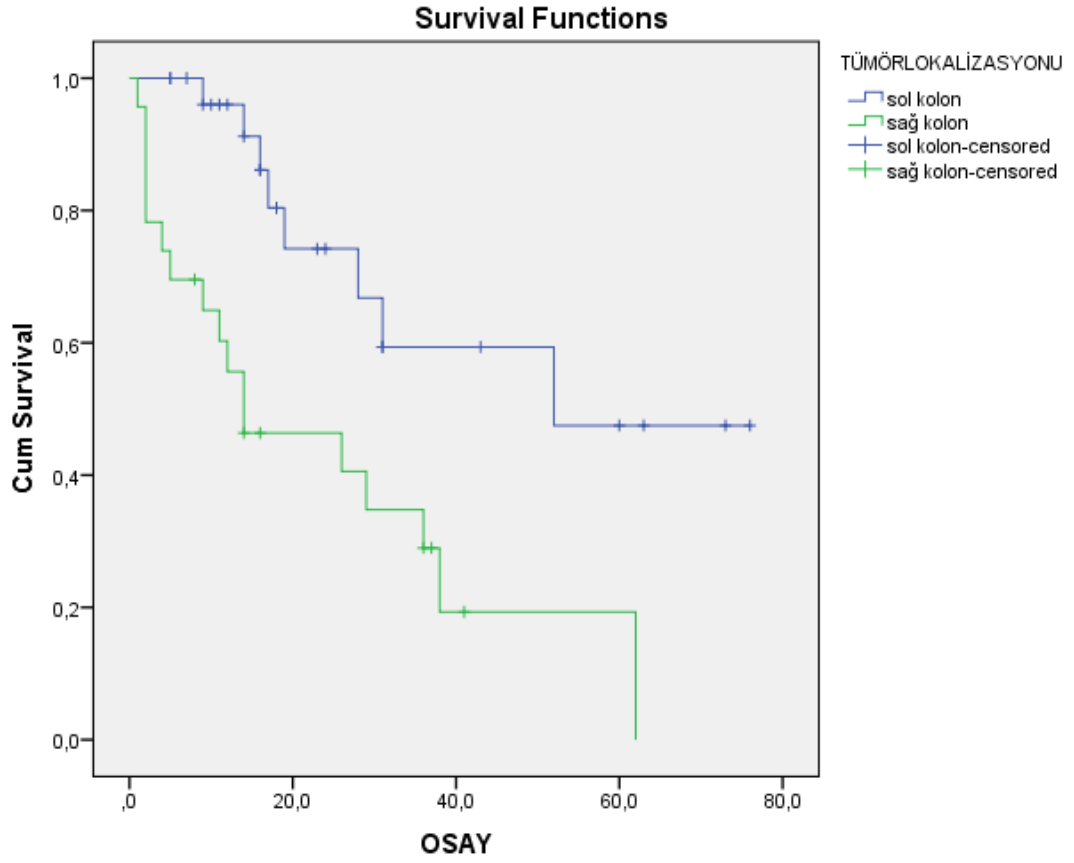
**Tablo-9:**Üçüncü seçim tedavi protokolleri ve hasta sayı ile yüzdeleri

Kemoterapi protokolleri	Hasta sayısı(n)	Hasta oranı(%)
FOLFIRI+ aflibercept	2	2
KAPESİTABİN	2	2
REGORAFENİB	1	1
FOLFIRI+ bevasizumab	8	8,1
XELOX	1	1
RALTİTREXET	2	2
IRINOTEKAN+ bevasizumab	1	1
RALTİTREXET+ bevasizumab	1	1
RALTİTREXET+ cetuximab	1	1

**FOLFIRI:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + irinotekan; **XELOX:** Kapesitabin + Oksaliptatin

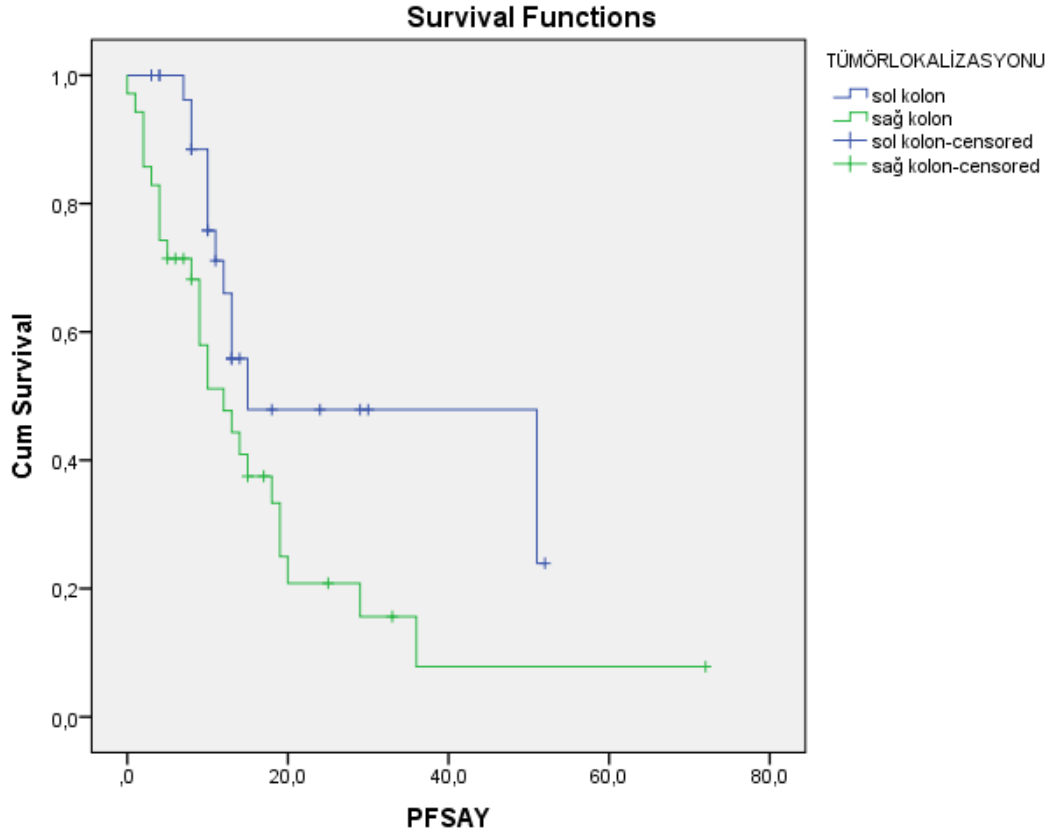
Herhangi bir seçimde anti-EGFR tedavi almış olan hastalarda tümör lokalizasyonunun genel sağkalıma etkisi incelenmiş, sağ kolon tümörlerinde  $71,34 \pm 12,06$  ay, sol kolon tümörlerinde  $97,13 \pm 7,64$  ay bulunmuş, istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ( $p=0,051$ ).

Tanı anı bakılan CEA değerlerinin ortalamaları sağ kolon yerleşimli tümörlerde  $4,780(0,50-9279)$  ng/ml, sol kolon yerleşimlilerde ise  $6,10(0,52-3308)$  ng/ml bulunmuştur. CA19-9 ise sağ kolon yerleşimlilerde  $10,00(2,00-43267)$  ng/ml, sol kolon yerleşimlilerde  $16,00(2,00-12,000)$  bulunmuştur.



**Şekil-1:** Evre 4 hastalıkta lokalizasyona göre genel sağ kalım karşılaştırması

Sol kolonda  $50,640 \pm 6,683$  ay, sağ kolonda  $24,493 \pm 5,087$  ay olarak hesaplanmış ve sol kolonda anlamlı oranda daha uzun bulunmuştur ( $p=0,002$ ).



**Şekil-2:** Lokalizasyona göre progresyonsuz sağkalım araştırması

Sol kolon yerleşimli tümörlerde progresyonsuz sağkalım  $30,451 \pm 4,674$  ay, sağ kolon yerleşimlilerde  $17,589 \pm 3,812$  ay olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak sol kolon yerleşimli tümörlerde PFS daha uzun bulunmuştur ( $p=0,029$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolorektal kanserlerin insidansı ve mortalitesi dünya çapında değişiklik göstermekle beraber görülme sıklığı ortalama yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzı değişiklikleri, obezite, beslenme şekli, çevresel faktörler ile ilişkili olarak artmaktadır. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır.

Türkiye Halk Sağlığı kurumunun 2009'da yayınladığı kanser raporunda da KRK hastalarının %22,3'ünde tanı anında uzak yayılımı mevcuttur. Çalışmamızda 51 hasta (%51,5) tanı anında metastatikti. Bu oran literatürle farklılık göstermekle birlikte merkezimin referans merkezi olması ile ilişkilendirilmiştir.

Her geçen gün kolorektal kanserlerin prognozunu, tedavini yanıtını etkileyen yeni prediktif faktörler, yeni tedavi algoritmeleri ortaya konmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan prognostik ve prediktif önemi olduğu düşünülen faktörlerden biri de primer tümör lokalizasyonudur. Sağ kolon midgut, sol kolon hindgut kökenlidir ancak her ikisi de endoderm yaprağından gelişir. Sağ ve sol kolonun farklılıklarından birisi de gastrointestinal mikrobiyotadır ve bulunan bakteri fenotiplerinin farklılıklarıdır (45). Tümör lokalizasyonuna göre moleküler ve genetik farklılıklar söz konusudur. Sol kolon tümörlerinde APC, KRAS, SMAD4 ve TP53 mutasyonları daha siktir (46).

Literatür incelendiğinde sağ kolon tümörlerinin çoğunun yaşlı kadın hastalarda olduğu dikkat çekmektedir (47). Bizim çalışmamızda sağ kolon yerleşimli olguların sadece %28,8'inin kadın olduğu görülmüştür.

Metastatik yayılım açısından sağ ve sol kolon tümörleri arasında farklılık yoktur (48). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sol kolon tümörlerinin karaciğer ve akciğer metastazının sağ kolon tümörlerine göre daha fazla olduğu, peritoneal tutulumun da sağ kolon tümörlerinde sola kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür.

CRYSTAL çalışması cetuximab ve FOLFIRI kombinasyon tedavisi verilmiş 175 hastalık randomize faz 3 çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonucunda sol kolon kanser grubunda genel sağkalımın sağ kolon kanser grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir. FIRE-3 çalışmasında ise KRAS wild tip hastalarda cetuximab ile kombine FOLFIRI ve bevasizumab ile kombine FOLFIRI verilen hastalarda her iki kolda da sol kolon lokalizasyonlu tümörlerin belirgin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üstünlüğü görülmüştür.

PROVETTA, AVF 2107g ve NO16966 çalışmalarında, sol kolon tümör lokalizasyonu sağ kolon tümörlerine göre daha üstün genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlerine ulaşmıştır. 200 hasta ile yapılan prospektif bir çalışma olan, PROVETTA çalışması, bevasizumab – FOLFİRİ kombinasyon kemoterapi rejimi ile medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım değerleri ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki incelenmiş, sağ kolon tümörlerinde progresyonsuz sağkalım 9,9 ay, sol kolon kanserinde 12,1 ay olarak hesaplanmış, bu fark anlamlı değerlendirilmiştir. Medyan genel sağkalım sürelerine bakıldığında, sağ kolon kanserinde bu süre 24,8 ay sol kolon kanserinde 42,0 ay olarak görülmüş, değerler istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir (49). Bizim çalışmamızda ise tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım süreleri kıyaslanmış ve sağ kolon tümörlerinde  $82,21 \pm 13,74$  ay, sol kolon tümörlerinde  $57,42 \pm 8,01$  ay olarak hesaplanmış ancak aralarında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır ( $p=0,080$ ). Tümör lokalizasyonuna göre progresyona kadar geçen süre (PFS) sağ kolonda  $17,58 \pm 3,81$  ay, sol kolonda  $30,45 \pm 4,67$  ay olarak anlamlı oranda sol kolonda daha uzun bulunmuştur ( $p=0,029$ ). Çalışmamızda saptadığımız bir diğer anlamlı bulgu ise tanı anı evre 4 olan KRK'lerde primer tümör lokalizasyonuna bakıldığında sol kolon yerleşimli tümörlerin genel sağkalımlarının sağ kolon yerleşimli tümörlere göre anlamlı oranda daha uzun olduğudur.

251 hastanın alındığı bir çalışma KRAS mutasyonlarının sıklığının, hastaların yaşı, cinsiyeti ve tümörlerin yeri ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (50). 1413 hastanın alındığı bir diğer çalışmada da KRAS mutasyonunun sağ kolon tümörlerinde belirgin olarak daha fazla görüldüğü

(sağ kolonda %36, sol kolonda %26,8,  $p<0,01$ ) ve erken evre kanserlere oranla ileri evre kanserlerde görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur (51). Bizim çalışmamızda da incelenen hastaların 35'inin (%41,7) KRAS mutant, 49'unun KRAS wild tip olduğu görüldü. Sağ kolon tümörlerinde 16 (%42,1) hasta KRAS mutant, 22 (%57,9) hasta KRAS wild tip, sol kolon tümörlerinde 19 (%41,3) hasta KRAS mutant, 27 (%58,7) hasta KRAS wild tipti. Lokalizasyon açısından karşılaştırıldığında KRAS mutasyon varlığı açısından anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmedi ( $p=0,941$ ).

Yapılan çalışmalarda, anti-EGFR tedavilerin KRAS wild tip kanserlerde belirgin klinik faydası gösterilmesine rağmen, bu klinik fayda sağ kolon kanserinde izlenememiştir (52).

Uygun hastalarda karaciğer ve akciğer metastazlarına yönelik cerrahi uygulanması sağkalımı uzatmaktadır (53). Karaciğer metastazı olan KRK'li olgularda radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon gibi tedavilerin etkisi lokaldır, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (54). Çalışmamızda karaciğer metastazlarına yönelik radyofrekans ablasyon ve transarteriyel kemoembolizasyon uygulanan hastalarda genel sağkalım üzerine anlamlı etki bulunmamıştır.

Tek merkezli çalışma olması, randomize kontrollü çalışma olmaması, retrospektif olarak dizayn edilmiş olması sebebiyle homojen hasta dağılımının sağlanamaması, bu çalışmanın dezavantajlarıdır. Bu çalışma polikliniğe başvurmuş, seçilmemiş hasta grubundan oluşmaktadır, bu nedene gerçek yaşam verilerine dayanmaktadır.

Kolon kanserlerinde lokalizasyonun prognoz ve tedavi yanıtı açısından farklılık göstermesi, bunu etkileyen faktörlerin bilinmesi, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerektiği düşüncesini doğurur. Seçilecek tedavi yönteminin lokalizasyon göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi, mutasyon oranlarının bilinmesi, alınacak yanıtın önceden tahmin edilmesi (örneğin; EGFR yolu üzerinden sinyal aktivasyonu, sol taraflı tümörlü hastalarda daha sık görülür, bu da onları EGFR inhibitörüne dayalı tedaviye



daha duyarlı hale getirir) hastaların sağ kalımlarını artırmaya katkı sağlayacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Siegel L R, Miller D K, Jemal A. *A Cancer Journal for Clinicians* Cancer Statistics, 2017; 67(1):7-30.
2. Benedix F et al Comparison of 17,641 Patients with Right- and Left-Sided Colon Cancer: Differences in Epidemiology, Perioperative Course, Histology, and Survival, *Diseases of the Colon and Rectum* Ocak 2010;53 (1):57-64.
3. Benedix F et al. Comparison of 17,641 Patients with Right- and Left-Sided Colon Cancer: Differences in Epidemiology, Perioperative Course, Histology, and Survival, *Diseases of the Colon and Rectum* Ocak 2010;53 (1):57-64.
4. G Xianhua et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis between left-sided colon cancer and right-sided colon cancer, *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 2017; 20(6): 647-53.
5. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al.. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2016;(8):251
6. Jess P et al. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer, *BMJ Open* 3, 2013(3):5
7. Jess P et al. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer, *BMJ Open* 3, 2013(3):5
8. Bufill JA, Colorectal Cancer: Evidence for Distinct Genetic Categories Based on Proximal or Distal Tumor Location, *Annals of Internal Medicine* 113, 1990(10):779-88
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;351(4):337–45
10. Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015 ;21(21):6470–8.
11. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48.
12. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48.
13. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2011.

14. Stewart BW, Kleihues P, International Agency for Research on Cancer, editors. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2003.
15. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;329(27):1982–7.
16. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 1994;331(25):1669–74.
17. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):100–21
18. Al- Sohaily Sam, Biankin Andrew, Leong Rupert, Kohonen- Corish Maija, Warusavitarne Janindra. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27(9):1423–31.
19. Wang J-Y, Wang Y-H, Jao S-W, et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene. *Oncol Rep* 2006;16(6):1245–52
20. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2059–72
21. Al- Sohaily Sam, Biankin Andrew, Leong Rupert, Kohonen- Corish Maija, Warusavitarne Janindra. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27(9):1423–31.
22. Al- Sohaily Sam, Biankin Andrew, Leong Rupert, Kohonen- Corish Maija, Warusavitarne Janindra. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27(9):1423–31
23. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982;82(5):891–8.
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30
25. Goldman L, Schafer AI. Goldman’s Cecil Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011
26. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg* 2013;148(8):747–54
27. The Lancet. Toward better control of colorectal cancer. *The Lancet* 2014;383(9927):1437
28. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 2012;49(3):151–7

29. Zhang Y, Ma J, Zhang S, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *International Journal of Colorectal Disease* 2015;30(9):1173–83.
30. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2015;21(23):5294–304
31. 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. *JAMA Oncol* 2016
32. Association of Prognostic Value of Primary Tumor Location in Stage III Colon Cancer With RAS and BRAF Mutational Status | *Colorectal Cancer | JAMA Oncology | JAMA Network*.
33. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. Localized Colon Cancer, Version 3.2013. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2013;11(5):519–28.
34. Jeffrey A. Meyerhardt ve Robert Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 2003;30(3):349–60
35. Jeffrey A. Meyerhardt ve Robert Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 2003;30(3):349–60.
36. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled Analysis of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy for Stage II and III Colon Cancer: Who Benefits and by How Much? *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(10):1797–806
37. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer: International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *The Lancet* 1995;345(8955):939–44
38. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients. *JCO* 2006;25(1):102–9
39. Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355(9209):1041–7.
40. Krasinskas AM. EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. *Pathology Research International*. 2011
41. Boeckx N, Peeters M, Van Camp G, Pauwels P, Op de Beeck K, Deschoolmeester V. Prognostic and Predictive Value of RAS Gene Mutations in Colorectal Cancer: Moving Beyond KRAS Exon 2. *Drugs* 2015; 75(15):1739–56
42. Eric VC, Claus-Henning K, Erika H, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *n engl j med* 2009;10.

43. Jain VK, Hawkes EA, Cunningham D. Integration of Biologic Agents With Cytotoxic Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2011;10(4):245–57.
44. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz H-J. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer* 2017;84:69–80.
45. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015;6
46. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer* 2010;10:688
47. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014;25(10):1995–2001.
48. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3).
49. Breivik J, Meling GI, Spurkland A, Rognum TO, Gaudernack G. K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. *Br J Cancer* 1994;69(2):367–71
50. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras Mutations in Colon Cancers to Tumor Location, Stage, and Survival: A Population-based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(11):1193–7
51. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKRK0306). *Oncotarget* 2017;8(62):105749–60.
52. Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2011;17(36):4067–75.
53. Primrose JN. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. *Gut* 2002;50(1):1–5.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında yanımda olan çok değerli dostlarım Nermin ŞEN, Esra Nur BÜLBÜL, Aybuke MUTİ ve Buket BİÇER'e,

Sabırla yanımda olan ve sevgisini daima hissettiren çok değerli Çağrı Yasin ÖZBOZ'a

Bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, eğitimime katkıda bulunmuş değerli tüm hocalarıma,

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan annem Ayla DANACI, babam Bayram DANACI ve biricik kardeşim Sezgi İlke DANACI'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

02.07.1990'da Kayseri'de doğdum. İlköğretimi TED Kayseri Koleji Vakfı Özel İlköğretim Okulu'nda, liseyi Kayseri Fen Lisesi'nde okudum. 2007 yılında kazandığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013'te mezun oldum, şubat 2014'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde çalışmaya devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Ezgi Sezen DANACI  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı