



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTA GRUBUNDA EGFR
İNİHİTÖRÜ KULLANAN HASTALARIN GENEL SAĞKALIM,
PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE, YANIT ORANI VE TEDAVİYE
BAĞLI YAN ETKİLER GİBİ KLİNİK PARAMETRELERİN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

Dr. Aybuke MUTİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSER HASTA GRUBUNDA EGFR
İNİHİTÖRÜ KULLANAN HASTALARIN GENEL SAĞKALIM,
PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE, YANIT ORANI VE TEDAVİYE
BAĞLI YAN ETKİLER GİBİ KLİNİK PARAMETRELERİN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

Dr. Aybuke MUTİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Özkan KANAT

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş ve Genel Bilgiler	1
Gereç ve Yöntem	15
Bulgular.....	17
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	34
Teşekkür	39
Özgeçmiş.....	40

ÖZET

Kolorektal kanserler en sık görülen kanserlerden biri olup tüm dünyada halen önemli bir mortalite nedenidir. Kolorektal kanser biyolojisindeki gelişmeler ile kemoterapötik ilaçlardaki son dönem gelişmeler sağkalımda uzama sağlamıştır. Çalışmamızda 2000-2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniğinden takipli tanı anında ya da takip sırasında metastatik olan kolorektal kanser hasta grubunda birinci ve ikinci seri tedavide epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) inhibitörü kullanan hastaların sağkalım analizleri ve sağkalım üzerinde etkili prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2000- Ağustos 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde kolorektal kanser tanısı almış ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi almış toplam 84 hasta alındı. Tüm hastalarda yaş, komorbid hastalık varlığı, tanı tarihi, evre, tümör lokalizasyonu, tümöre yönelik operasyon öyküsü, operasyon tarihi, neoadjuvant kemoterapi durumu, adjuvant kemoterapi rejimleri, adjuvant kemoterapide EGFR inhibitörü kullanımı ile ortaya çıkan yan etkiler, karaciğer ve akciğer metastazına yönelik metastazektomi durumu, karaciğer metastazı olması durumunda transarteriyel kemoembolizasyon/ radyofrekans ablasyon işleminin yapılması, radyoterapi durumu, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri gibi parametreler ve bu parametrelerin sağkalım ve nüks üzerine olan etkileri değerlendirildi. Hastaların son kontrol tarihleri ya da exitus tarihleri kaydedilerek median progresyonsuz ve genel sağkalımları hesaplandı.

Hastaların tanı anında yaşları 23 ile 82 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 55,16, standart sapması ise 12,37'dir. Hastaların 29'u (%31,9) kadın, 55'i (%60,4) erkekti. Hastaların 26'sı (%28,6) tanı anında evre 1-3 iken takipleri sırasında progrese olan hasta grubudur. Hastaların 58'i (%63,7) tanı anında evre 4'tü. EGFR inhibitörü alan hastaların median progresyonsuz sağkalım (PFS) 11 ay; median genel sağkalım (OS) ise 30 ay olarak

saptandı. Primer hastalık lokalizasyonuna göre sağkalım analizi yapıldığında sol kolon yerleşimli hastalarda PFS (12 ay) ve OS (32 ay); sağ kolon yerleşimli hastalara göre (median PFS 7 ay ve OS 18 ay) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,029$; $p<0,004$). Primer tümör cerrahisi yapılan hastalarda median PFS (12 ay) ve OS (40 ay); cerrahi yapılmayan hastalara göre (median PFS 6 ay ve OS 17 ay) anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$). Tümörün lokalizasyonu, primer tümör cerrahisi yapılması, metastazektomi yapılması, neoadjuvant kemoterapi verilmesi ve EGFR inhibitör yan etkisinin görülmesi tek değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise lokalizasyonun, metastazektominin ve EGFR inhibitör yan etkisinin varlığında daha fazla sağkalım saptandı.

Çalışmamızda tanı anında ya da takibi sırasında metastaz tespit edilen ve tedavisinde EGFR inhibitörü birinci veya ikinci seçim verilmiş olan hastalarda primer tümörün lokalizasyonunun, primer tümör cerrahisinin hem progresyonsuz hemde genel sağkalımdaki etkisi literatür ile uyumlu bulundu. EGFR inhibitörlerinin yan etkisinin görülmesi, neoadjuvant kemoterapi ve akciğer ile karaciğer metastazlarına yönelik metastazektominin genel sağkalım üzerinde etkili prognostik faktörler olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, EGFR inhibitörleri, prognostik faktörler.

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL PARAMETERS AS OVERALL SURVIVAL, PROGRESSION FREE SURVIVAL, CHEMOTHERAPY RESPONSE RATE, TREATMENT RELATED SIDE EFFECTS IN EGFR INHIBITORS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

Colorectal cancers are one of the most prevalent cancers and an important mortality cause in the world. There has been some improvement in survival rates with chemotherapeutic drug developments and progress in colorectal cancer biology. In our study we aim to determine survival rates and affecting prognostic factors in the Uludag University Faculty of Medicine Hospital Oncology Department patients that has metastatic colorectal cancer and receive EGFR inhibitor during first or second line of treatment.

We retrospectively analysed the clinical outcomes of patients with advanced colorectal cancer who received chemotherapy plus anti-EGFR treatment at Uludag University Faculty of Medicine Department of Medical Oncology between January 2000 and August 2016. The clinical parameters including patients' age, stage, tumor location, chemotherapy types, treatment-related side affects, progression free- and overall-survival times.

Patients' mean age was 55.16 ± 12.37 with minimum 23 and maximum 82. Among patients 29 of them (31.9%) were female and 55 of them were male (60.4%). 26 of the patients (28.6%) who were stage 1-3 at diagnose than progressed during their follow-up. 58 of the patients (63.7%) were stage 4 at the time they were diagnosed. Median progression free survival (PFS) was 11 months and median overall survival (OS) was 30 months for the patients that receive EGFR inhibitor. When the survival

analysis conducted for the localization of the tumor; median PFS was 12 months and OS was 32 months for left colon, median PFS was 7 and OS was 18 months for right colon and it was statistically significant (PFS $p=0.029$; OS $p=0.004$). Among the patients who had primary tumor surgery median PFS was 12 and OS was 10 months whereas for the patients who had not have any surgery PFS was 6 and OS was 17 months; and the difference was statistically significant ($p<0.001$). In the univariate analysis the factors that affect general survival were localization of tumor, primary tumor surgery, metastasectomy, neoadjuvant chemotherapy, having adverse effects from EGFR inhibitors. In the multivariate analysis localization of tumor, metastasectomy and having adverse effects from EGFR inhibitors were found as predictive factors for prolonged survival.

We found primary tumor location and primary tumor surgery as predictive factors for prolonged survival in the patients that has metastatic colorectal cancer and receive EGFR inhibitor during first or second course of treatment; and that was consistent with literature. Also we determined adverse effects from EGFR inhibitors, neoadjuvant chemotherapy and metastasectomy from lung/liver as prognostic factors for survival.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, EGFR inhibitors, prognostic factors.

GİRİŞ

Kolorektal kanser erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra üçüncü; kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir. GLOBOCAN verilerinde 2012 yılında dünya genelinde bir milyon dört yüz bin yeni vaka ve altıyüz kırk dokuz bin ölüm olduğu bildirilmiştir (1). Kolorektal kanserlere bağlı ölümler erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve sistemik kemoterapi ajanlarındaki gelişimlerle birlikte azalmaktadır. Ancak, kansere bağlı ölümlerde halen ikinci sırada yer almaktadır (2).

Kolorektal kanserli hastaların %25'inde tanı anında metastaz saptanmaktadır. Takipleri sırasında da %50'sinde metastaz gelişmektedir. Metastatik kolorektal kanserde 5 yıllık sağ kalım %60 civarındadır (3).

Kolorektal kanserin tedavi yaklaşımı hastalığın evresi, lokalizasyonu ve genetik mutasyonlara göre şekillenmektedir. Metastatik hastalarda da neoadjuvant, adjuvant kemoterapi, radyoterapininde içinde olduğu tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Metastatik kolorektal kanserde sistemik kemoterapiler ön planda kullanılmaktadır.

Sistemik tedavide fluoropirimidin-, irinotekan-, okzaliptatin- bazlı kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. Son yıllarda kolorektal karsinogenezindeki moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması sistemik kemoterapi ile birlikte hedefe yönelik tedavilerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Anti vasküler endotelial faktör (Anti-VEGF) ve anti epidermal büyüme faktörü (Anti-EGFR) tedavileride son dönemde gündeme gelen tedaviler olarak ön plana çıkmaktadır.

VEGF tümör dokusunun kendine yeni damar oluşturma sürecini başlatır. Bevacizumab ve aflibercept gibi ilaçlar VEGF`i veya reseptörlerini bloke ederek etkili olurlar (4). Metastatik kolorektal kanser tedavisinde National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzlarında 5-FU, kapesitabin, irinotekan veya okzaliptatin içeren kombine kemoterapi protokolleri ile birlikte uygulanması standart olarak önerilmektedir.

EGFR (HER-1) bir transmembran glikoprotein reseptörüdür. Büyüme faktörlerinin reseptöre bağlanmasını takiben epidermal büyüme faktör reseptörü veya transforming growth factor-alfa receptor dimerize olarak intrasellüler alanda tirozin kinaz fosforilasyonunu stimüle eder. Sinyal kaskadı ile hücre proliferasyonu, migrasyonu, adhezyonu, hücre ölümü regüle edilir.

Kolorektal kanser hastalarında da EGFR ekspresyonu saptanmıştır. Son yıllarda EGFR inhibisyonu yapan cetuximab ve panitumumab isimli iki ilaç kullanılmaya başlanmıştır. EGFR inhibitörlerinin kolorektal kanserli hastalarda kullanımının üstünlüğüne dair ilk klinik çalışma 2004 yılında Cunningham ve ark tarafından yapılan BOND çalışmasıdır (5). Bu çalışmada irinotekan dirençli olgularda cetuximab monoterapisi ve cetuximab+irinotekan kombinasyon tedavisi karşılaştırılarak her iki kolda da irinotekan direncinin kısmen geri döndürüldüğü gösterilmiştir.

K-RAS geni kolorektal karsinom gelişiminde etkili yollardan tümör baskılayıcı yolda bir proto-onkogendir. EGFR inhibitörleri K-RAS gen mutasyonu olmayan hasta grubunda etkinlik göstermektedir. K-RAS ın prediktif değerini gösteren en önemli çalışma CRYSTAL çalışmasıdır (6). Bu çalışmada ileri evre kolorektal kanserli hastaların tedavisinde ilk seçim FOLFİRİ olan ve FOLFİRİ+cetuximab olan iki ayrı hasta grubu karşılaştırılmıştır. K-RAS mutasyonu olmayan (wild type) hasta grubunda cetuximab eklenmesi RR ve PFS artışına sebep olmuştur. K-RAS mutasyonu olan hastalarda ise cetuximab eklenmesi fayda sağlamamıştır.

Biz de bu çalışmamızda 2000-2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Polikliniğinden takipli tanı anında ya da takip sırasında metastatik olan kolorektal kanser hasta grubunda birinci ve ikinci seri tedavide EGFR inhibitörü kullanan hastaların tanı yaşı, komorbid hastalıkları, primer tümör cerrahisi, metastazektomi yapılmış olması, karaciğer metastazına yönelik radyofrekans ablasyon/transarteriyel embolizasyon uygulanması, metazaza yönelik radyoterapi uygulanması, EGFR inhibitörlerine bağlı yan etki profili gibi klinik parametrelerin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

1.Epidemiyoloji

Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranı dünya genelinde çeşitlilik göstermektedir. Global olarak kolorektal kanserler erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda en sık ikinci sıklıkla görülen kanserdir. 2012 yılında 1 milyon 400 bin yeni vaka görülmüş olup 694.000'i ölmüştür (1). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde bir sene içerisinde yaklaşık 134.490 kolorektal kanser tanısı almıştır. Bu hastalarında 95.270'i kolon kanseri, kalan hastalar ise rektal kanserdir (7). Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 49.190 hasta kolorektal kanser nedeni ölmektedir ve bu tüm kanserlerden ölümlerin %8'ini oluşturmaktadır. Dünyada kolorektal kanser insidansı Yeni Zelanda, Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya gibi sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yüksek, Asya ve Afrika'da düşüktür (8). Bu coğrafik farklılık genetik, çevresel faktörler ve diyet farklılığından kaynaklıdır.

Sporadik kolorektal kanser görülmesi açısından yaş bir risk faktörüdür. 40 yaş öncesinde nadir görülmekle birlikte, 40-50 yaş arasında insidansı belirgin artmaktadır (9). 1992 yılından 2012 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın ve erkeklerde kolorektal kanserin 50 yaş altında görülme insidansı her yıl %2,1 artmıştır (7).

2.Etiyoloji

Kolorektal kanser etiyojisinde kişisel faktörler, ailesel yatkınlık, genetik faktörler yer almaktadır. Tüm kolorektal kanserlerin %95 ini sporadik vakalar oluşturmaktadır (10). Familial adenomatöz polipozis (FAP) vakaların %1'ini, herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) ise %4'ünü oluşturmaktadır (11).

FAP olan hastalarda kolon rezeksiyonu yapılmazsa %100'ünde kolon kanseri gelişmektedir. Otozomal dominant kalıtmıdır ve 5q kromozomunda interstisyel delesyon sonucunda APC geninde mutasyon sonucu gelişmektedir (12).

HNPCC olan hastalarda %80 oranında yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski mevcuttur. Bu hastalarda ekstrakolonik kanserlerinde görülme sıklığı artmaktadır. Mismatch tamir genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (13).

Ailesel faktörler sporadik vakalarda %20-30 oranında sendromlardan bağımsız olarak önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Birinci derece akrabada kolorektal kanser öyküsü mevcutsa risk iki kat, birinci derece iki akraba veya 50 yaş altında kolorektal kanser öyküsü mevcutsa risk üç katına çıkmaktadır (14). Hastanın tıbbi öyküsünde ülseratif kolit, crohn hastalığı, abdominal radyasyon alma, akromegali, diabetes mellitus, renal transplant nedeniyle immusupressif tedavi öyküsü olması kolorektal kanser gelişimi açısından normal popülasyondan daha yüksek riske sahiptir.

Kırmızı et, alkol tüketimi, sigara içimi ve obezite gibi ekzojen faktörlerde etiyojide yer almaktadır (15).

Sporadik kolorektal kanserlerin gelişiminde polipoid adenom çoğunlukla yer almaktadır. Adenomlarda histolojik olarak tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak sınıflandırılmaktadır. Villöz adenomların yüksek epitelial displazi ile malignite potansiyeli diğerlerinden daha yüksektir. Polipoid adenom gelişimi ile ilişkili genetik değişimler içerisinde K-RAS gen aktivasyonuna sebep olan mutasyonlar ile APC, p53 ve DCC genlerindeki inhibitör mutasyonlar yer almaktadır (16,17).

3.Klinik Prezantasyon ve Tanı

Hastalar üç şekilde prezente olabilir. İleri evrede tümörün oluşturduğu semptom ve bulgular; asemptomatik hastalarda tarama sırasında ya da intestinal obstrüksiyon, peritonit, gastrointestinal kanama gibi acil durumlar ile ortaya çıkabilir.

Hemotokezya, melena, abdominal ağrı, barsak alışkanlıklarında değişiklikler, kilo kaybı, iştahsızlık gibi tipik semptomlar görülebilir. Daha nadir olarak obstrüksiyon bulguları ile gelebilir. 2011 ile 2014 yılları arasında kolonoskopi yapılarak kolorektal kanser tanısı alan 388 hastanın %37'si

rektal kanama, %34'ü abdominal ağrı, %23'ü anemi, %1,3'ü ise barsak alışkanlıklarının değişmesi nedeni başvurmıştır (18).

Barsak alışkanlıklarında değişiklikler sol kolon kanserlerinde sağ kolon kanserlerine göre daha sık görülmektedir. Çünkü proksimal kolonun lümeni daha geniş ve fekal içerik likid şeklindedir. Hemotokezya, tenesmus gibi semptomlarda rektosigmoid kanserlerde sağ kolon kanserlerine göre daha sık görülmektedir. Sağ kolon kanserlerinde sol kolon kanserlerine göre daha sıklıkla demir eksikliği anemisi görülmektedir (19).

Amerika Birleşik Devletlerinde kolorektal kanser tanısı alan hastaların %20'sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttur (7). Kolorektal kanserler lenfojen, hematojen veya komşuluk yolu ile metastaz yapabilmektedir. En sık metastazı bölgesel lenf nodlarına, karaciğere, akciğere ve peritona yapmaktadır. İntestinal sistemin venöz drenajı portal sistem ile olmaktadır ve bu nedenle hematojen yayılım ile karaciğere ve bunu takiben akciğer, kemik ve birçok organa metastaz yapabilmektedir.

Hastada kolorektal kanser şüphesi varsa öncelikle kolonoskopi, baryumlu pasaj grafisi veya bilgisayarlı tomografi tetkikleri istenmelidir. Kolonoskopi kolorektal kanserin tanısında altın standart yöntemdir. Kolonoskopi kolorektal kanserin lokalizasyonu tespit edilmesine, lezyondan biyopsi alınmasına ve kolonda senkron neoplazm veya polip varlığı; polip varlığında polipektomiye olanak sağlanmaktadır (20,21). Bilgisayarlı tomografi kolorektal kanser tanısı alan hastada kitlenin lokalizasyonu, komşulukları, lenf nodları ve uzak metastazların değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (22).

Karaciğer metastazı gelişmiş olan hastalarda magnetik rezonans ile görüntüleme tercih edilmektedir. Pozitron emisyon tomografi ise ekstrahepatik metastazları ve tedavi yanıtının değerlendirmesi amacıyla kullanılmaktadır (22).

Karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen (CA) 19-9 tümör belirteçleri postoperatif dönemde nüks açısından takip amaçlı kullanılmaktadır (23). CEA kolorektal kanser dışında gastrit, peptik ülser, divertikülit, karaciğer hastalıkları, akut ya da kronik inflamasyon gibi benign

durumlarda da yükselmektedir (24). American Society of Clinical Oncology (ASCO) rehberine göre serum CEA düzeyi kolorektal kanserli hastalarda cerrahi planı, postoperatif takip ve prognoz açısından değerlendirilmesini sağlamaktadır (25).

4.Evreleme

Kolorektal kanserler güncel American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) evreleme sistemi ile evrenilmektedir. TNM evreleme sisteminde T tümörün invazyon derecesi, N metastatik bölgesel lenf nodları ve M uzak metastaz varlığını göstermektedir. Kolorektal kanserin evrenilmesi ile uygun tedavi seçenekleri ve prognozun öngörülmesi açısından gereklidir (26). 2010 yılında güncellenen TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo-1).

İn situ karsinoma (Tis) glandular bazal membran veya lamina propria ile sınırlı tümörleri içerir. T1 submukoza tutulumu; T2 muskularis propria tutulumu ile sınırlı tümörü ifade etmektedir. T3 muskularis propriadan perikolorektal dokulara uzanım göstermekte olan tümörlerdir. T4 ise diğer doku ve organlara invazyon gösteren tümörleri içerir.

Metastatik lenf nodu sayısının prognostik önemi mevcut olması nedeniyle güncel TNM evrelemesi için en az 12 lenf nodunun çıkarılması gerekmektedir. Hatta N0 denilebilmesi için en az 14 lenf nodunda metastazı olmadığının gösterilmelidir. Lenf nodlarının değerlendirilmesi yetersiz veya bilgi yoksa NX, değerlendirilen lenf nodlarında tümör saptanmamışsa ve metastatik bir bölgesel lenf nodu varsa N1a, 2-3 lenf nodu varsa N1b; 4-6 lenf nodu varsa N2a, 7 ve daha fazla varsa N2b'dir.

Uzak metastazı olmayan hastalar M0, uzak metastazı olanlar M1 olarak ifade edilir. M1a bir organ ve bölgede, M1b ise birden fazla organ ve bölgede metastazın olmasıdır.

Tablo-1: Kolorektal kanserde TNM evrelemesi

PRİMER TÜMÖR(T)			
TX	Primer tümör konusunda bilgi yok		
T0	Primer tümör saptanamadı		
Tis	Karsinoma insitu		
T1	Submukozal tutulum		
T2	Muskularis propria tutulumu		
T3	Muskularis propriadan perikolorektal dokulara uzanım göstermekte		
T4	T4A Visseral periton yüzeyine penetre		
	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		
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı		
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastaz		
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozal, mezenterik, nonperitonize perikolik 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)			
X	Uzak metastaz açısından bilgi yok		
0	Uzak metastaz yok		
1	Uzak metastaz var		
1a	Bir organ ya da bölgede metastaz		
1b	Birden fazla organ veya bölgede metastaz		
EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
3B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
4A	T1-T4	N1-N2	M1a
4B	T1-T4	N1-N2	M1b

5.Prognostik Faktörler

En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Hastalığın prognozunu uzak metastaz varlığı belirlemektedir. SEER programının 2010 yılındaki verilerine göre evreye göre 5 yıllık rölatif sağkalım oranları Tablo-2' de mevcuttur (27). Tümörün derinliği, uzak metastaz varlığı, bölgesel lenf nodu tutulumu ile birlikte tümörün grade'i, perinöral, venöz ve lenfatik invazyon varlığı, cerrahi sınırdaki tümöral doku varlığı da belirgin prognostik etkisi olan faktörlerdir.

Tablo-2: SEER programı 2010 verilerine göre evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	5 yıllık sağkalım (%)
1	97,1
2A	87,5
2B	71,5
3A	87,7
3B(T1-T2, N2)	75,0
3B(T3,N1)	68,7
3C(T3,N2)	47,3
3C(T4,N1)	50,5
3C(T4,N2)	27,1

Amerika Patoloji Derneği 1999 yılında kolorektal kanserlerde prognostik faktörleri konsensus taslağı (College of American Pathologists Consensus Statement) olarak yayınladılar (28).

Kategori-1'de güncel TNM evrelemesi, vasküler invazyon, lenfatik damar invazyonu, küratif cerrahi sonrası rezidüel tümör kalması ve preop CEA yüksekliği yer almaktadır (29,30). Kategori-1'de yer alan kriterler kanıtlanmış prognostik faktörlerdir.

Kategori-2a'da tümörün grade'i, cerrahi materyalin sirkumfarensiyel sınırı ve neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör kalması vardır (31,32). Kategori-2a klinik ve biyolojik olarak prognostik değeri gösterilmiş; ancak istatistiksel olarak ispatlanmamış parametrelerdir.

Kategori-2b'de tümörün histolojik alt tipi, mikrosatellite instabilite (MSI) oranı, tümör sınırının konfigürasyonu ve 18q delesyonu yer almaktadır (33,34). Bu kategorideki faktörler diğer iki kategorideki paramterelere göre yetersiz data içermektedir.

Kategori-3'te prognostik faktör olarak yeterince çalışılmamış faktörler yer almaktadır. Birçok onkogen, DNA sentezi ile ilişkili genler, growth faktör ilişkili genler, fokal nöroendokrin differansiasyon, peritümöral inflamasyon ve fibrozis gibi faktörler yer almaktadır.

Kategori-4'te ise tümörün boyutu ve kitlenin konfigürasyonu gibi prognostik değeri gösterilememiş faktörler yer almaktadır.

İntestinal obstrüksiyon ve perforasyon, yüksek CEA ve CA 19-9 yüksekliği kötü prognozu göstermektedir.

6.Kolorektal Kanser Tedavisi

Kolorektal kanserin tedavisinde hastalığın evresine göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi modaliteleri tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde cerrahi ilk tercihtir.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda optimal tedavi stratejileri multidisipliner yaklaşım ile belirlenmektedir. Tedavi seçiminin belirlenmesinde kür sağlamak, sağkalımı uzatmak, yaşam kalitesini arttırmak ve tümöre bağlı semptomları azaltmak gibi amaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Metastatik kolorektal kanserlerde perforasyon, ileus gibi komplikasyonların varlığında primer tümör eksizyonu yapılabilir. Metastazektomi ise rezektable metastatik odakları olan hastalarda surviyi uzattığı için uygun hastalarda yapılabilir (35).

Kolorektal kanserlerde patolojik evresi göz önünde bulundurularak metastaz potansiyeli ve lokal nüks riski yüksek olan hastalara adjuvant tedavi de verilmelidir. Rektum lokalizasyonunda kemoterapi ve kemoradyoterapi; diğer lokalizasyonlarda ise adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzuna göre lokal unrezektable kolon kanseri ya da operabilite açısından uygun olmayan hastalara sistemik tedavi protokolleri verilmektedir.

6.1.Cerrahi

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'i kolonda ve/veya bölgesel lenf nodları ile sınırlıdır. Lokalize kolon kanserinde sadece cerrahi küratif tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümöral doku en az 5 cm tümörsüz cerrahi sınır korunarak rezeke edilerek ve evreleme için en az 12 lenf nodu disseksiyonu şeklinde yapılmalıdır (36,37). Metastatik kolorektal kanserlerde de neoadjuvant kemoterapi sonrası uygun hastalarda cerrahi yapılmaktadır. Karaciğer ve akciğerde metastatik odakları olan hastalarda metastazektomi yapılarak sağkalım oranları arttırılmaktadır (38).

6.2.Radyoterapi

Kolon kanserinde tedavi modaliteleri içerisinde seçilmiş hastalarda uygulanabilmektedir. Radyoterapinin yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda standart tedavi şemaları içerisinde yer almamaktadır. Rektal kanserli hastalarda neoadjuvant kemoradyoterapi verilmesi; lokal rekürrensi azaltması, düşük toksisite oranları ve adjuvant kemoradyoterapiyle karşılaştırıldığında sfinkteri korumada daha etkin olması nedeni her hasta multidisipliner olarak değerlendirilmelidir (39).

6.3.Kemoterapi

Küratif rezeksiyon yapılmış olan hastalarda mikrometastazları ortadan kaldırmak, rekürrens riskini azaltmak ve kür oranını arttırmak için postoperatif (adjuvant) kemoterapi verilmektedir.

Sistemik tedavide floropirimidin içeren ilaçlar (5-florourasil, kapesitabin vs) tedavinin temelini oluşturmaktadır. Okzaliptatin (FOLFOX) ya da irinotekan (FOLFİRİ) ile kombine edilerek verildiğinde yanıt oranı daha yüksektir. FOLFOX ve FOLFİRİ benzer biyolojik aktiviteye sahiptir. Toksikite profili birbirlerinden farklıdır. Okzaliptatin ile periferik nöropati, irinotekan ile alopesi ve diyare daha sıklıkla görülmektedir. İrinotekan karaciğerde metabolize olmakta ve hiperbilirubinemi durumunda doz azaltılmalıdır. Okzaliptatinin ise hem renal hemde karaciğer disfonksiyonu durumunda kullanımı güvenlidir (40,41).

Evre 3 (bölgesel lenf nodu tutulumu) olan hasta grubunda adjuvant kemoterapi ile rekürrens riski %30; mortalitenin ise %22-32 oranında azaldığı

görülmüştür. Bu hastalarda altı ay adjuvan florourasil verilmesinin mortaliteyi %30 azalttığı; sağkalıma ise %10-15 oranında katkısı olduğu görüldü (42). Okzaloplatinin florourasile eklenmesi (FOLFOX) tekli florourasil verilmesi ile karşılaştırıldığı çok merkezli uluslararası çalışma (MOSAIC) ile değerlendirildi (43). FOLFOX alan evre 2 ve evre 3 hastalarda 5 yıllık sağkalım %73,3; sadece 5-FU alan hasta grubunda ise %67,4 oranındadır. Evre-2 hastalarda tedaviye okzaloplatin eklenmesinin sağkalıma katkısı gösterilememiştir (44). Evre-2 hastalarda T4 tümör varlığı, kötü differansiye, cerrahi sınır pozitifliği, yetersiz lenf nodu disseksiyonu ve preoperatif, postoperatif CEA yüksekliği olan yüksek riskli hasta grubu evre 3 hastalara daha yakındır ve adjuvan tedavi için değerlendirilmelidir. Yüksek riskli evre 2 hastalarda evre-3 kemoterapi rejimleri tercih edilmelidir.

6 yıllık sağkalımda evre 2 ve 3 hastalarda %2,5; sadece evre 3 hastalarda %4,2 artış sağlamıştır (45,46). Oral fluoropirimidin ve intravenöz florourasil ile benzer etkinliğe sahiptir. Kemoterapi kombinasyonu hastanın muhtemel yan etkileri tolerasyonuna ve performansına göre seçilmektedir.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda palyatif kemoterapi semptomların azaltılması, sağkalım oranının artırılması ve izole karaciğer ve akciğer metastazlarının küçülerek rezeke edilebilir boyuta gelmesine olanak sağlamaktadır. Hastalarda tekli florourasil yaklaşık bir yıllık sağkalım sağlamaktayken irinotekan, okzaloplatin ve hedefe yönelik ilaçlarla kombine edildiğinde genel sağkalım daha da uzamıştır. 5-FU'nun yanına irinotekan, okzaloplatin, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, regorafenib gibi ilaçların ortaya çıkması metastatik kolorektal kanserde sağkalım üzerinde önemli artış sağlamıştır.

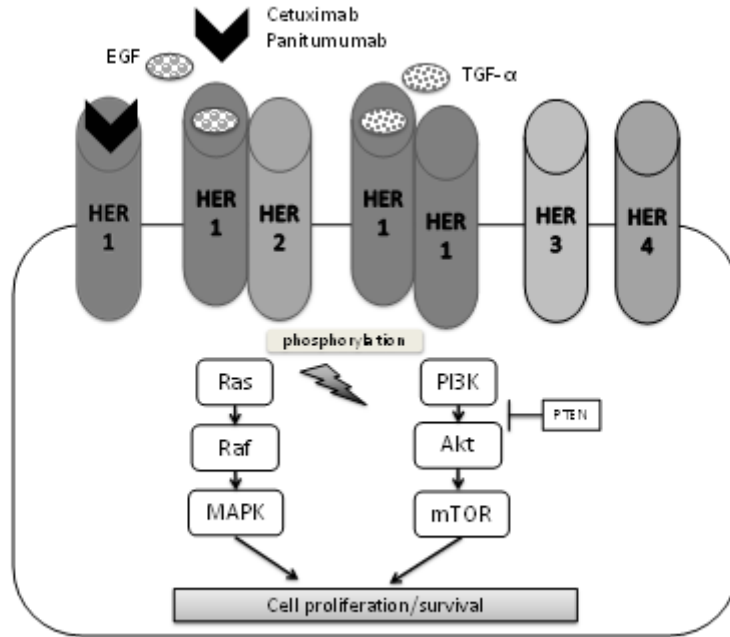
Hedefe yönelik tedavilerde bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlanan rekombinan bir monoklonal antikordur. VEGF'i bağlayarak yeni damar oluşumunu engeller ve endotel hücrelerinde apoptozisi uyatarak yeni oluşan damarlarda regresyon sağlar. Aynı zamanda kan dolaşımını normalize ederek diğer kemoterapötiklerin etkinliğinde arttırır. Kemoterapi protokollerine bevacizumab eklendiğinde sağkalım oranlarında

artış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Antianjiogenik etki gösteren diğer biyolojik ajanlar ise aflibercept ve regorafenibtr.

Diğer hedefe yönelik tedavilerde anti-EGFR tedavilerden cetuximab, panitumumab ve immunoterapilerden nivolumab gibi ilaçlar yer almaktadır.

6.4. Anti Egfr İnhibitörlerinin Etki Mekanizması ve Metastatik Kolorektal Kanserde Kullanımı

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) aktivasyonu kolorektal karsinogenezinde ve metastaz oluşumunda önemli biyolojik yollardan birini oluşturmaktadır (47,48). EGFR (diğer adıyla HER-1), diğer HER reseptörleri ile hücre yüzeyinde yer almaktadır. HER reseptörleri ekstrasellüler ligand bölgesi (EGF ve TGF alfa), bağlanma bölgesi, membran boyunca devamlılık gösteren hidrofobik bölge ve tirozin kinaz aktivasyonu gösteren sitoplazmik bölgeden oluşmaktadır (Şekil-1).



Şekil-1: EGFR inhibitörlerinin etki mekanizması

Endojen ligand yoksa EGFR ler hücre yüzeyinde inaktif hücre yüzeyinde yer almaktadır (47,48). Reseptörün ekstrasellüler bölgesine spesifik ligandların bağlanması ile kendisiyle homodimerizasyon, diğer HER reseptörleri ile heterodimerizasyon gerçekleştirerek tirozin kinaz fosforile olur.

Sinyal kaskadı başlar. Tirozin kinazın fosforilasyonu ile RAS sistemi aktive olur. Aktive olan RAS sistemi intrasitoplazmik sinyal yollarından RAS/RAF/MAP kinaz, PI3K/PTEN/AKT/mTOR önemli iki tanesini aktive eder. Aktive olan yollar üzerinden hücre proliferasyonu, adezyonu, migrasyonu ve apoptozis regülasyonu sağlanır.

İki tane anti-EGFR monoklonal antikor olan cetuximab ve panitumumab metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır (49). Bu iki molekülün infüzyonu sonrasında monoklonal antikorlar EGFR'nin ekstrasellüler bağlanma bölgesine bağlanarak endojen bağlanma bölgesi aracılıklı fizyolojik aktivasyonu bloke ederler. Aynı zamanda EGFR'nin internalizasyonunu ve lizozomal degradasyonunu aktive ederek reseptör down regülasyonunu sağlar. Antikor ve reseptör birlikteliği sonucunda tümör hücrelerinde bölünme, hücre bölünmesinde özellikle G1 fazında duraksamaya ve sonunda apoptotik hücre ölümüne sebep olur. Klinik göstergeler net olmamakla birlikte cetuximab antikor ve komplement bağımlı hücresel sitotoksikite aracılı olarak tümör hücresinin ölümüne sebep olmaktadır (49).

Cetuximab, rekombinan kimerik insan, murin immunglobulin monoklonal antikorudur. EGFR'nin ekstrasellüler bağlanma bölgesine bağlanarak aktivasyonu engeller ve reseptörün down regülasyonuna sebep olur. Panitumumab ise tamamen humanize edilmiş IgG₂ monoklonal antikorudur ve cetuximab ile aynı etki mekanizması ile etki etmektedir (50).

Klinik pratikte başlangıçta cetuximab intravenöz 400mg/m² başlandıktan sonra haftalık 250mg/m² devam edilir (51). Panitumumab ise iki haftada bir 6mg/kg dan uygulanmaktadır. ASPECCT çalışmasında özellikle metastatik kolorektal kansere yönelik birçok tedavi almış hastalarda cetuximab ve panitumumab'ın tekli verildiğinde antitümöral aktivitesinin karşılaştırılması hedeflenmiştir (52). Bu randomize çalışmada K-RAS wild type olan ve kemoterapi refrakter metastatik kolorektal kanserli hastalara cetuximab veya panitumumab içeren monoterapi verilmiştir. Genel sağkalım süresi panitumumab ve cetuximab kollarında 10,4 ay ve 10 aydır. Genel yanıt oranı ise panitumumab verilen kolda %22, cetuximab verilen kolda %19,8 dir.

Yan etki profilinde grade 3 cilt ve grade 3 hipomagnezemi panitumumab alan hastalarda, grade 3 infüzyon ilişkili reaksiyon ise cetuximab alan hastalarda sıklıkla görülmektedir.

Anti-EGFR tedavi ekzon 2 (kodon 12 ve 13), 3 (kodon 59 ve 61) ve 4 (kodon 117 ve 146) te yer alan KRAS ve NRAS mutasyonlarının olmadığı metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanılmaktadır (53,54).

Anti-EGFR tedavinin en sık görülen yan etkisi cilt döküntüsüdür. Standart kemoterapilerle ile kombine edildiklerinde diyare ve hipomagnezemi de diğer sık görülen yan etkileridir (55). %80-90 oranında görülmekte olan cilt reaksiyonları tetrasiklin grubu antibiyotikler ve steroid içerikli kremler ile azalmaktadır (56).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışma için gerekli veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Avicenna elektronik sistem kayıtları kullanılarak elde edildi.

Çalışmaya Ocak 2000- Ağustos 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde kolorektal kanser tanısı almış ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi almış toplam 84 hasta alındı. Hastaların patoloji raporları ve görüntüleme yöntemleri hastane kayıt sisteminden incelenerek TNM evreleme sistemine göre evreleri belirlendi. Çalışmaya 18-87 yaş arası hastalar dâhil edildi. Hastaların verileri hastane elektronik sistemi (avicenna) kullanılarak elde edildi. Hastaların 58'i tanı anında metastatik (evre IV) idi. Yirmi dört hasta ise tanı anında evre I-III olup takipleri sırasında progrese olarak metastatik olan hastalardı. Çalışma verileri UÜTF Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Tüm hastalarda yaş, komorbid hastalık varlığı, tanı tarihi, evre, tümör lokalizasyonu, tümöre yönelik operasyon öyküsü, operasyon tarihi, neoadjuvant kemoterapi durumu, adjuvant kemoterapi rejimleri, adjuvant kemoterapide EGFR inhibitörü kullanımı ile ortaya çıkan yan etkiler, karaciğer ve akciğer metastazına yönelik metastazektomi durumu, karaciğer metastazı olması durumunda transarteriyel kemoembolizasyon/ radyofrekans ablasyon işleminin yapılması, radyoterapi durumu, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri gibi parametreler ve bu parametrelerin sağkalım ve nüks üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Çalışmaya tedavisi ve takibi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan, onsekiz yaşından büyük olan, tanı anında ya da takibi esnasında metastaz tespit edilen, tedavisinde EGFR inhibitörü kullanılan, dosyasında hastalığın progresyonu açısından yeterli veriye ulaşılan 84 hasta dâhil edildi.

Adjuvant kemoterapide cetuksimab/panitumumab alan hasta grubunda sağkalım ve prognozu etkileyen faktörler ve demografik veriler değerlendirildi. Opere edilen, transarteriyel kemoembolizasyon ve radyofrekans ablasyon işlemi ve metastezektomi yapılan hastalarda genel sağkalıma olan katkısında değerlendirilmeye alındı.

2000-2016 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı olarak tanı esnasında ya da takibi esnasında metastazı tespit edilerek tedavisine EGFR inhibitörü eklenen 84 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların progresyonsuz sağkalım süresi EGFR inhibitörü tedavisinin başlangıcından görüntüleme ya da patolojik olarak progresyon gösterilene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım ise metastaz tespit edilerek tedavi başlandıktan hastanın exitus tarihine veya yaşamaktaysa son kontrol tarihine kadar olan süre (ay) olarak hesaplandı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenlere ilişkin istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. İki grubun ortalamaları arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Prognostik parametrelerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri çok değişkenli ve tek değişkenli analizler ile değerlendirildi. Progresyonsuz ve genel sağkalımların tek değişkenli analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Tek değişkenli sağkalımların analizlerinde karşılaştırmada long-rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizlerde ise cox regresyon testi kullanılmıştır. Analizlerde güven aralığı %95 olarak alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05'e eşit ve küçük olan sonuçlar kabul edilmiştir. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics (Versiyon 21.0) programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya tanı anında ya da takibi sırasında metastaz tespit edilen 84 hasta alınmıştır. Hastaların tanı anında yaşları 23 ile 82 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 55,16, standart sapması ise 12,37'dir. Hastaların 29'u (%31,9) kadın, 55'i (%60,4) erkektir. En az bir komorbid hastalık 36 hastada (%39,6) mevcuttur. Bu hastalıklar hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve diğerleri olarak sınıflandırılmıştır. 2 hastanın familial adenomatoz polipozis sendromu öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-3'te yer almaktadır.

Hastaların özelliklerini inceleyecek olursak 47 hasta rektosigmoid/ rektum kanseri, 37 hasta kolon kanseri olarak tanı almıştır. Transvers kolondan itibaren sağ ve sol kolon şeklinde ayırdığımızda ise primer tümör 9 hastada sağ kolonda, 75 hastada sol kolonda yer almaktadır. 75 hastada primer cerrahi yapılmıştır. Hastaların 26'sı (%28,6) tanı anında evre 1-3 iken takipleri sırasında progrese olan hasta grubudur. Hastaların 58'i (%63,7) tanı anında evre 4'tü.

En sık metastaz yerinin karaciğer olduğu görülmektedir (%60,8). Akciğer ve karaciğer dışı bölgelere ise %6 oranında metastaz olduğu görülmüş ve bu grup diğer olarak gruplandırılmıştır. 26 (%31) hastada metastaz saptanmamıştır. Diğer grubunun içerisinde over, periton yer almaktadır. Hasta grubu içerisinde tanı anında kemik metastazı yoktur. Metastaz yerleri Tablo-4'te görülmektedir.

Tablo-3: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Hasta sayısı (n)	Hasta oranı (%)
Cinsiyet		
Kadın	29	31,9
Erkek	55	60,4
Komorbid hastalık		
Yok	48	52,7
Bir/ birden fazla var	36	39,6
Başlangıç evresi		
Evre 1-3	26	28,6
Evre 4	58	63,7
Tümör lokalizasyonu		
Sağ kolon	9	9,9
Sol kolon	75	82,4
Primer cerrahi		
Var	75	82,4
Yok	9	9,9
Metastaz yeri		
Var	58	63,7
Yok	26	28,6
Metastaz cerrahisi		
Var	25	27,5
Yok	59	64,8
TAKE		
Var	6	6,6
Yok	78	85,7
RF		
Var	12	13,2
Yok	72	79,1
Sonuç		
Hayatta	24	26,4
Exitus	60	65,9

Tablo-4: Hastaların metastaz yerleri ve oranları

Metastaz yeri	Hasta sayısı(n)	Hasta oranı(%)
Karaciğer	46	54,8
Akciğer	2	2,4
Periton	3	3,6
Over	1	1,2
Karaciğer ve akciğer	5	6,0
Over ve periton	1	1,2

Akciğer ve karaciğer metastazlarına yönelik 25 (%27,5) hastaya metastazektomi yapılmıştır. Karaciğer metastazına yönelik 6 (%6,6) hastaya transarteriyel kemoembolizasyon; 12 (%13,2) hastaya radyofrekans ablasyon uygulanmıştır. Hasta grubunda 13 (%14,3) hastaya neoadjuvant kemoterapi verilmiştir.

Hastaların patoloji raporları incelendiğinde 84 hastasında adenokarsinom olarak tespit edilmiştir.

Tanı anında metastatik olan hastaların ilk seçim tedavilerine bakıldığında; 45 hasta (%53,7) okzaliptin bazlı, 21 (%25,1) hasta irinotekan bazlı rejimler almıştır. Hastalardan 18'i ilk seçim tedavide oral flouropirimidin içeren rejimler almıştır. Hastaların 20'sinde (%22) ilk seçim; 50' sinde (%54,9) ise ikinci seçim olarak EGFR inhibitörleri diğer kemoterapi protokolleri ile kombine edilerek verilmiştir. Birinci ve ikinci seçim kemoterapi protokolleri Tablo- 5 ve Tablo-6'da görülmektedir.

Neoadjuvant kemoterapi alan hastalara bakıldığında hastaların 1 (%1,8) XELOX, 1 (%1,8) FOLFOX ve panitumumab, 4 (%7,1) 5-FU, 1 (%1,8) kapesitabine verildiği görülmüştür.

Anti-EGFR tedavisi ilişkili hastaların 62'sinde (%68,1) yan etki gelişmiştir. Hastaların 40'ında (%44) cilt lezyonları, 30'unda (%33) hipomagnezemi yan etkileri görülmüştür.

Tablo-5: Birinci seçim tedavi protokolleri

Kemoterapi protokolleri	Hasta sayısı(n)	Hasta oranı(%)
<i>FOLFİRİ</i>	13	15,5
<i>FOLFİRİ + bevacizumab</i>	2	2,4
<i>FOLFİRİ + cetuksimab</i>	13	15,5
<i>FOLFOX</i>	1	1,2
<i>FOLFOX + bevacizumab</i>	17	20,2
<i>FOLFOX + cetuksimab</i>	5	6
<i>FOLFOX + panitumumab</i>	4	4,8
<i>FUFA</i>	2	2,4
<i>FUFA + cetuksimab</i>	1	2,4
<i>FUFA + bevacizumab</i>	1	1,2
<i>İrinotekan + cetuksimab</i>	4	4,8
<i>Kapesitabin + irinotekan + bevacizumab</i>	1	1,2
<i>UFT</i>	1	1,2
<i>XELOX</i>	8	9,5
<i>XELOX + bevacizumab</i>	2	2,4
<i>XELOX + cetuksimab</i>	2	2,4
<i>XELOX + panitumumab</i>	5	6

FOLFOX: 5-Fluorourasil + Folinik asit + Oxaloplatin; **FOLFİRİ:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + İrinotekan; **XELOX:** Kapesitabine + oxaloplatin; **FUFA:** 5-Fluorourasil + Folinik asit; **UFT:** Oral urosil + tegafur

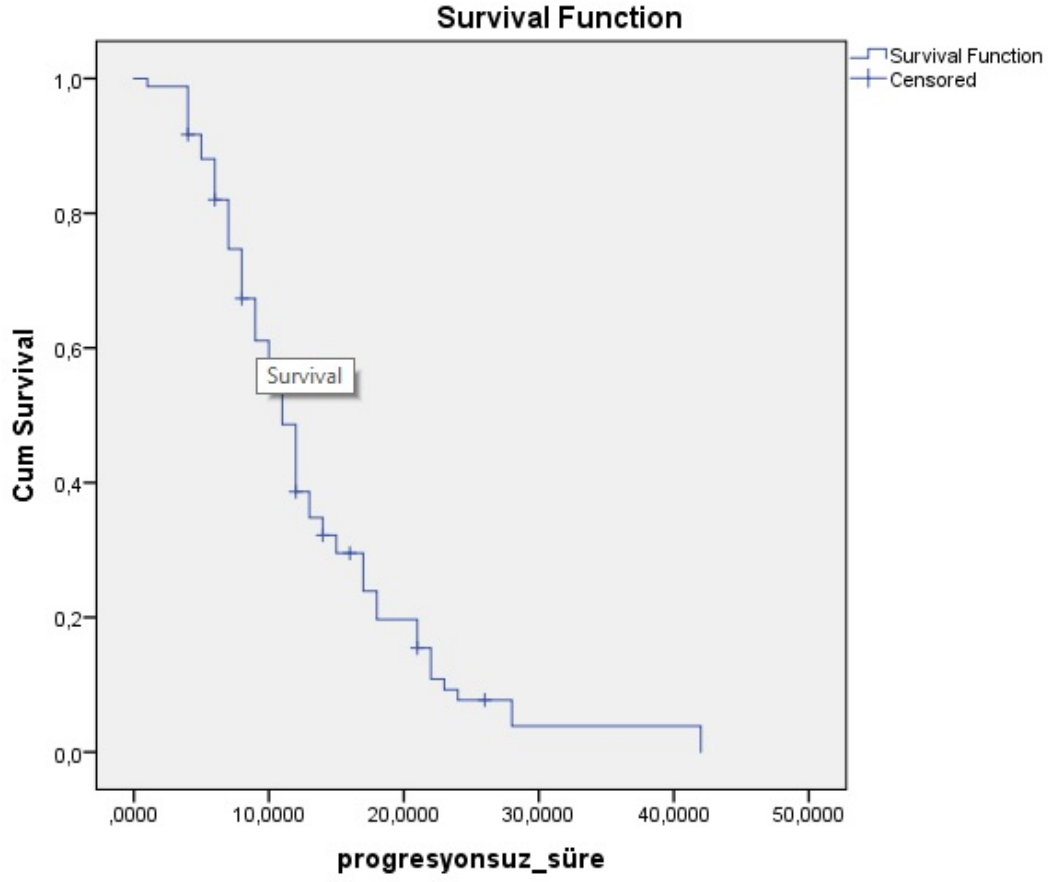
Tablo-6: İkinci seçim kemoterapi protokolleri

Kemoterapi protokolleri	Hasta sayısı(n)	Hasta oranı(%)
<i>FOLFİRİ + bevacizumab</i>	3	3,6
<i>FOLFİRİ + cetuksimab</i>	3	3,6
<i>FOLFİRİ + panitumumab</i>	3	3,6
<i>FOLFOX</i>	1	1,2
<i>FOLFOX + cetuksimab</i>	5	6
<i>FOLFOX + panitumumab</i>	1	1,2
<i>İrinotekan + cetuksimab</i>	1	1,2
<i>İrinotekan + kapesitabin + bevacizumab</i>	1	1,2
<i>Kapesitabin + panitumumab</i>	1	1,2
<i>XELOX</i>	1	1,2

FOLFOX: 5-Fluorourasil + Folinik asit + Oxaloplatin; **FOLFİRİ:** 5-Fluorourasil + Folinik asit + İrinotekan; **XELOX:** Kapesitabine + oxaloplatin

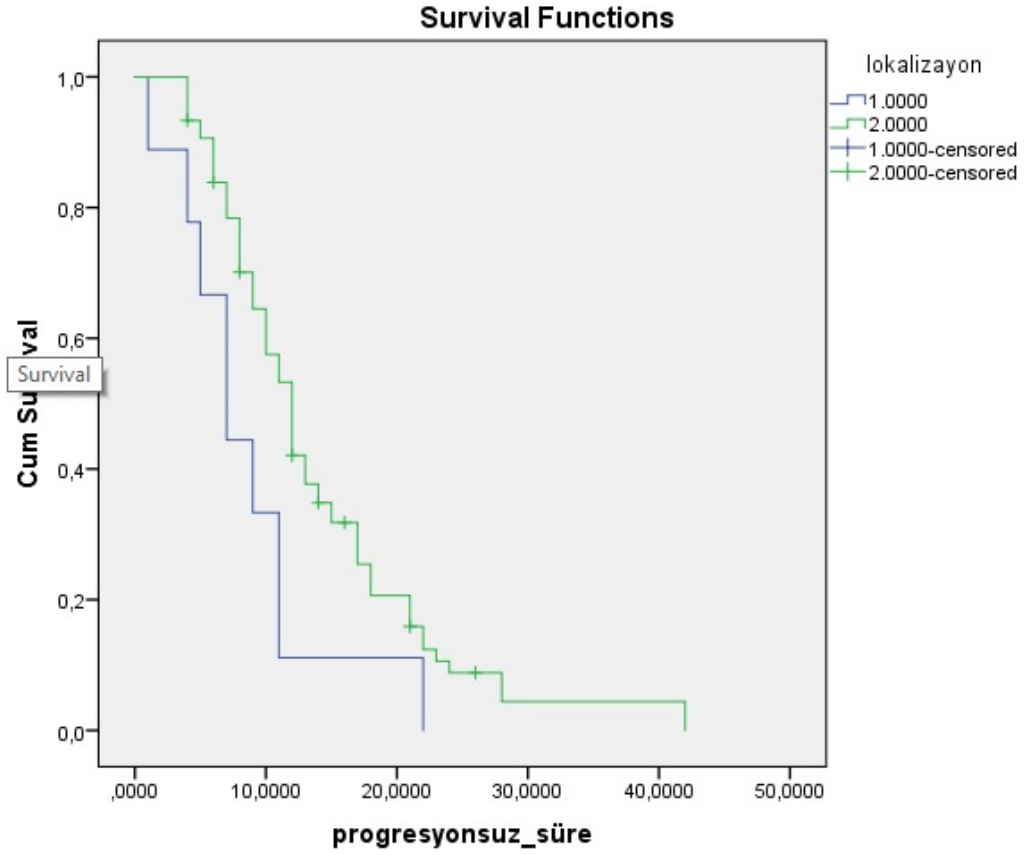
Hastalığın lokalizasyonu; komorbid hastalık varlığı; primer cerrahi; metastazektomi; TAKE, RF yapılmış olması gibi parametrelerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları üzerine etkileri analiz edildi.

EGFR inhibitörü alan hastaların median progresyonsuz sağkalım (PFS) 11 ay (%95 güven aralığı, 9,54-12,45) olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım eğrisi Şekil-2' de görülmektedir.



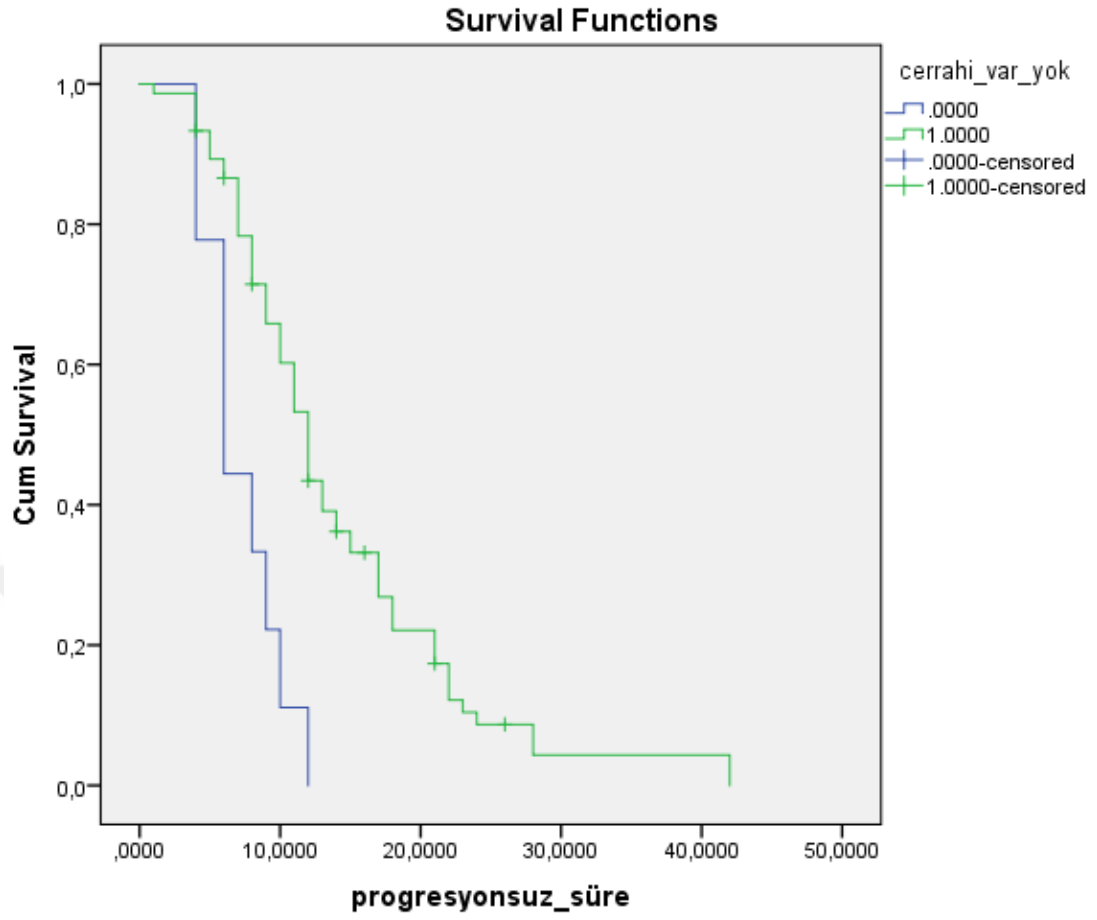
Şekil-2: EGFR inhibitörü alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi

EGFR inhibitörü alan hastalarda primer hastalık lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi yapıldığında sağ kolon yerleşimli hastalarda median PFS 7 ay (%95 güven aralığında, 4,07-9,92) ve sol kolon yerleşimli hastalarda PFS 12 ay (%95 güven aralığında, 10,52-13,47) olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,029$). (Şekil-3)



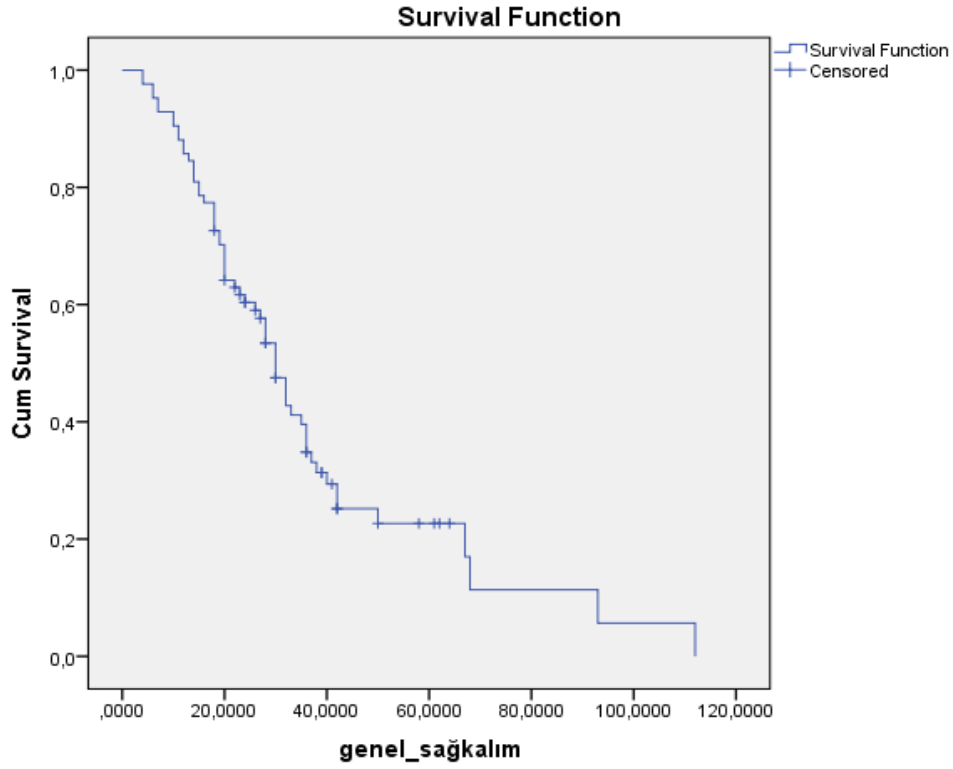
Şekil-3: Primer hastalığın lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

Primer tümör cerrahisi olan hastalarda progresyonsuz sağkalım analizi yapıldığında cerrahi yapılan hastalarda median PFS 12 ay (%95 güven aralığı, 10,63-13,36) ve cerrahi yapılmayan hastalarda median PFS 6 ay (%95 güven aralığı, 4,05-7,94) olarak hesaplanmıştır. Primer tümör cerrahisi yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,01$). Cerrahi yapılan hastalarda progresyonsuz sağkalım daha uzundur (Şekil-4).



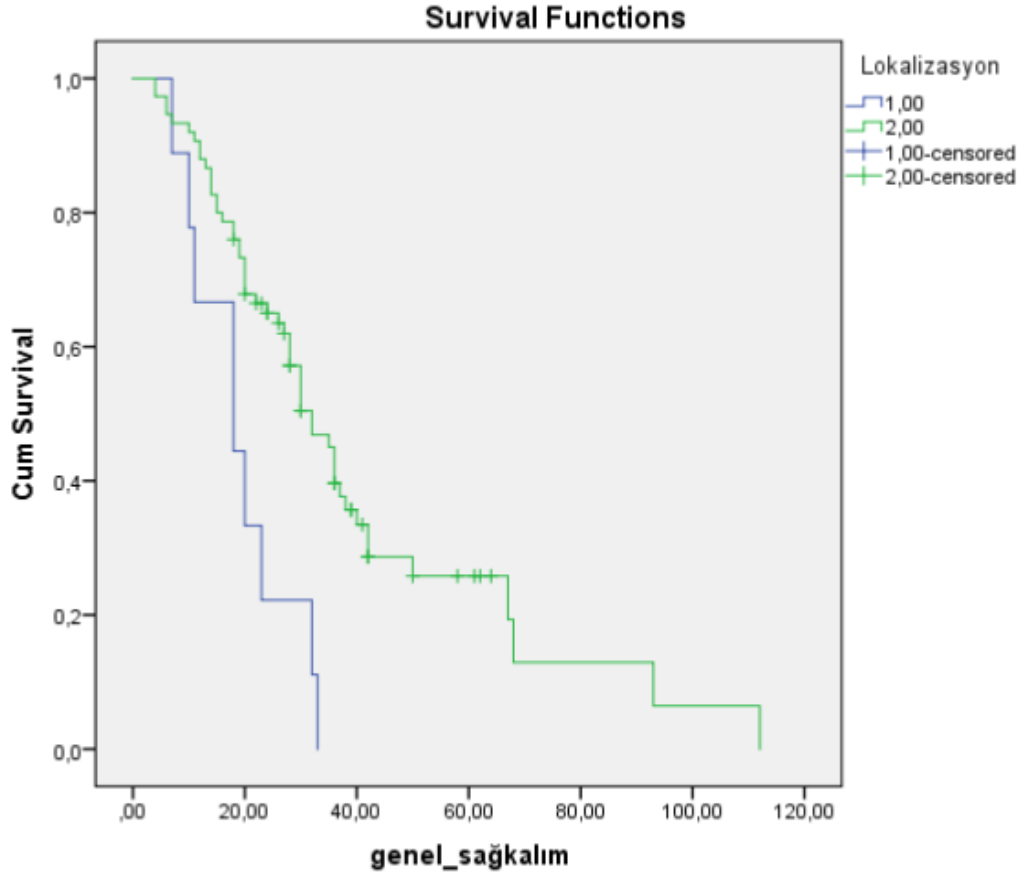
Şekil-4: Primer tümör cerrahisi yapılmasına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

EGFR inhibitörü alan hastaların median genel sağkalımı (OS) 30 ay (%95 güven aralığı, 26,25-33,74) olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım eğrisi Şekil-5' te görülmektedir.



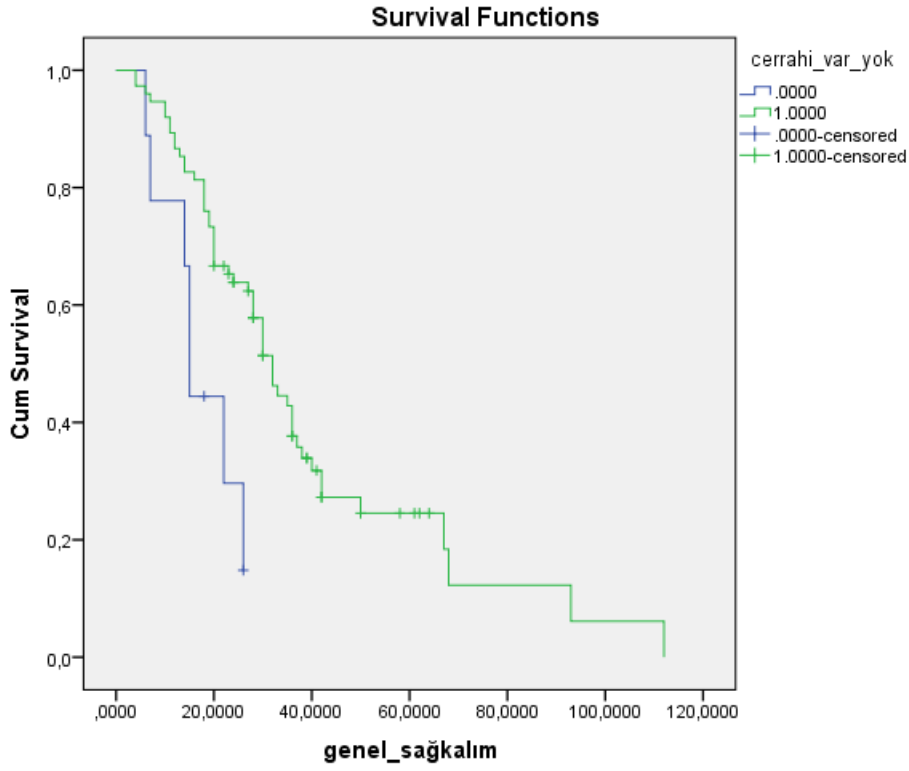
Şekil-5: EGFR inhibitörü alan hastaların genel sağkalım eğrisi

Tümörün lokalizasyonuna göre hastalarda genel sağkalım analizi yapıldığında sağ kolon yerleşimli hastalarda median OS 18 ay (%95 güven aralığında, 7,74-28,22) ve sol kolon yerleşimli hastalarda median OS 32 ay (%95 güven aralığında, 26,5-37,49) olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). (Şekil-6)



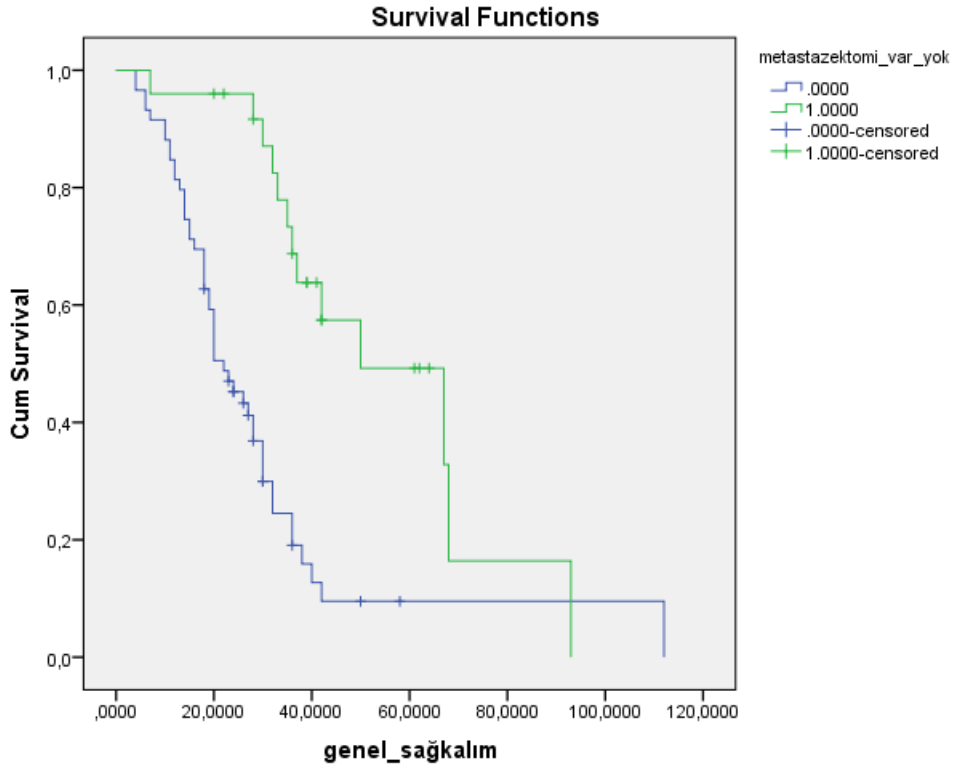
Şekil-6: Primer hastalığın lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrisi

Primer tümör cerrahisi olan hastalarda genel sağkalım analizi yapıldığında cerrahi yapılan hastalarda ortalama OS 40 ay (%95 güven aralığı, 31,72-48,32) ve cerrahi yapılmayan hastalarda ortalama OS 17 ay (%95 güven aralığı, 12,08-22,5) olarak hesaplanmıştır. Primer tümör cerrahisi yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,004$). (Şekil-7)



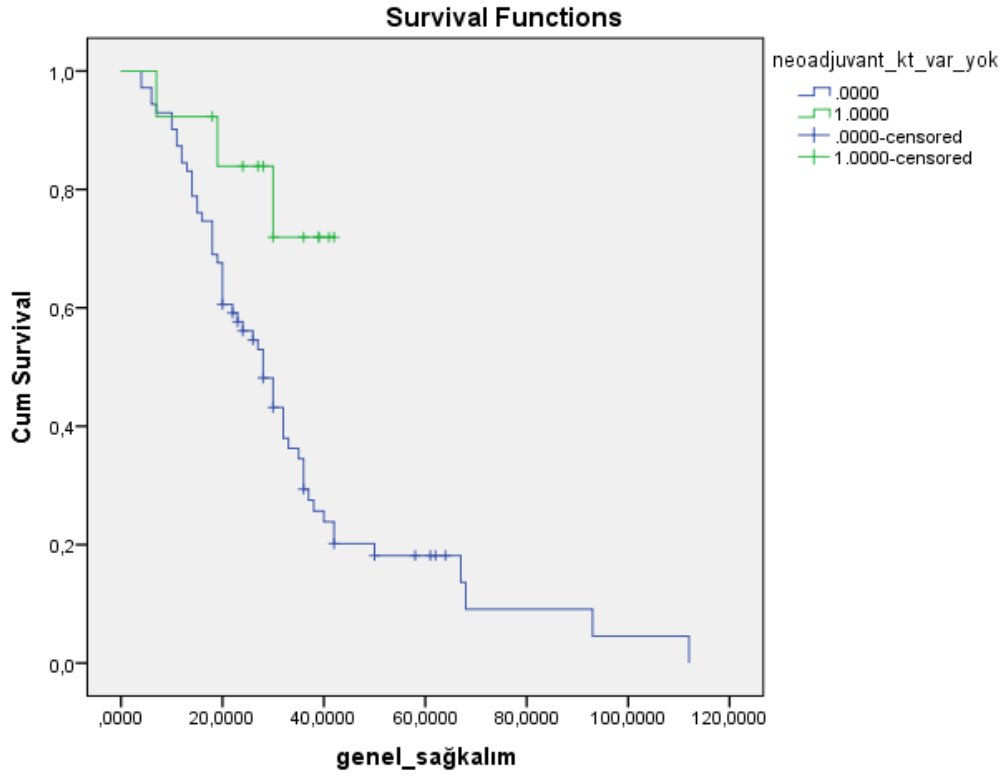
Şekil-7: Primer tümör cerrahisi yapılmasına göre genel sağkalım eğrisi

Karaciğer ve akciğerdeki metastazlara yönelik metastazektomi yapılan hastalarda genel sağkalım analizi yapıldığında ortalama OS 55.12 ay (%95 güven aralığında, 42,9-67,33); metastazektomi yapılmayan hastalarda ise ortalama OS 30,6 ay (%95 güven aralığında, 22,03-39,3) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,01$). (Şekil-8)



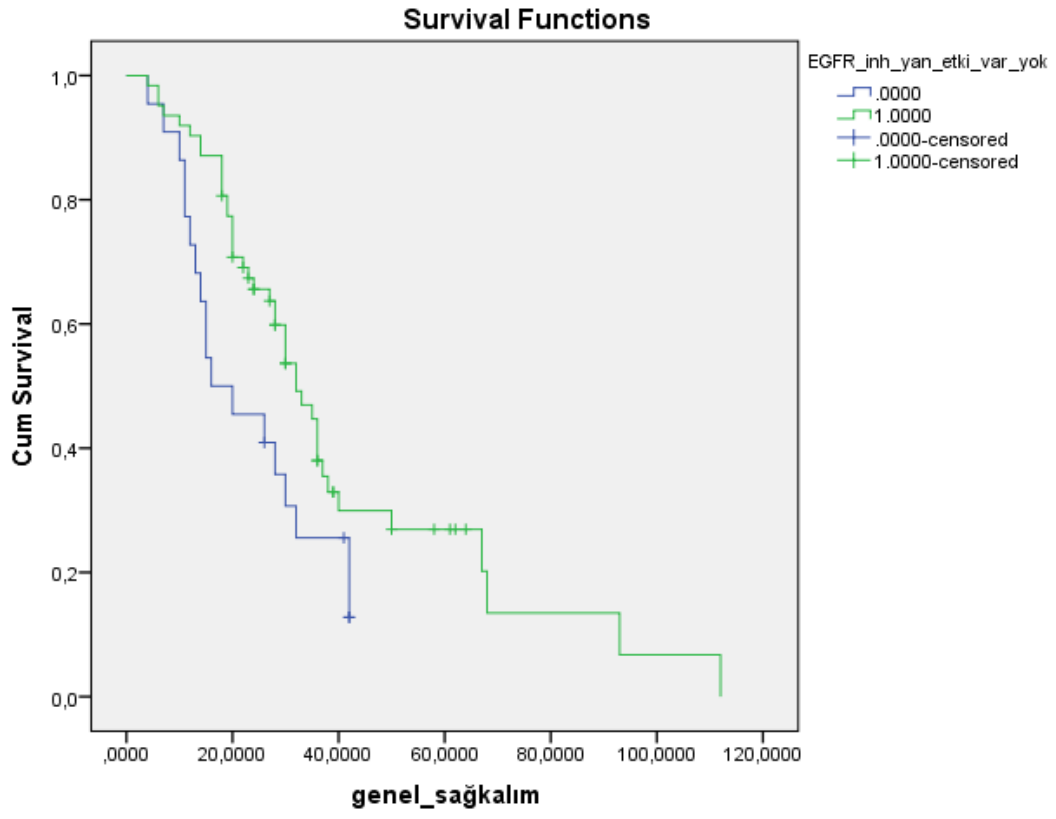
Şekil-8: Metastazektomi yapılmasına göre genel sağkalım eğrisi

Neoadjuvant kemoterapi alan hastalarda genel sağkalım analizi yapıldığında ortalama OS 35,9 ay (%95 güven aralığında, 29,72-42,15); neoadjuvant kemoterapi almayan hastalarda ise ortalama OS 34,9 ay (%95 güven aralığında, 27,68-42,15) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.017$). (Şekil-9)



Şekil-9: Neoadjuvant kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım eğrisi

EGFR inhibitör yan etkisi görülen hastalarda genel sağkalım analizi yapıldığında median OS 32 ay (%95 güven aralığında, 25,81-38,18); yan etki gelişmeyen hastalarda ise median OS 16 ay (%95 güven aralığında, 4,96-27,03) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.038$). (Şekil-10)



Şekil-10: EGFR inhibitör yan etki gelişme durumuna göre genel sağkalım eğrisi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı yaş artışı, yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel faktörler ile birlikte artmaktadır. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 1 milyon yeni kolorektal kanser vakası tanı almaktadır. Kolorektal kanserler en sık görülen üçüncü kanser; kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır (1). Erken tanı için tarama programlarının oluşturulması, tedavide yeni geliştirilen biyolojik ajanların kullanımı ile hastaların sağkalımında belirgin uzama görülmektedir.

Çalışmamızda merkezimizde kolorektal kanser tanısı ile tedavi görmekte olan hasta grubunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri açısından prognostik faktörleri retrospektif olarak değerlendirmeyi hedefledik. Başlangıçta evre 4 ya da evre 1-3 olup takibinde metastaz gelişen ve EGFR inhibitörü tedavisi almış olan hasta grubu seçildi.

Kolorektal kanserin ortalama görülme yaşı 60-65 yaş arası olup; çevresel faktörlerin etkisi ile 40 yaş altında görülme sıklığı artmaktadır (57). Çalışmamızda hastaların tanı aldığı yaş aralığı 23-82 arasında değişmektedir. Ortalama yaş ise 55' tir. Yaşın prognoz üzerindeki etkisi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bazı yayınlarda genç yaşın kötü prognoz olduğunu belirtmektedir (58). Bazı yayınlarda ise yaşın sağkalım üzerinde etkisi olmadığı yer almaktadır (59). Çalışmamızda da yaşın istatistiksel olarak genel sağkalım açısından etkisi olmadığı görülmüştür.

Kolorektal kanserler erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (60). Çalışmamızda da hastaların %60'ı erkektir. Bazı çalışmalarda cinsiyetin prognostik faktör olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (61). Çalışmamızda erkek ve kadınlar arasında cinsiyet farklılığının genel sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Tanı anında komorbid hastalık varlığı birçok çalışmada sağkalımı ve tedavi rejim seçimlerini anlamlı şekilde etkilediği, kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (62). Çalışmamızda da hastaların %36'sının bir ya da

daha fazla komorbid hastalığı mevcuttur. Komorbid hastalık varlığının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.

Tümörün lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Mehrkhani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada primer tümör lokalizasyonun genel sağkalım üzerine etkisi olmadığını belirtmektedir (63). Wolmark ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise inen kolon tümörlerinde sağ kolon ve rektum tümörlerine göre genel sağkalımın daha iyi olduğunu belirtmektedir (64). Çalışmamızda da primer tümörün lokalizasyonunun genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalımda belirgin etkisi olduğu görülmüştür. Sol kolon tümörlerinde sağ kolon tümörlerine göre hem genel sağkalım hemde progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür.

Kolorektal kanserlerde primer tümörün cerrahi olarak rezeksiyonunun yapılmasının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı görülmüştür. Evre IV kolorektal kanserlerde de seçilmiş hasta gruplarında da primer tümör rezeksiyonu önerilmektedir (65,66). Çalışmamızda primer tümör cerrahisi yapılan hastaların progresyonsuz ve genel sağkalımlarının opere edilmemiş hastalara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde ise genel sağkalım üzerindeki anlamlı etkisi kaybolmuştur.

Karaciğer ve akciğer metastazı olan seçilmiş hasta gruplarında metastazektomi yapılması sağkalımı uzatmaktadır ve yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranları %60'ları bulmaktadır (67). Çalışmamızda metastazektomi yapılan hastaların progresyonsuz ve genel sağkalımlarının metastazektomi yapılmayan hastalara göre daha uzun olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde de anlamlı olarak bulunmuştur. Koruyucu faktör olarak değerlendirilmiştir.

Neoadjuvant kemoterapi verilen kolorektal kanser hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmektedir (68-70). Metastatik kolorektal kanserli hastalarda neoadjuvant kemoterapi sonrası hastalık progresyonu değerlendirilerek operasyona yönlendirilmesi güncel tedavi şeması içerisinde de yer almaktadır. Çalışmamızda

neoadjuvant kemoterapi verilen hastaların genel sağkalımlarının daha uzun olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde ise genel sağkalım üzerindeki anlamlı etkisi kaybolmuştur.

Metastatik olan ya da takibi sırasında metastaz gelişen KRAS wild type olması üzerine EGFR inhibitör tedavisi başlanan hasta grubunda EGFR inhibitörlerinin yan etkisi sık görülmektedir. Dermatolojik toksisite sık görülen yan etkisidir (71). Çalışmamızda EGFR inhibitör yan etkisi görülen hastalarda genel sağkalım yan etki görülmeyen hastalara göre daha uzun bulunmuştur. Çok değişkenli analizde EGFR inhibitör yan etkisinin anlamlı olarak bulunmuş ve koruyucu faktör olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda radyofrekans, transarteriyel kemoembolizasyon gibi ablatif tedavilerin lokal etkisi olduğu ancak genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (72). Çalışmamızda karaciğerdeki metastazlara yönelik RF ve TAKE uygulanmış hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda tanı anında evre IV olan ve evre I-III olup takibi sırasında metastaz gelişen hastalardan kemoterapi protokolünde EGFR inhibitörü kullanılan grupta progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkili olabilecek prognostik faktörler sorgulanmıştır. Primer tümörün lokalizasyonunun, tümörün cerrahi olarak rezeksiyonu, akciğer ve karaciğerdeki metastazlara metastazektomi uygulanması, neoadjuvant kemoterapi verilmesi, EGFR inhibitörleri ilişkili yan etkilerin görülmesi genel sağkalım üzerinde etkili prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu faktörler tanı yaşı ile birlikte çok değişkenli analize alındığında lokalizasyon, metastazektomi yapılması ve EGFR inhibitör yan etkisinin varlığı literatür ile uyumlu olarak genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve koruyucu faktör olarak değerlendirilmiştir. Primer tümörün cerrahi rezeksiyonu ve neoadjuvant kemoterapinin verilmesi ise çok değişkenli analizde genel sağkalım üzerinde anlamlı bulunmamıştır. Prognoza etkili diğer faktörlerin etkisi nedenli olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-90.
2. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012 featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016;122:1312-17.
3. Kemeny N, Kemeny M, Lawrence T. Liver metastases. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Lichter A (eds). *Clinical oncology*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Clinical Oncology 2004:1141–78.
4. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-9.
6. Van Cutsem E, Kohne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-10.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer istatistics, 2016. *Cancer J Clin* 2016; 66:7-8.
8. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-70.
9. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:373-4.
10. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. *British Med J* 2000;7265:886-9.
11. Stewart BW, Kleihues P *World Cancer Report (2003)*. IARC Press, Lyon.
12. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329:1982-3.
13. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138:560-1.
14. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1669-70.
15. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *British Med J* 2000; 7264:805-8.
16. Kurahashi T, Kaneko K, Makino R, Mitamura K. Colorectal carcinoma with special reference to growth pattern classifications: clinicopathologic characteristics and genetic changes. *J Gastroenterol* 2002; 5:354-62.
17. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 4:775-810.
18. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Dianostic Colonoscopy, or Emegent

Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67-70.

19. Macrea FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982; 82:891-2.
20. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289:1288-96.
21. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132-41.
22. Aydın A, Meme, *Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003*. Aydın A, Topuz E (eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004:47-9.
23. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:794-6.
24. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235:1975-6.
25. 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; 24:5313-4.
26. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al.(eds). *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
27. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030–47.
28. 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: 979-80.
29. 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; 124:979-94.
30. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(11):3087-93.
31. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*, 1994; 73(8): 2076-82.
32. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2007; 13: 6617-23.
33. Thibodeau SN, G. Bren, D. Schaid. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 1993; 260:816-9.
34. Jen J, Kim H, Piantadosi S et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994; 331:213-21.

35. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology* 2009; 20: 985–92.
36. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:349-50.
37. Abulafi AM, Willimas NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; 81:7-9.
38. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16.
39. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3277-83.
40. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, et al. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1439-41.
41. Green E, Sargent DJ, Goldberg RM, Grothey A. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in intergroup trial N9741 (abstract). Data presented at the 2005 ASCO Gastrointestina Cancers Symposium, Hollywood, Florida, January 28,2005.
42. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant flouorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939–44.
43. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-4.
44. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-10.
45. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–16.
46. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fl uorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–204.
47. Spano JP, Fagard R, Soria JC, et al. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Ann Oncol* 2005; 16:189-94.
48. Krasinskas AM. EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. *Patholog Res Int* 2011; 2011:932-36.
49. Martinelli E, De Palma R, Orditura M, De Vita F, Ciardiello F. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy. *Clin Exp Immunol* 2009; 158:1-9.

50. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Colorectal cancer. *Abeloff's Clinical Oncology Fifth Edition* 2014:1319-32.
51. Peeters M, Price T, Van Laethem JL. Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: where are we today? *Oncologist* 2009; 14:29-39.
52. 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: 569-79.
53. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26:13-21.
54. Boeckx N, Peeters M, Van Camp G, et al. Prognostic and Predictive Value of RAS Gene Mutations in Colorectal Cancer: Moving Beyond KRAS Exon 2. *Drugs* 2015; 75:1739-56.
55. 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.
56. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab(STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1351-7.
57. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;13:373-4.
58. Aykan NF. Kolorektal kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydiner A (eds). *Klinik Onkoloji*. İstanbul; 2000:90-5.
59. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001;44:380-7.
60. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer istatistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277-9.
61. Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-8.
62. Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheij GDCW, et al. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br. J. Surgery* 2005; 92:615-23.
63. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, et al. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2008; 11: 157-61.
64. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983;198:743-52.
65. Chew MH, Teo JY, Kabir T, et al. Stage IV colorectal cancers: an analysis of factors predicting outcome and survival in 728 cases. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16:603-12.

66. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196:722-8.
67. Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4067-75.
68. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1830-5.
69. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996; 224:509–22.
70. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007–16.
71. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:803-12.
72. Poston GJ. Cryotherapy for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:323-4.

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları bölümündeki tüm değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özkan KANAT' a, tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen, asistanlığımın zorlu sürecinde de birlikte çalıştığım başta Dr. Ezgi Sezen DANACI, Dr. Petek Eylül TANERİ, Dr. Nermin ŐEN, Dr. Tuđba OCAK'a olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma, koşulsuz desteği ve sonsuz sabrı için Hülya ERTAŐ' a, son olarak da tüm hayatımda sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve abime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aybuke Muti

ÖZGEÇMİŞ

Adı: AYBUKE

Soyadı: MUTİ

Doğum Yeri ve Tarihi: BURSA-06/06/1988

Eğitimi:

1994-2002 Dilek Özer İlköğretim Okulu, Bursa

2002-2006 Bilecek Refik Arslan Öztürk Fen Lisesi, Bilecik

2006-2012 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp,
İstanbul

2008-2013 Uludağ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda
uzmanlık eğitimi, Bursa

Yabancı Dili: İngilizce

e-mail: aybuck@hotmail.com