

T.C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ADJUVAN TEDAVİ ALAN İLERİ YAŞ KOLOREKTAL
KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİNİN
ETKİNLİĞİ VE TOLERANSININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR BAŞAK KAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2019

T.C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ADJUVAN TEDAVİ ALAN İLERİ YAŞ KOLOREKTAL
KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİNİN
ETKİNLİĞİ VE TOLERANSININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR BAŞAK KAYA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen

İZMİR-2019

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1.Kolorektal Kanserler	7
2.1.1.Epidemiyoloji	7
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	9
2.1.2.1. Genetik Faktörler	9
2.1.2.2. Diyet ve Fiziksel Aktivite	10
2.1.2.3. Polipler	11
2.1.2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	13
2.1.2.5. Karsinojenler	14
2.1.2.6. Sigara ve Alkol	14
2.1.3. Klinik Bulgular	14
2.1.4. Tanı Yöntemleri	15
2.1.5. Patoloji	17
2.1.6. Evreleme	18
2.1.7. Prognoz	20
2.1.8. Tedavi	20
2.1.8.1. Cerrahi	20
2.1.8.2. Radyoterapi	21

2.1.8.3. Adjuvan Kemoterapi	22
3. METOD VE YÖNTEMLER	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	50
7.KAYNAKLAR	51

TABLO LİSTESİ

- Tablo-1** AJCC 2018 Kolorektal kanser TNM sınıflaması
- Tablo-2** AJCC 2018 Kolorektal kanserlerde anatomik evre ve prognostik gruplar
- Tablo-3** AJCC 2018 KRK evrelerine göre sağ kalım oranları (SEER database sağ kalım verileri)
- Tablo-4** Cinsiyet ve tedavi grupları arasındaki ilişki
- Tablo-5** Lenf nodu varlığı ile tedavi grupları arasındaki ilişki
- Tablo- 6** Tüm hasta grubunda Evrelerin dağılımı
- Tablo- 7** Hastalara ait demografik/ klinikopatolojik özellikler ve sıklık oranları
- Tablo-8** Tümör yeri ile tedavi grupları arasındaki ilişki
- Tablo-9** Verilen adjuvan tedavi rejimleri (sıklık sırasına göre)
- Tablo-10** Tedavi rejimleri ile yaş arasındaki ilişki
- Tablo -11** Adjuvan tedavi ve cinsiyet arasındaki ilişki
- Tablo- 12** Adjuvan tedavi ve Evre arasındaki ilişki
- Tablo-13** Adjuvan tedavi ve CCI arasındaki ilişki
- Tablo- 14** Tedavi grupları ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişki
- Tablo-15** Tedavi grupları ile lenf nodu varlığı arasındaki ilişki
- Tablo-16** Tedavi grupları ile patolojik invazyonlar arasındaki ilişki
- Tablo- 17** Adjuvan rejimler ile hematolojik toksisiteler arasındaki ilişki
- Tablo-18** Adjuvan rejimler ile hematolojik olmayan toksisiteler arasındaki ilişki
- Tablo-19** Tümör yerleşim yerine göre lokal nüks ve metastaz durumları
- Tablo-20** Cinsiyet ve nüks arasındaki ilişki
- Tablo-21** Cinsiyet ve metastaz arasındaki ilişki

Tablo-22 Nod tutulumu ile nüks/metastaz arasındaki ilişki

Tablo-23 Cinsiyet ve son durum arasındaki ilişki

Tablo-24 Tümör yerleşim yeri ve son durum arasındaki ilişki

Tablo-25 Tedavi gruplarına göre GSK süreleri

Tablo-26 Tedavi gruplarına göre HSK süreleri

Tablo -27 Adjuvan tedavi alan hastalarda GSK süreleri için alt grup analizleri

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil-1** Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları
- Şekil-2** Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları
- Şekil-3** Kolorektal kanserin yaşa özel hızları
- Şekil-4** Kolorektal kanserin çok basamaklı karsinogenez modeli
- Şekil-5** **A-**Abdominal radyografiler, kolon obstüksiyonu, ok distalinde sigmoid kolonda kolonik ve rektal gaz bulunmadığını görüyor.
- B-** Malign striktörü gösteren suda çözünür kontrast çalışması.
- C-** Endoluminal kolonik stent ile lüminal devamlılığın sağlanması
- Şekil-6** Lenf nodu tutulumu ile adjuvan tedavi arasındaki ilişki
- Şekil-7** Tedavi gruplarına göre genel sağ kalım süreleri eğrisi

KISALTMALAR

5-FU	: Flouourasil
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatöz poliposis coli
APR	: Abdominoperineal rezeksiyon
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCI	: Charlson Comorbidite İndex
CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
CI	: Confidence interval
DCC	: Deleted in colorectal cancer
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAP	: Familial adenomatöz poliposis
FOLFOX	: Folinik asit + Flouourasil+ Oksaliplatin
GDP	: Guanozin difosfat
GSK	: Genel sağ kalım
GTP	: Guanozin trifosfat
HNPCC	: Herediter Nonpoliposis Kolon Kanseri
HSK	: Hastalıksız sağ kalım
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KRK	: Kolorektal kanser
LAR	: Low anterior rezeksiyon
Lİ	: Lenfatik invazyon

LOH	: lost of heterozigosity'' (LOH)
LV	: Lökoverin
MRG	: Manyetik rezonans görüntülemesi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
TNM	: Tümör-lenf nodu-metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control
XELOX	: Kapesitabin+ Oksaliplatin

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fatoş ÖNEN olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimin her sürecinde mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN'e, manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm Uzm. Dr Zeynep Gülsüm GÜÇ'e,

Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a ,

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel anılar biriktirdiğim başta sevgili eş kıdemim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım babam, annem ve kardeşime,

Varlığıyla bana her zaman güç veren, en büyük destekçim sevgili eşim Dr. Aydın KAYA'ya

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr Başak Kaya

ÖZET

Kolorektal kanser (KRK), dünyada en sık karşılaşılan kanserlerden dördüncüsü olup, insidansı 40-80 yaşları arasında her on yılda bir iki katına çıkmaktadır. Hastaların üçte ikisi tanı konduklarında 65 yaş üstündedir. Geriatrik KRK hastalarında tedavi seçimi, yanıtları ve toksisiteleri konusunda çok fazla veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız adjuvan tedavi alan geriatrik KRK hastalarında adjuvan kemoterapinin etkinliği ve toleransının retrospektif değerlendirilmesidir.

Ocak/2010-Aralık/2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran ve tanı anında metastatik olmayan 65 yaş üstü 236 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların %59,3'ü (140) erkek, %40,7'si (96) kadındı. 132 hasta kolon, 104 hasta rektum kanseri tanılarına sahipti. 166 hastada (%70,3) bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttu. Hastaların %74,6 (176)'sına adjuvan tedavi verilirken; %25,4 (60)'üne verilmedi. Adjuvan tedavi alanlarla nod pozitifliği varlığı ve lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulundu ($p<0.001$).

Hastaların ortalama yaşı 73,56 (66-91) olup, tek ajan tedavi alan grupta 73,4 (66-87), kombine tedavi alan grupta 72,2 (66-85) ve tedavi almayan grupta 75,8 (66-91) bulundu. Adjuvan tedavi alanların %33,9 (80)'una tek ajan, %40,7 (96)'sine kombine tedavi verildi. En sık verilen adjuvan tedavi protokolleri sırasıyla; %27,5 (65) FOLFOX (Folinik asit + Flourourasil+ Oksaliplatin), %16,9 (40) Kapesitabin, %16,1 (38) 5-FU, %11 (26) XELOX (Kapesitabin+ Oksaliplatin) olarak saptandı.

En sık verilen adjuvan tedavi protokolleri kendi aralarında değerlendirildiğinde FOLFOX rejimi ile hematolojik toksisiteler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,001$). Hematolojik olmayan yan etkiler ise en sık FOLFOX ve Kapesitabin rejimlerinde izlenirken , en az tek ajan 5-FU rejiminde izlendi ($p=0,002$). Hematolojik olmayan yan etkilerden diyare, el-ayak sendromu ve halsizlik yakınmaları ile kapesitabin tedavisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Hastalarda gözlenen ve doz redüksiyonlarında belirleyici olan komorbid hastalıklar; %22 Konjestif Kalp Yetmezliği, %19,9 Koroner Arter Hastalığı, %16,9 komplikasyonsuz Diyabetes Mellitus, %18,2 Böbrek Yetmezliğiydi.

İzlemde 236 hastanın 12'sinde (%5,1) lokal nüks; 35'inde (%14,8) metastaz geliştiği gözlemlendi. Hastaların ortalama izlem süresi 46 ay (minimum 1 ay-maksimum 99,4 ay) bulundu. 181 hastanın (%76,7) yaşadığı, 55 hastanın (%23,3) ex olduğu tespit edildi.

Adjuvan tedavi alan hastaların yaş ortalaması 72,7 (66-87) bulundu. Bu hastaların 92'si Evre 0- 2C ; 84'ü Evre 3A-3C 'ydi. Evre 3A ve üstündeki evrelerde olan hastalarda kombine tedavi tercih edilirken; Evre 2C ve altındaki evrelerde olan hastalarda tek ajan ile adjuvan tedavi tercih edildiği görüldü. Hasta evreleri ile adjuvan tedavi seçimleri arasında (tek ajan/kombine) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$).

Hastaların genel sağ kalım süreleri (GSK) tedavi gruplarına göre analiz edildiğinde; tek ajan tedavi alan hastalarda $84,3 \pm 3,5$ ay (%95Cl 77,4-91,3), kombine tedavi alan hastalarda $77,9 \pm 3,2$ ay (%95Cl 71,5-84,4), adjuvan tedavi verilmeyen hastalarda $66,9 \pm 6$ ay (%95Cl 55-78,7) olarak bulundu ($p=0,014$). Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalıksız sağ kalım süreleri (HSK) alt gruplara ayrı ayrı bakıldığında ise; tek ajan tedavi alan hastalarda $87,67 \pm 3,3$ ay (%95Cl 81,13 - 94,22), kombine tedavi alan hastalarda $77,31 \pm 3,3$ ay (%95Cl 70,78 - 83,85), adjuvan tedavi verilmeyen hastalarda $86,40 \pm 4,6$ ay (%95Cl 77,42 - 95,45) olarak tespit edildi ($p=0,412$). Sonuçta; adjuvan tedavi durumuna göre genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım analizleri yapıldığında tek ajan tedavi alan hastalar, kombine tedavi alan hastalar ve tedavi almayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışmamızda risk faktörleri ve komorbid hastalıklara göre tedavi seçimi yapıldığında, tedavi grupları arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı GSK ve HSK farkı saptanmaması , hastaların risk faktörleri ve tedavi endikasyonu açısından doğru yönetilmesine bağlanmıştır. Geriatrik hastaların tedavi planlanmasında bireye özgü, multidisipliner ve bütüncül yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Yaşlarına uygun tedavinin bakım hedefleriyle örtüşmesini sağlamak, eşlik eden komorbiditelere ve hastalığa ait risk faktörlerine göre değişiklikler yapabilmek önemlidir.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, adjuvan, ileri yaş, sağ kalım

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) is the fourth most common cancer in the world and its incidence doubles every ten years between 40-80 years of age. Two-thirds of the patients are older than 65 years of age. In geriatric CRC patients, there is not much data on treatment selection, responses and toxicity. The aim of this study was to retrospectively evaluate the efficacy and tolerance of adjuvant chemotherapy in geriatric CRC patients who received adjuvant therapy.

Between January / 2010-December / 2016, 236 patients aged 65 years who were admitted to Dokuz Eylül University Hospital Medical Oncology outpatient clinic were included in the study.

59.3% (140) of the patients were male and 40.7% (96) were female. 132 patients had colon cancer and 104 had rectal cancer. Regional lymph node involvement was present in 166 patients (70.3%). 74.6% (176) of the patients were given adjuvant therapy. There was statistically significant difference in the presence of node positivity and lymph-vascular invasion in patients receiving adjuvant therapy ($p < 0.001$).

The mean age was 73,56 (66-91), 73,4 (66-87) in the single agent treated group, 72,2 (66-85) in the combined treatment group and 75,8 (66-91) in the untreated group. . 33.9% (80) of the patients who received adjuvant therapy received single agent and 40.7% (96) of them received combined therapy. The most common adjuvant treatment protocols are; 27.5% (65) FOLFOX (Folinic acid + fluorouracil and oxaliplatin) , 16.9% (40) Capecitabine, 16.1% (38) 5-FU, 11% (26) XELOX (Capecitabine+ oxaliplatin).

A statistically significant relationship was found between the FOLFOX regimen and hematological toxicities when the most common adjuvant treatment protocols were evaluated ($p < 0.001$). Non-hematological side effects were most frequently observed in FOLFOX and single agent Capecitabine regimens, while at least one agent was observed in the 5-FU regimen ($p = 0.002$). Non-hematologic side effects like diarrhea, hand-foot syndrome and fatigue were found to be significantly associated with Capecitabine regimen ($p < 0.001$).

Comorbid diseases observed in patients and decisive in dose reduction; 22% CHF, 19.9% CAD, 16.9% uncomplicated DM, 18.2% kidney failure. In the follow-up, 12 of the 236 patients (5.1%) had local recurrence; It was observed that 35 (14.8%) patients

had metastasis. The mean follow-up period was 46 months (1-99.4), while 181 patients (76.7%) were observed to have a follow-up period.

The mean age of patients receiving adjuvant therapy was 72.7 (66-87) years. 92 of them was Stage 0- 2C; 84 was Stage 3A- 3C. In Stage $\geq 3A$ patients, combined treatment is preferred; Adjuvant treatment with single agent was found to be preferred in patients with Stage $\leq 2C$ ($p < 0.001$).

If we look at the overall survival rates (OS) of the patients; $84,3 \pm 3,5$ months (95% 77,4-91,3) in patients treated with single agent , $77,9 \pm 3,2$ months (95% 71,5-84,4) in patients treated with combined therapy , $66,9 \pm 6$ months (95%, 55-78, 7) in patients with no treatment ($p = 0.014$). Disease-free survival rates (DFS) of the patients included in the study were examined separately; $87,67 \pm 3,3$ months (95% CI 81,13 - 94,22) in single-agent treatment , $77,31 \pm 3,3$ months (95% CI 70,78 - 83,85) in combined treatment, $86,40 \pm 4,6$ months (95% CI 77,42 - 95,45) in patients with no treatment ($p = 0,412$). As a result, there was no statistically significant difference between the groups receiving single agent therapy, combined treatment and not receiving treatment according to the adjuvant treatment status.

In our study, the selection of treatment according to risk factors and comorbid diseases, the lack of significant OS and DFS differences in the statistical analysis among the treatment groups was attributed to the correct management of patients in terms of risk factors and treatment indication. Individual-specific, multidisciplinary and holistic approaches are important in the treatment planning of geriatric patients. It is important to ensure that appropriate age-matched treatment matches care objectives, and to make changes based on comorbidities and risk factors associated with the disease.

Keywords: colorectal cancer, adjuvant, advanced age, survival

1- GİRİŞ VE AMAC

Günümüzde nüfus artış hızındaki azalma eğilimi, tıptaki koruyucu ve tedavi edici gelişmeler ile hayat şartlarındaki iyileşmeler sonucu genel nüfus içindeki yaşlı popülasyonu hızla artmaktadır. Yaşamın uzaması ile birlikte karsinojenlere daha uzun süre maruz kalınması,immunitenin azalması, karsinojenlere direncin düşmesi ve tümör supresör genlerde defektlerin oluşması kanser insidansını arttırmaktadır. Yaklaşık olarak tüm kanserlerin %60'ı ve kanserden ölümlerin %70'i 65 yaş ve üzerinde meydana gelmektedir (1).

Kolorektal kanser, dünyada en sık karşılaşılan malign tümörlerden dördüncüsü olup, yılda yaklaşık 800.000 yeni olgu ile karşımıza çıkmaktadır (2).KRK insidansı 40 ile 80 yaşları arasında her on yılda bir, iki kat artmakta olup hastaların üçte ikisi tanı konduklarında 65 yaş ve üzerindedir (3). Geriatrik KRK tanılı hastalarda tedavi seçimi, tedavi yanıtları ve ilaç toksisiteleri konusunda çok fazla veri bulunmamaktadır. Komorbid hastalıkları olan ve performansı çok iyi olmayan hastalar klinik çalışmalarda dışlama kriterlerine takılmaktayken, faz 3 çalışmalarda yer alan hastalar günlük pratikte görülen hastalara göre çok daha sağlıklıdırlar (4, 5).

Geriatrik hasta popülasyonu heterojen bir gruptur. Yaşlanma kişisel bir fenomendir ve takvim yaşıyla paralellik göstermeyebilir. Bu nedenle her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hastanın performansı, yaşam beklentisi öngörüler ve olası kemoterapi komplikasyonları gözden geçirilerek en doğru tedavinin planlanması temel amaçtır.

Yaşlı hasta grubunda fizyolojik değişiklikler ve komorbid hastalıklar nedeniyle polifarmasiden kaçınılmakta, kemoterapi seçimlerinde de tek ajan tedaviler hasta özelinde tercih edilmektedir (6).Yaşlı hastalarda yaşla birlikte gelişen fizyolojik değişiklikler kemoterapi toksisitesinde etkili olmaktadır. Yaşla birlikte bağırsaktan emilim azalmakta, kemoterapotiklerin dağılımında, farmakokinetik ve farmakodinamiğinde değişiklikler olmakta, karaciğer metabolizması yavaşlamakta ve renal atılım azalmaktadır. Yaşlılarda bu değişikliklerin klinik önem derecesi kişiye ve seçilecek tedavi ajanına göre değişir. Bu değişikliklerden böbrek fonksiyonlarında olan değişiklikler en iyi tanımlananıdır ve ilaç dozu ayarlanırken göz önüne alınmalıdır. Yan etkileri azaltmak, tolerasyonu kolaylaştırmak için

doz modifikasyonları yapılmakta, yine de hastaların bir bölümü tedaviyi sürdürememektedir (7).

Yaşlı KRK hasta gruplarında yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapinin genel sağkalıma katkısı ve mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir (8,9,10). 1990'ların başında Moertel ve arkadaşlarının randomize faz 3 klinik çalışması sonrası Evre 2 ve 3 kolon kanserinde adjuvan 5-FU kemoterapisi standart haline gelmiştir (11). Bu çalışma sonucunda adjuvan 5-FU tedavisi sonrası mortalitede %33 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Ardından pek çok rektospektif analiz ile ileri yaş KKK hastalarında adjuvan 5-FU bazlı kemoterapi alan grubun kemoterapi almayan gruba göre sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (12). Sonraki dönemlerde KKK'de oral kapesitabin tedavisinin de adjuvan kemoterapidekiyeri pek çok çalışmada dökümente edilmiştir (13,14,15).

2004 yılında 5-FU/Kapesitabin bazlı tedavilere okzaliptatin ilave edilmesinin yüksek riskli Evre 2 ve 3 hastalarda GSK ve HSK üzerine katkıları gösterilince kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir (16,17). Ancak yaşlı hastaların kombinasyon tedavilerin sağkalıma üzerine etkisi ve ilaç toksisitesi açısından değerlendirilmesinde farklı sonuçlar elde edilmiş, belli yaş gruplarında kombinasyon tedavisi kolay tolere edilirken; bazı alt grup analizlerinde yaşa ve eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı olarak son derece toksikseyredip sağkalıma belirgin katkı sağlamadığı görülmüştür (18).

Sonuç olarak son derece heterojen bir grup oluşturan geriatric KKKtanılı hastalarda adjuvan tedavi planını belirlerken eşlik eden komorbid hastalıkları, yaşı ve ilaç toksisiteleri açısından risk faktörlerinin varlığı değerlendirilerek karar verilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada amacımız adjuvan tedavi alan ileri yaş KKK tanılı hastalarda kemoterapinin etkinliğini ve toleransını retrospektif değerlendirmektir. Böylelikle heterojen bir grup olan 65 yaş üstü KKK hastalarında kliniğimizin adjuvan tedavi seçimi ve tedavi yanıtları hakkındaki verileri gözden geçirilerek literatüre katkı sağlanacaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. K olorektal Kanser

2.1.1.Epidemiyoloji

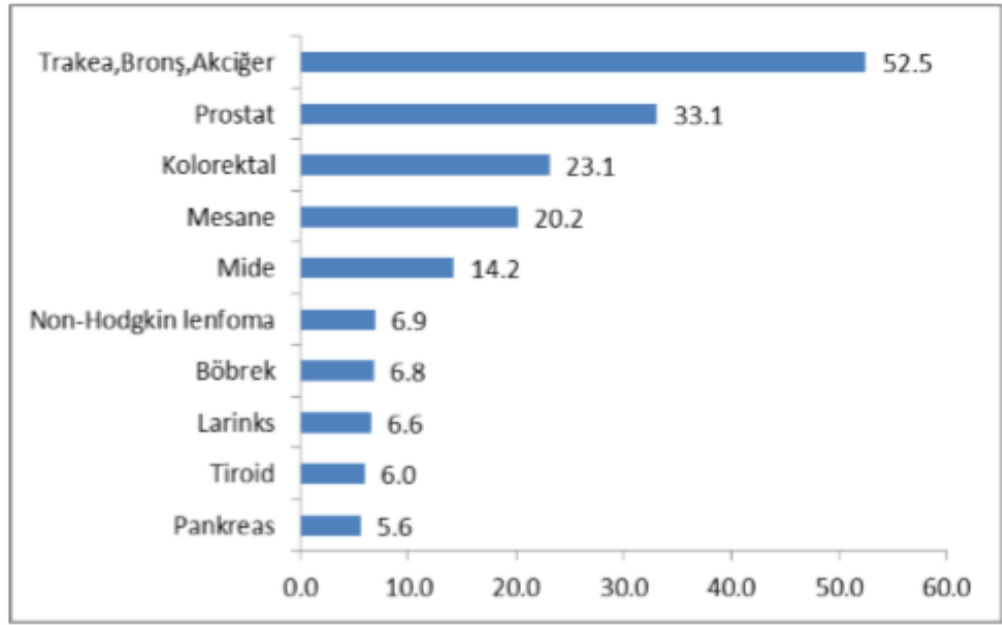
Kolorektal kanserler, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Gastrointestinal sistem kanserleri içinde ise en sık görülen malignite olup, kanser nedeniyle ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık olarak 150,000 yeni KRK vakası tespit edildiği ve 50,000 kişinin KRK nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (19).

Yaş, KRK insidansını diğer demografik faktörlerin hepsinden daha fazla etkilemektedir. Sporadik KRK insidansı, tüm gruplar için 45 ya da 50 yaş üzerinde dramatik olarak artış göstermektedir. Vakaların %50'sini 60 ve üzerindeki yaştaki hastalar oluşturmaktadır(19,20).

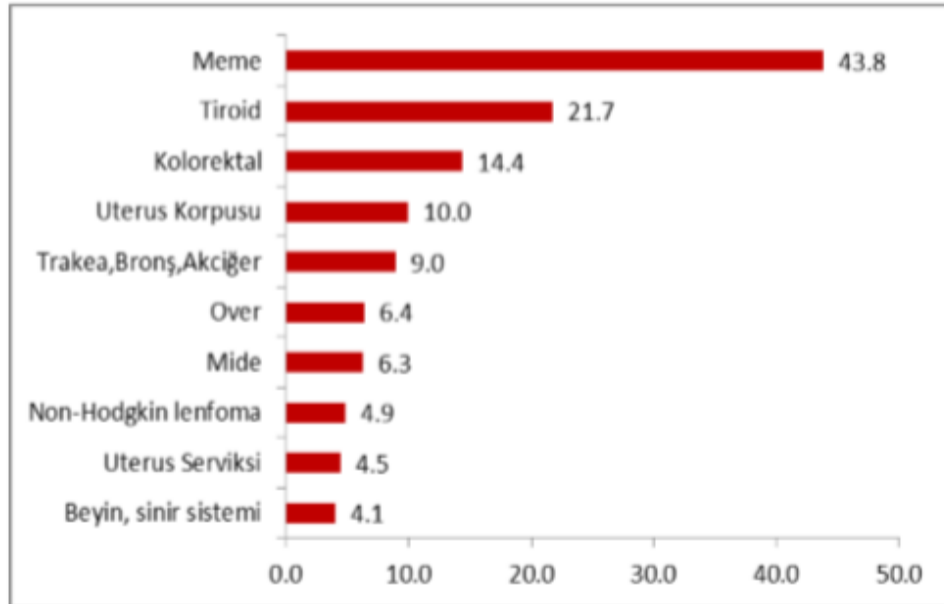
Kolorektal kanserler hem erkek, hem de kadınlar için en sık görülen ilk beş kanserin içindedir ve %60'I dünyanın gelişmiş bölgelerinde gözlenmektedir. Ülkemizde 2012 yılında ölüme sebep olan hastalıklar içerisinde kanserler %21,1'lik oranla ikinci sırada yer almaktadırlar. KRK, tüm kanserler içinde %7,6 oranında bulunmakta ve kanserlere bağlı tüm ölümler içinde %7,4 oranında mortaliteden sorumludurlar (21).

2015 yılı Türkiye Kanser İstatistik Raporu verilere göre KRK sıklık sıralamasında her iki cinsiyette de üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 23,1; kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir (22)(**Şekil-1 ve Şekil-2**).Ancak 70 yaş ve üzeri gruplardaki analizlerde KRK erkeklerde dördüncü sıraya (%9,6) indiği, kadınlarda ikinci sıraya (%12,6) yükseldiği tespit edilmiştir(22). Ayrıca bu raporda ulusal tarama programındaki kanserlerden biri olan KRK'in yaşa özel hızları da belirlenmiştir(**Şekil-3**).

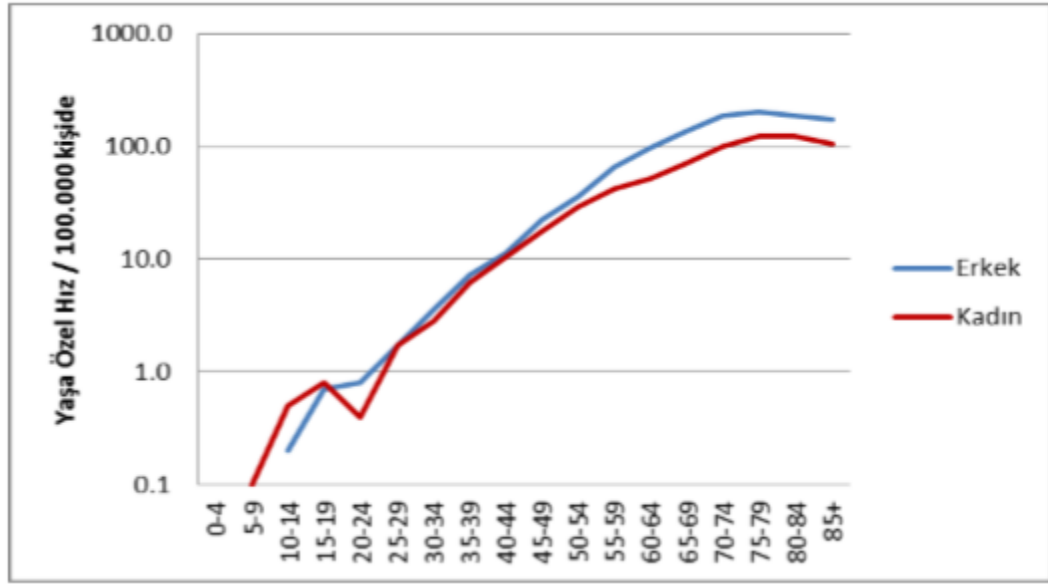
Türkiye'de 2015 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 247,6 kadınlarda ise yüz binde 177,5'tir. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 212,6'dır. Türkiye'de toplam 167.463 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Son 5 yıl verileri değerlendirildiğinde; erkeklerde istatistiksel olarak kanser sıklığında azalma görülürken, kadınlarda herhangi bir artma ya da azalma olmadığı görülmektedir.



Şekil-1 Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)



Şekil-2 Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)



Şekil-3 Kolorektal Kanserin Yaş Özel Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon kolorektal kanser tanısı konulurken, 500,000 hasta bu nedenle kaybedilmektedir(23). En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa’da iken; gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Asya ve Afrika’da düşük oranlar vardır. Bu coğrafi farklılığın diyet, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı olarak değişiklik gösterdiği düşünülmektedir (24).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Kolorektal kanser etiyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmekle beraber kesin neden bilinmemektedir. Genetik çalışmalar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın kalıtsal ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (20). Etiyolojik faktörler üzerine geliştirilen hipotezler 6 başlık altında toplanabilir:

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak %25’i, birinci derece akrabalarında KRK öyküsü olan kişilerde görülmektedir. Spesifik olarak kalıtılan (APC- adenomatöz polipozis

koli geni) ve kazanılmış genetik anormallikler (RAS geni nokta mutasyonu, c-myc gen amplifikasyonu, 5,8,17 ve 18. kromozomların spesifik bölgelerinde allel delesyonu) kolonik mukozanın normalden maligniteye ilerlemesinde sorumlu ara basamaklar olarak görülmektedirler(25,26).

Kolorektal kansere predispozisyon yaratan kalıtsal iki sendrom bilinmektedir:

a) Familial adenomatöz polipozis (FAP): Otozomal dominant kalıtılan ve kolonda çok sayıda poliple karakterize bir hastalıktır. Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Oldfield Sendromu ve Peutz Jeghers Sendromu FAP'in varyantı olan, kolonda çok sayıda polip varlığı ile seyreden diğer hastalıklardır. Bu sendromlardan gelişen kanserler, sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır(26).

b) Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC): Lynch Sendromu olarak da bilinir ve otozomal dominant kalıtılır. HNPCC klinik tanısı için, "International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma", "Amsterdam Kriterleri" olarak bilinen esasları belirlemiştir(25,26).

Buna göre;

- 1) Ailede biri yakın olmak üzere iki ya da üç bireyde histolojik olarak gösterilmiş kolorektal karsinom vakası bulunmalıdır.
- 2) Kolorektal karsinomlar en az iki jenerasyonda ortaya çıkmalıdır.
- 3) Kolorektal kanserlerden biri ya da ikisi 50 yaşın altında tanı almış olmalıdır.

2.1.2.2. Diyet ve Fiziksel Aktivite

Bir çok gözlemsel çalışma, yaşam tarzı faktörleri (obezite, fiziksel aktivite, diyet) ve KRK ilk tanılama riski arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Prospektif gözlemsel çalışmaların verileri, diyet faktörlerinin, KRK'lı bazı hastalarda sonuçları etkileyebileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, yüksek fiziksel aktivite seviyeleri, KRK özgü ve genel mortalite riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu gözlemleri teyit eden randomize kontrollü araştırmalardan elde edilen kanıt olmamasına rağmen, güncellenmiş 2013 Amerikan Onkoloji Topluluğu (ASCO) kılavuzunda; diyet, fiziksel

aktivite ve vücut ağırlığının kanserden kurtulduğundaki rolleri ayrı olarak ele alınmaktadır. KKK'den sağ kurtulan kişiler için takip; bakım, gözetim ve ikincil korunmanın sağlıklı vücut ağırlığı sağlamak, fiziksel olarak aktif olmak ve sağlıklı bir diyet ile mümkün olduğu belirtilmektedir (27).

Kırmızı et ağırlıklı, hayvansal yağdan zengin, yüksek kalorili, lifden fakir, vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme, KKK gelişme riskini arttırıcı faktörler olarak işaret edilmektedir. Bu faktörler, barsak epiteli ile direk temasta olan intraluminal mikrofloranın ve içeriğinin değişmesine (anaerob ortam oluşumu), epitel hücre membranlarında yağ aside oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Liften zengin besinlerin barsak geçiş zamanını hızlandırdığı, bu nedenle kolon mukozasının potansiyel karsinojenlere maruziyetinin azaldığı ve fekal hacmin arttırması nedeni ile de kanserojenlerin etkilerini hafiflettiği öne sürülmektedir. Diyet ile alınan kalsiyumun kolon mukozasında proliferasyonu azaltıcı etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (20,28).

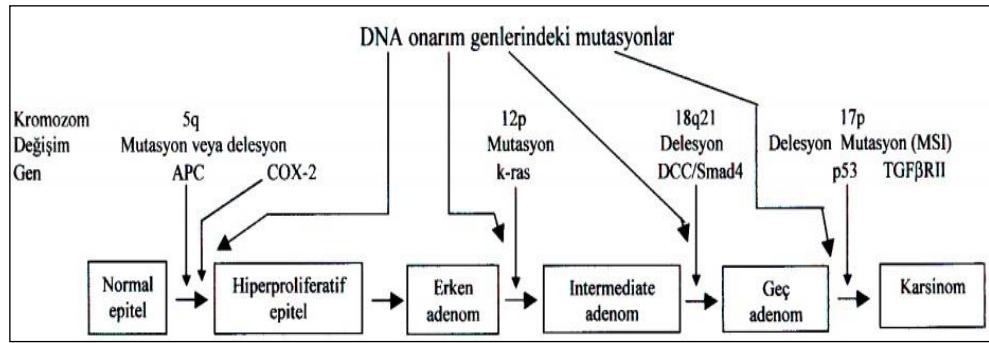
2.1.2.3. Polipler

Kolorektal kanserlerin %33'ünün etiyolojisinde polipler bulunmuştur. En sık görülen polip tipi hiperplastik polipler olup neoplastik değildirler. Adenomatöz polipler ise 2. sıklıkta görülen ve neoplastik tipte poliplerdir. Adenomatöz poliplerin %1'inden azı maligndir; çapı 2 cm'den büyük, sapsız, villöz yapıda, multipl ve displastik özellik gösteren adenomatöz polipler, kolorektal kanser gelişimi açısından risk oluşturmaktadırlar(26,28).

Orta ve ileri yaştaki bireylerin %30'undan fazlasında adenomatöz polip bulunabilir ama bu poliplerin %1'inden azı maligndir. Adenom hücreleri, klonal proliferasyona yol açan bir dizi genetik değişime maruz kalarak kanserleşmektedirler.

Adenomdan kolorektal kansere dönüşüm sürecinde izlenen genetik değişiklikler, Fearon ve Vogelstein tarafından öne sürülen çok basamaklı karsinogenez modeline uygunluk göstermektedir (28). **Şekil 4'**de bu modelin basamakları gösterilmektedir(17). Bu modele göre birinci basamak olan erken adenom evresinde, 5. kromozomun uzun kolunda yerleşen ve bir tümör supresor gen olan APC geninin allellerinden birinin kaybı ve diğerinin mutasyonu ile inaktivasyonu sonucunda hücrelerde proliferasyon uyarılır ve

mikroadenomlar oluşur. Bu evrede normal epitelden adenoma geçiş söz konusudur. Adenomların %63'ünde, kolon kanserlerinin %60'ında APC gen mutasyonu saptanır. APC gen ürününün fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bu gen ürününün mikrotübüller ve hücre iskeleti ile ilişkili olduğu ve beta-katenine bağlandığı gösterilmiştir. Sonuç olarak hücrenin kontrolsüz çoğalmasına yol açacak myc, Siklin D1 vb. faktörlerin uyarılmasını engeller.



Şekil-4 Kolorektal kanserin çok basamaklı karsinogenez modeli

Modelin ikinci evresi geç adenom evresidir. Burada proliferen olan hücrelerden bir tanesi K-RAS mutasyonu edinerek polip üzerinde bir bölgede daha hızlı büyüyen bir hücre dizisi oluşturur. 12. kromozomun kısa kolunda yerleşen K-RAS geni, GTP/GDP bağlayan bir protein kodlar; inaktifken GDP'ye bağlıdır, hücre büyümesini ve bölünmesini uyarı herhangi bir dış uyarı ile GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik bir rol oynar. Uyarı iletiminden hemen sonra proteinin sahip olduğu intrinsek GTPaz aktivitesi GTP/GDP dönüşümünü sağlayacağından, ikinci bir uyarıya kadar tekrar inaktif hale geçer. K-RAS mutasyonu olması halinde intrinsek GTPaz aktivitesi kaybolmakta ve kontrolsüz hücre proliferasyonu oluşmaktadır. Kolon kanserlerinin yarısında K-ras mutasyonu saptanmıştır. Bu evrede anjiogenezi uyarı faktörler de adenomun büyümesine katkıda bulunmaktadır (29).

Üçüncü evre displazi evresidir. Bu evrede hızlı hücre proliferasyonu sırasında mutant APC/K-RAS klonlarının bazı hücrelerinde DCC (deleted in colorectal cancer) geni

ve p53 mutasyonları eklenir. Bu evrede adenomlarda displastik değişiklikler izlenir. DCC geni, 18. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olup, kolon kanserlerinin %71’inde kayıp ve %88’inde ekspresyonu azalmıştır. DCC geninin hücre-hücre adezyonunu ve hücre-matriks ilişkisini düzenlediği düşünülmektedir. DCC kaybının küçük adenomlarda az olması, büyük adenomlarda ise %50’ye ulaşması, bu kaybın APC ve K-RAS mutasyonundan sonra oluştuğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda, metastatik olmayan kolon kanserlerinde DCC kaybının az olması, karaciğer metastazı olan hastaların ise çoğunda DCC kaybı olması , DCC’nin aynı zamanda bir metastaz supresor gen olarak da tanımlanmasına yol açmaktadır.

P53 gen mutasyonları, kolorektal karsinogenezin en önemli bölümü olarak kabul edilmektedir. P53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşir ve bir transkripsiyon aktivatörüdür. P53 geninin aktive ettiği genlerin çoğu hücre büyümesini inhibe eder, p53 kaybı olan tümörler kontrolsüz çoğalırlar. Hücre bölünmesi sırasında herhangi bir DNA hasarı olduğunda p53 geni aktive olur ve çeşitli siklin bağımlı kinazları inhibe ederek hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlar ve dolayısıyla hasarlı hücrenin bölünmesini engelleyerek onarım için zaman sağlar. Onarım gerçekleşirse hücre bölünmesi yeniden devam eder, onarım başarılmazsa apoptozis uyarılır ve hücrenin programlı olarak ölümü gerçekleşir.

Modelin dördüncü evresi olan kanser evresinde, bir allelinde p53 mutasyonu olan hücrelerden birinde diğer allelde de kayıp olması “lost of heterozigosity” (LOH) kontrolsüz çoğalma ve apoptozis kaybı yoluyla malign fenotip gelişmesine yol açar.

Beşinci evre invaziv ve metastatik kanser evresi olup; kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalma birçok yeni mutasyonun oluşmasını sağlar. Böylece kanser, invazyon ve metastaz yeteneği kazanır (29).

2.1.2.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı, KRK gelişimine yol açabilen prekanseröz hastalıklardır. Özellikle Ülseratif Kolit’de hastalık süresi ile ilişkili olarak ilk 10 yıldan sonra KRK gelişim riski her yıl için katlanarak artış göstermektedir. Pankolit tablosunun geliştiği hastalarda risk daha fazladır(20, 28).

2.1.2.5. Karsinojenler

Feceste bulunan ve mikroflora tarafından üretildiği düşünölen fekapentanlar,kolon mukozasına potent mutajenlerdir. Kolesterolün metabolik ürünlerinden ortaya çıkan 3-ketosteroidler, potansiyel tümör inisiyatörü ve promotorudurlar. Yağlı yiyeceklerin alımı sonucu salınan yüksek miktardaki safra asitlerinin, gastrointestinal mukozada proliferasyonu indüklediği düşünölmektedir. Etin yüksek ısıda kızartılarak pişirilmesiyle ortaya çıkan benzopiren bileşikleri de kolorektal kanser oluşumunda sorumlu tutulan karsinojenlerdendir (28).

2.1.2.6 Sigara ve Alkol

Sigara ve alkol kullanımı, tüm kanser türlerinde olduğu gibi KRK etiyoöojisinde de sorumlu tutulan faktörlerdendir. Sigara içimi (özellikle post-diagnostik sigara içimi), KRK'dan dolayı artan kanser insidansı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29). Sigara içimi ile ilgili 106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, sigara içen bireylerde KRK gelişme riskinin, sigara içmeyen bireylerle karşılaştırıldığında artmış olduğunu göstermiştir. Sigara içenler arasında KRK nedeniyle ölme riski de artmıştır(30).Sigara içmek aynı zamanda hiperplastik olanlar ve displazi olanlar da dahil olmak üzere kolon polipleri için önemli bir risk faktörüdür (31,32).

Kolorektal kanser tanısı konulduktan sonra sağ kalım üzerine etkisi bilinmediği halde, aşırı alkol alımı artmış bir risk ile bağlantılıdır (33).

Alkolün kolorektal karsinojenezinde olası bir rolü olmakla birlikte alkol, folat absorpsiyonunu ve biyoyararlanımını bozarak KRK'yı arttırabilir. Alkol metabolizmasının bir ürünü olan asetaldehitin rolü olabileceği gibi alkolün kendisi de doğrudan anormal DNA metilasyonuna katkıda bulunabilir. Kanıtlar yüksek düzeyde alkol alımının (günde iki veya daha fazla içecek) artmış KRK riski ile ilişkisini göstermektedir (34).

2.1.3 Klinik Bulgular

Genel olarak dışkılama alışkanlığında değışiklik en sık görölen bulgu olmakla beraber klinik bulgular, tümörün bulunduğu lokalizasyon ve tümör boyutu ile ilişkilidir.

Sol kolon yerleşimli tümörlerde konstipasyon, karında distansiyon, ağrı, dışkı çapında azalma ve pasajda tıkanıklık sonucu ortaya çıkabilen perforasyon ağırlıklı

bulgular iken; sağ kolon tümörlerinde kanama ve buna bağlı anemi sık görülmektedir. İştahsızlık, kilo kaybı, tenezm gibi bulgular da görülebilmektedir (28).

2.1.4 Tanı Yöntemleri

Hikaye, fizik muayene ve tanısal testlerle tanıya gidilir. Özellikle aile hikayesi, kanama, dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler ve kilo kaybı sorgulanmalıdır. KRK'lerde semptom ve bulgular tümörün lokalizasyonu, makroskopik yapısı, tümörün yayılım derecesi ve kanama, perforasyon ve tıkanma gibi komplikasyonların oluşumuna göre değişir.

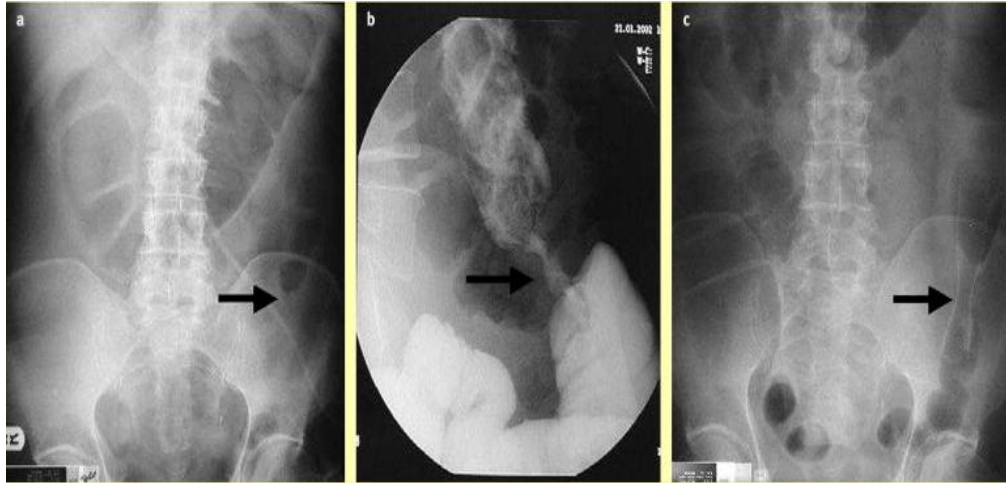
Sağ kolon kanserlerinde karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, halsizlik ve karın sağ alt kısmında palpabl kitle en sık görülen yakınmalardır. Nedeni açıklanamayan anemi ve hızlı kilo kaybı varlığında sağ kolon tümörü mutlaka akla gelmelidir. Gözle görülür kanama nadiren görülür. Dispeptik yakınmalar ve sağ alt kadranda ağrısı sıklıkla duodenum ve safra kesesi hastalıklarıyla karıştırılabilir. Sağ kolonun çapının sol kolonun yaklaşık iki katından fazla olması, bu bölümdeki dışkının daha sıvı olması ve bu bölgenin tümörlerinin daha çok ülseröz ve vejetan tipte olması nedeniyle sağ kolon kanserlerinde tıkanma nadiren görülür. Bu nedenle tümör belli bir çapa ulaşmadan tanı genellikle konulamaz.

Sol kolon kanserlerinde bu bölgede kolon çapının daha dar olması, dışkının daha kıvamlı olması ve bu bölümde yerleşen tümörlerin daha çok daraltıcı tipte olması nedeniyle temel yakınmalar dışkılama ile ilgili değişikliklerdir. Dışkılama güçlüğü, dışkı çapında incelmeye, kabızlık veya kabızlık sürecini takip eden ishal (Koenig sendromu), distansiyon, kolik tarzda ağrılar ve dışkıya bulaşmış rektal kanama en sık görülen yakınmalardır. Kanama sık olmakla birlikte nadiren masiftir. Sadece kanamanın rengine bakarak yer tahmininde bulunmak doğru değildir. Parsiyel ya da tam obstrüksiyon gelişebilir.

Rektum kanserlerinde ana semptom rektal kanamadır. Kanama dışkıyla karışık, dışkının üzerine sürülmüş veya dışkı öncesinde olabilir. Sık görülen diğer bulgular kabızlık, karın ağrısı ve boşalamama hissidir.

Hastalığın lokal yayılım derecesi ve varsa uzak yayılım bulguları araştırılmalıdır. Batın muayenesinde ve rektal tuşede kitle varlığı araştırılmalıdır. Ayrıntılı anorektal muayene yapılmalıdır.

En sık başvuru yöntemleri kolon grafisi, sigmoidoskopi, kolonoskopi, transrektal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografidir(BT). Kolon grafileri kolorektal kanserlerde tanısında son derece değerli bilgiler sunar. Ancak yalnız başına tarama için kullanılmamalıdır. (Şekil-5)



Şekil-5 A-Abdominal radyografiler, kolon obstrüksiyonu, ok distalinde sigmoid kolonda kolonik ve rektal gaz bulunmadığını görüyor. B- Malign striktürü gösteren suda çözünür kontrast çalışması. C- Endoluminal kolonik stent ile lümenal devamlılığın sağlanması (35)

Kolorektal kanserlerin yaklaşık 2/3'ü 60 cm'lik sigmoidoskop ile ulaşılabilen bölgede olduğundan; sigmoidoskopi kalın barsağın distal bölümlerinden kaynaklandığı düşünülen patolojilerin saptanmasında ve özellikle asemptomatik hastalarda tarama amacıyla kullanılabilir. Gizli veya belirgin kanama varlığında kolonoskopi tercih edilmelidir.

Kolonoskopi, kaynağı bulunamayan kanamalarda, kolon grafisinde anormal bulgular saptandığında, sigmoidoskopide polip saptandığında, inflamatuvar barsak hastalıklarında ve daha önceden polip veya KRK bulunan hastalarda tanı amaçlı olarak yapılabilir. Bunun yanı sıra; kolonoskopi tedavi amacıyla polipektomide, kanama kontrolünde, yabancı cisimlerin çıkarılmasında, psödo-obstrüksiyonun dekompresyonunda, sigmoid volvulusun detorsiyonunda, striktürlerin dilatasyonunda kullanılabilir. Günümüzde rektal kanamalarda artan bir oranda kolonoskopi tercih

edilmektedir. İşlem biyopsi yapılmasına olanak sağlamasının yanı sıra, senkron lezyonların gözden geçirilmesine ve ameliyat seçeneklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar.

Laboratuvar testlerinin hiçbiri KRK'lere spesifik değildir. Dışkıda gizli kan tanısı ve tarama amaçlı kullanılabilir. Karsinoembriyogenik antijen (CEA) KRK'in yanı sıra gastrit, peptik ülser, diyabetes mellitus, akciğer hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, pankreas, meme, akciğer, prostat, over, safra yolları ve uterus gibi çeşitli organların benign ve malign durumlarında da artabilir. Sensitivitesinin düşük olması ve diğer birçok durumda yükselebilmeleri nedeni ile tanıda tümör markerlarının kullanımı önerilmemektedir. Ancak, KRK tanısı almış hastalarda cerrahi öncesi prognozun öngörülmesinde ve postoperatif dönemde hasta takibinde sıklıkla CEA seviyeleri kullanılmaktadır (36). Preoperatif dönemde CEA düzeyi 5 ng/ml'den yüksek olması prognozun kötü olduğunu gösterir. Tümörün tam rezeksiyonu sonrasında CEA seviyesi normal düzeye dönmesi beklenir, devam eden yükseklikler tümör rezidüsünü veya tespit edilmemiş bir metastaz varlığını düşündürür (37).

Kolorektal kanser tanısı almış hastalarda özellikle evreleme için bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. Uzak organda metastatik tutulumların belirlenmesi, lenf nodu tutulumlarının belirlenmesi, tümörün komşu organları ile ilişkisinin belirlenmesi hakkında bilgi verir. Özellikle rektal kanserler için, pelvik manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) veya endorektal ultrasonografi yapılması rektal duvar penetrasyonu ve pararektal lenf nodlarının değerlendirilmesini sağlar. Tedavi öncesi operasyon yöntemi seçiminde ve neoadjuvan tedavi kararında yararlıdır. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) KRK nükslerinin saptanmasında ve tedavi takibinde oldukça yararlıdır. Günümüzde primer tümörün evrelemesinde KRK için rutin önerilmemektedir (37).

2.1.5 Patoloji

Kolorektal kanserlerin %90'ı adenokarsinomdur. Adenokarsinomların %20'si iyi diferansiye, %60'ı orta derecede diferansiye, %15-20'si de az diferansiye adenokarsinom olarak ayrılmaktadır. KRK'lerin yaklaşık %10'unu ise müsinöz kanserler oluşturmaktadır. Skuamöz ve adenoskuamöz kanserler ise nadir olarak bildirilmektedir. Tüm kolon kanserlerinin 2/3'ü sol taraf yerleşimli (rektum, rektosigmoid veya sigmoid kolon) iken; 1/3'ü ise sağ taraf yerleşimlidir. Sol kolon kanserleri, anüler olmaya eğilimlidir ve tıkanma

bulguları ile ortaya çıkabilir. Bunun yanında sağ kolon kanserleri ise sıklıkla polipoid yapıdadır ve klinik bulguları siliktir(20,28).

2.1.6. Evreleme

Kolon kanserinin en önemli prognostik göstergesi tanının konduğu andaki tümörün yayılım aşamasıdır. Tedavi seçimi ve prognoz açısından tanı anında evreleme oldukça önemlidir (38).

Kolon kanseri evrelemesinde günümüze kadar temel olarak üç farklı evrelendirme şeması kullanılmıştır. Bunlar; Dukes sınıflaması, Astler-Coller sınıflaması ve TNM sınıflamasıdır. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği'nin (UICC) tümörün derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlarının değerlendirilmesi ile hazırladığı TNM sınıflandırması daha ayrıntılı bir sınıflandırma olup, günümüzde artık Dukes ve Astler-Coller sınıflandırmaları terkedilip, TNM evrelendirmesi kullanılmaktadır (39,40).

Kolon ve rektum kanserleri benzer prognostik özelliklere sahip olmaları nedeniyle aynı TNM sistemi ile evrelendirilmişlerdir. Son olarak 2018 yılında yayınlanan AJCC'nin 8. Versiyonunda; Surveillance Epidemiology and Results (SEER) verilerine göre tümörün invazyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısına göre farklı prognostik grupların görülmesi nedeniyle sınıflamada önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır (41).

Tablo-1 ve Tablo-2'de AJCC'nin kolorektal kanserler için TNM sınıflaması ve prognostik evre grupları görülmektedir.

T	PRİMER TÜMÖR
Tx	Yayılım derinliğinin belirlenemediği tümör
T0	Klinik olarak tumor yok
Tis	Karsinoma insitu ve intramukozal (lamina propria içinde)
T1	Submukozaya invazyon
T2	Muskularis propria tutulumu
T3	Seroza ve adventisya tutulumu
T4	Periton boşluğu ve komşu organlara invazyon
N	BÖLGESEL LENF NODU TUTULUMU

Nx	Lenf bezi tutulumu değerlendirilememiş
N0	Lenf bezi tutulumu yok
N1	Perikolik veya perirektal <4 tutulum
N2	Perikolik veya perirektal >4 tutulum
M	UZAK METASTAZ
M0	Uzak metastaz yok
M1a	PK olmadan tek bölge yada organa sınırlı metastaz
M1b	PK olmadan birden fazla bölge yada organa metastaz
M1c	Tek başına yada başka bölge/organ metastazı ile birlikte PK

Tablo-1 AJCC 2018 Kolorektal kanser TNM sınıflaması

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

Tablo-2 AJCC 2018 Kolorektal kanserlerde anatomik evre ve prognostik gruplar

2.1.7. Prognoz

Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktör evredir. Serozal penetrasyon ve dörtten fazla lenf nodu tutulumu ileri evre özellikleri olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları değişiklik göstermektedir: Evre 0'da %90, Evre

1’de %75, Evre 2’de %70-85, Evre 3’de %55-70 ve Evre 4’de %25 olarak bildirilmektedir. Evre dışında; ileri yaş, tümör histolojisi (müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinom kötü prognoz göstergesidir), yüksek tümör derecesi, obstrüksiyon veya perforasyon tablosuyla ile başvuru, yüksek CEA düzeyi, DNA aneuploidisi kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörler arasında sayılmaktadırlar (25,43,44).(Tablo-3)

TNM	EVRE	5 YILLIK OS(%)
T1-T2, N0	1	74,0
T3N0	2A	66,5
T4aN0	2B	58,6
T4bN0	2C	37,3
T1-T2 N1, T1N2a	3A	73,1
T1-T2 N2b T2-T3N2a T3-T4aN1	3B	46,3
T4aN2a T3-T4aN2b T4bN1-N2	3C	28,0

Tablo-3 AJCC kolorektal kanser evrelerine göre sağkalım oranları

2.1.8 Tedavi

2.1.8.1. Cerrahi

Kolon ve rektum kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir ve hastaların %50’sinde kür sağlanabilmektedir. Cerrahide temel ilke, tümörlü kısım ile birlikte proksimal ve distal normal bağırsak bölümünü, vasküler yapıları ve lenf bezlerini içeren bağırsak mezosuyla

birlikte çıkarılmasıdır. Palyatif cerrahi ise sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stoma uygulamalarını içermektedir.

Tümörün lokalizasyonuna göre sağ hemikolektomi (çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun sağ yarısındaki tümörler için), sol hemikolektomi (transvers kolonun sol yarısı, sol fleksura, inen kolon ve proksimal sigmoid kolondaki tümörler için), transvers kolektomi (transvers kolonun orta kesiminde yerleşen tümörler için), sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde ise inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeksiyonu yapılmaktadır. Rektum kanserlerinin cerrahisinde üç farklı yöntem uygulanabilmektedir; low anterior rezeksiyon (LAR), rektumun üst ve orta bölümündeki tümörlerde, abdominoperineal rezeksiyon (APR), levator ve sfinkteri içeren tümörlerde ve koloanal anostomoz ile birlikte total proktektomi ise rektumun alt kesiminde yerleşen fakat levator ve sfinkteri içermeyen tümörlerde yapılabilmektedir.

2.1.8.2. Radyoterapi

Kolorektal kanserlerde primer tedavinin cerrahi olmasına rağmen, tek başına cerrahi ile elde edilen sonuçların yüz güldürücü olmaması yardımcı tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir. Kolon kanserleri için lokal nüks gelişimi ve morbidite daha az iken rektum kanserlerinde bu bölgenin kanlanma özelliği nedeniyle önemli bir sorundur ve sağkalımı etkilemektedir. Bu nedenle kolon kanserlerinde radyoterapinin yeri yok iken, rektum kanserlerinin tedavisinde önemli yer tutmaktadır (45).

Rektum kanserlerinde cerrahi sonrası lokal nüks oranları, tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumuna göre değişmektedir. Lokal nüks oranları Evre 1'de (T1-2N0M0) %10'dan az, T1N1M0-T3N0M0'da %15-35 ve T3-4N1-2M0'da ise %45-65 oranlarında bildirilmektedir (45).

Rektum kanserlerinde preoperatif dönemde uygulanan radyoterapinin, cerrahi sırasında oluşacak tümör hücre ekimini önlemesi, tümör hacminin küçültülmesi ile rezektabilitesinin artması ve APR operasyonu yerine sfinkter koruyucu bir cerrahi girişime olanak sağlaması gibi faydaları vardır. Buna karşılık postoperatif dönemde de radyoterapi uygulanabilir ve bu dönemde patolojik evre bilindiğinden cerrahi sırasında tümör yatağına konulan klipslerin yardımıyla "boost" dozu sınırlı bir alana verilebilmektedir. Yapılan

çalışmalarda preoperatif dönemde radyoterapi alan hastalarda lokal nükslerin daha az görüldüğü ancak 5 yıllık sağkalımda önemli bir fark saptanmadığı bildirilmektedir (45).

2.1.8.3. Adjuvan Kemoterapi

a-) Kolon Kanseri

Hem adjuvan hem de metastatik koşullarda KRK tedavisinin omurgasını florinli bir pirimidin oluşturmaktadır.En sıklıkla kullanılan ilaç 5-FU olmakla birlikte oral ön ilaçlar giderek daha sık kullanılmaktadır.5-FU timidilat sentaz enzimini hedef alır, DNA sentezi ve/veya onarımını inhibe eder.Tekli bir ajan olarak özellikle etkili olmasa da, 5-FU etkinliği uygulama yolu değiştirilerek(infüzyon uzatılarak) ve sıklıkla lökoverin (LV) olmak üzere çeşitli biyokimyasal modülatörlerle verilerek arttırılabilir.KRK tedavi etmek için sıkça kullanılan diğer ajanlar arasında bir topoizomera z I inhibitörü olan irinotekan, ve replikasyonu inhibe eden bir DNA bağlantısı oluşturan sonraki kuşak bir platin olan oksaliplatin yer alır (45).

5-FU/LV adjuvan kemoterapisi, GSK ve HSK açısından ileri yaştaki hastalarda, daha genç yaştaki hastalar olduğu oranda yararlı olduğu görülmektedir (47,48).Bununla birlikte, adjuvan tedavi yaşlı hastalar için daha toksik olabilmektedir. Yapılan kohort bir çalışmada kemoterapi ile ilişkili toksisite nedeniyle hastaneye yatış oranı, yaşla doğru orantılı şekilde arttığı saptanmıştır (51).Öte yandan rezeke edilen kolon kanseri olan 3351 hastanın havuz analizinde, hem GSK'da hem de adjuvan kemoterapiden tümör nüksüne kadar gečen sürede, tüm yař gruplarında anlamlı farklılık bulunmadı, bir çalışmadaki lökopeni dışında 70 yař ve üzerindeki hastalarda toksisite insidansında da anlamlı artış izlenmemiştir(50).

Rezeke edilen Evre 1 kolon kanseritanılı hastalarda tam tedavi oranı yüksek iken; Evre 2 hastalarda relaps riski daha yüksektir(olaysız sağ kalım 3 yılda yaklaşık %76).5-FU/ LV ile tedavi, nod negatif hastalarda bu rakamı yaklaşık %3 düzeltmiştir.Mikrosatellit instabilitesi olmayan tümörler taşıyan hastalarda genel olarak daha iyi bir prognoz vardır.Evre 2 hastaların tedavisi genel olarak tartışmalıdır.Bazı uzmanlar sistemik tedavinin orantısal faydasının Evre 3 hastalarda olduğu kadar olduğunu öne sürerken; bazıları mutlak fayda oranının düşük olmasına işaret eder ve kullanılmasını önermez.

Nod negatif Evre 2KRK'lı hastalarda adjuvan kemoterapinin yararları daha az belirgindir. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda doğrudan verilerin eksikliği olmasına rağmen, yüksek riskli Evre 2 hastalık (uygun şekilde örneklenmiş lenf nodları, T4 primer lezyon, lenfovasküler veya perinöral invazyon, kötü diferansiye histoloji) olan hastalara fayda sağlamak için sıklıkla önerilir. Bu yüksek riskli Evre 2 hastalığı olan hastalara bir oksaliplatin esaslı rejim sunulabileceği halde, genellikle bir fluoropirimidin tabanlı kemoterapi rejimi seçilir.

Evre 3 kolon kanseri olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %45-50 arasındadır.Önemli ek komorbid hastalıklar olmadığında nod pozitif hastalığı olan tüm hastalar adjuvan sistemik tedavi alırlar.

5-FU ve oksaliplatin kombinasyonları (FOLFOX) uzun dönem sağ kalım oranlarını net bir şekilde iyileştirmekte ve tedavi standartını oluşturmaktadır(40). 2004'te yapılan MOSAİC (The Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) çalışması, oksaliplatinin 5-FU/LV'ye eklenmesinin, Evre 3 kolon kanseri tanılı hastalarda hem GSK hem de HSK'ı iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak geriatric hasta grubunda adjuvan tedavi planı yapılırken 5-FU/LV'ye oksaliplatin eklenmesinin yararı tartışmalıdır (46).

Retrospektif bir analiz, Evre 3 kolon kanseri olan 75 yaş ve üstü hastalar için oksaliplatin içeren rejimler, oksaliplatin içermeyen rejimlere göre yalnızca küçük bir artımlı sağkalım yararı göstermiştir (44). Yine Oksaliplatin içeren adjuvan tedavi çalışmalarının verilerinin toplanmış bir analizi de, 70 yaş ve üzerindeki hastalarda 5-FU/LV'ye kıyasla oksaliplatinli rejimlerde GSK veya HSK açısından anlamlı bir yarar göstermemiştir (48).

Kombinasyon kemoterapisi için aday olmayan hastalara bazen ardışık enzimatik basamaklarla 5-FU'ya aktive edilen bir oral ön ilaç olan kapesitabin sunulur.Kapesitabin aynı zamanda adjuvan kullanımda oksaliplatin ile görece güvenli ve etkin bir şekilde birlikte kullanılabilir (47).Kapesitabin vs bolus 5-FU/LV (Mayo Clinic rejimi) 'nin randomize Faz 3 çalışmasında kapesitabin, 5-FU/LV'ye eş değer bir HSK göstermiş olup önemli ölçüde daha az yan etki ile ilişkilendirilmiştir.Bu nedenle, Evre 3 kolon kanseri olan seçilmiş yaşlı hasta gruplarında, toksisitede önemli bir artış olmaksızın, genç hastalarla kıyaslandığında 5-FU/LV veya kapesitabin ile adjuvan kemoterapiden aynı faydayı elde edebilmektedir (53).SEER/Medicare veritabanı kullanılarak 65 yaş üstü 6262

hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların sadece %55 'i küratif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi aldığı ve yaş arttıkça tedavi verilme oranının düştüğü saptanmıştır(54).

b-) Rektum Kanseri

Total mezorektal eksizyon cerrahisi, radyasyon ve kemoterapinin kombine tedavisi, lokal ileri evre rektal kanserli daha genç hastalar için tedavi standardıdır. Tedaviye bağlı komplikasyonların kombine tedavinin yararlarından ağır basabileceği endişesi nedeniyle bu modalite ileri yaş rektum kanserli hastalarda o kadar sık kullanılmamaktadır (55,56).

1992 ve 1996 yılları arasında Evre 2 veya 3 rektum kanseri nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 65 yaş ve üzerindeki 1807 hastanın popülasyon temelli bir çalışmada, sadece %37'si hem adjuvan 5-FU tedavisi hem de radyoterapi almıştır (57).

Genel olarak Evre 1 rektum kanserleri için standart rezeksiyon yapılan hastalar ilave tedavi almazlar. Ancak lokal eksizyon ile tedavi edilen yüksek riskli hastalar (T2, T1 ile birlikte kötü diferansiye histoloji, perinöral yada lenfovasküler invazyon, yada yakın cerrahi sınırlar) 5-FU ile birlikte olsun ya da olmasın postoperatif pelvik radyasyon almalıdır. Radyoterapi, Evre 2 ve Evre 3 rektum kanseri tanımlı hastalarda lokal nüks oranlarını azaltmak, sfinkter korunması olasılığını arttırmak, sağkalımı iyileştirmek için standarttır. Major konular; zamanlama (preoperatif-postoperatif kullanım), süre (kısa yada uzun) ve floropirimidin bazlı kemoterapi ile kombine edilip edilmeyeceğidir. Kısa süreli radyasyon kullanıldığında hastalar yine de postoperatif sistemik tedaviye ihtiyaç duymakta ve uzak metastaz riskini minimum indirmek için tek başına 5-FU yada 5-FU-oksaliplatin kombinasyonu (nod pozitif hastalık) kullanılmaktadır. Uzun süreli radyasyon tedavisi, cerrahiyi daha kolay yada daha ulaşılabilir kılmak için gerekli olduğunda özellikle önemlidir. Genellikle 5-FU yada Kapesitabin ile kombine edilir ve preoperatif yada postoperatif olarak verilebilir. Oksaliplatinin preoperatif dönemde eklenmesi sonuçları değiştirmez ve yüksek toksisite profile sebebiyle bir çalışma haricinde önerilmez. Patoloji örneği nodal tutulum gösterirse oksaliplatin postoperatif dönemde kullanılabilir (58).

3- METOD VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için 04/01/2018 tarihinde, 2018/01-38 karar numarası ile girişimsel olmayan araştırmalar etik kurul onayı aldı. Çalışmamıza, Ocak/2010 ile Aralık/2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran, KRK tanısı alan 65 yaş ve üstü 236 hasta dahil edildi. Kayıt ve dosya verisi yetersizliği olan, tanı anında 65yaş altında olan ve yine tanı anında metastatik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta kayıtları geriye dönük incelenerek hastaların demografik verileri, tümörün lokalizasyonu, tümörün histopatolojik özellikleri, hastaların aldıkları tedaviler, kemoterapi toksisiteleri,eşlik eden komorbid hastalıkları (Charlson Komorbidite İndeksi'ne göre) ve sağ kalım süreleri not edilerek istatistiksel analizi yapıldı.Bağımlı değişkenler; GSK, HSK süreleri, aldıkları tedaviler olarak belirlenirken; bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, tanı tarihi, komorbidite indeksleri, kemoterapi toksisiteleri olarak belirlendi.

Bu araştırmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular; kategorik değişkenler için yüzde dağılımları, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde sayımla belirtilen değişkenler için ki-kare testi, ölçümle belirtilen değişkenler normal dağılıma uygunluğuna göre t testi ya da Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi yapıldı.

Sağ kalım analizlerinde tanı tarihi olarak operasyon tarihi veya patolojik tanı tarihi kabul edildi. Hastalara ait bilgiler son kontrol tarihlerine veya ölüm tarihlerine kadar geçen süreyi kapsamaktadır. HSK; nüks saptanan hastalarda operasyon tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre veya nüks saptanmayan hastalarda operasyon tarihinden son poliklinik görülme veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. GSK ise, tanı tarihinden son poliklinik görülme veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 kabul edildi.

4- BULGULAR

a-) Hasta Karakteristik Özellikleri

Çalışmamıza alınan 236 hastanın %59,3'ü (n=140) erkek, %40,7'si (n=96) kadındı. Erkeklerin %34,3'ü (n=48) tek ajan, %39,3'ü (n=55) kombine tedavi alırken; %26,4'ü (n=37) adjuvan tedavi almadı. Kadın hastaların %33,3'ü (n=32) tek ajan, %42,7'si (n=41) kombine tedavi alırken; %24'ü (n=23) tedavi almadı. Tedavi grupları arasında kadın/erkek cinsiyet farkı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (**p=0,854**).

(Tablo-4)

Cinsiyet	Tek ajan %(n)	Kombine %(n)	Tedavi Almayan%(n)	Total %(n)	p
Erkek	34,3 (48)	39,3 (55)	26,4 (37)	100(140)	0,854
Kadın	33,3 (32)	42,7 (41)	24 (23)	100 (96)	
Total	33,9 (80)	40,7 (96)	25,4 (60)	100 (236)	

Tablo-4 Cinsiyet ve tedavi grupları arasındaki ilişki

Hastaların ortalama yaşı 73,56 (min.-max. 66-91) olup, tek ajan tedavi alan grupta 73,4(min.-max.66-87), kombine tedavi alan grupta 72,2(min.-max. 66-85) ve tedavi almayan grupta 75,8(min.-max. 66-91) bulundu.

132 hasta (%55,9) kolon, 104 (%44,1) hasta rektum kanseri tanılarına sahipti.Kolon lokalizasyonları açısından değerlendirildiğinde hastaların %29,2'si(n=69) sağ kolon yerleşimliken; %70,8'si (n=167) sol kolon yerleşimliydi.

Histopatolojik özellikler açısından bakıldığında; en sık görülen alt tip %91,5 oranla adenokarsinom (n=216) olup; diğer alt tipler sıklık sırasına göre müsinöz adenokarsinom %6,4(n=15) ve taşlı yüzük hücreli karsinom %1,7(n=4) idi. Differansiasyon (Grade) özellikleri açısından 158 hastada %66,9 oranla iyi differansiasyon izlenirken; 69 hastada (%29,2) orta differansiasyon, 6 hastada (%2,5) kötü differansiasyon, 3 hastada (%1,3) indifferansiasyon izlendi.

Hastaların %29,7'sinde (n=70) nod pozitifliği varlığı raporlanırken; %27,5'inde (n=65) lenfatik invazyon, %6,4'ünde(n=15) vasküler invazyon, %9,7'inde(n=23) nöral invazyon varlığının raporlandığı gözlemlendi.

Eksize edilen lenf nodu sayısı tek ajan tedavi alanlarda ortalama $18,3 \pm 1,5$ (%95 CI 15,29-21,30), kombine tedavi alanlarda ortalama $18,1 \pm 1,19$ (%95 CI 15,72-20,48), verilmeyen grupta ise ortalama $19,8 \pm 1,50$ (%95 CI 16,78-22,81) bulundu. Tutulum olan lenf nodu sayılarına bakılacak olursa; tek ajan alan grupta ortalama $0,46$ (%95 CI 0,09-0,83), kombine tedavi alan grupta ortalama $1,72 \pm 0,29$ (%95 CI 1,13-2,32), tedavi verilmeyen grupta ortalama $0,16 \pm 0,07$ (%95 CI 0,02-0,31) bulundu. **(Tablo-5)**

AdjuvanTedavi		Eksize EdilenLNS ayısı	TutulumOlanLNSayısı
Tek ajan(n=80)	Mean	18.3000	.4625
	Median	14.0000	.0000
	Min.	.00	.00
	Max.	81.00	10.00
Kombine (n=96)	Mean	18.1042	1.7292
	Median	16.5000	1.0000
	Min.	2.00	.00
	Max.	59.00	19.00
Verilmedi (n=60)	Mean	19.8000	.1667
	Median	18.0000	.0000
	Min.	.00	.00
	Max.	68.00	3.00

Tablo-5 Lenf nodu (LN) varlığı ile tedavi grupları arasındaki ilişki

Hastaların %3'ü (n=7) Evre 0, %14'ü (n=33) Evre 1, %43,7'si (n=103) Evre 2, %39,4'ü(n=93) Evre 3 olarak gruplandırıldı. Hastaların evreleri Evre 0- 2C ile Evre 3Ave üzeri şeklinde iki gruba ayrıldı. Sadece adjuvan tedavi alan hastalar arasında evre dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların %3,4'ünün(n=6) Evre 0, %9,7'sinin(n=17) Evre 1, %39,2'sinin(n=69) Evre 2, %47,7'sinin (n=84) Evre 3 olduğu görüldü. **(Tablo-6)**

Evre	N	%
0	7	3.0
1	33	14.0
2A	83	35.2
2B	17	7.2
2C	3	1.3
3A	9	3.8
3B	69	29.2
3C	15	6.4
Total	236	100.0

Tablo- 6 Tüm hasta grubunda Evrelerin dağılımı

Hastalara ait demografik bilgiler ve klinikopatolojik özellikler **Tablo 7**'de özetlendi.

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	%
Hasta sayısı	236	100
Cinsiyet		
Erkek	140	59,3
Kadın	96	40,7
Primer tümör tanısı		
Kolon kanseri	132	55,9
Rektum kanseri	104	44,1
Kolon Ca'da lokalizasyon		
Sağ kolon	69	29,2
Sol kolon	63	26,7
Patoloji		
Adenokarsinom	216	91,5
Musinöz adenokarsinom	15	6,4
Taşılyüzükhücreli karsinom	4	1,7
Tümör hücresi yok	1	0,4
Grade		
İyi diferansiye	158	66,9
Orta diferansiye	69	29,2
Kötü diferansiye	6	2,5
İndiferansiye	3	1,3
Primer tümör evresi(TNM)		
0	7	3
1	33	14
2	103	43,7
3	93	39,4

4	0	0
Nod Tutulumu		
Var	70	29,7
Yok	166	70,3
Lenfatik invazyon		
Var	65	27,5
Yok	171	72,5
Vasküler invazyon		
Var	15	6,4
Yok	221	93,6
Nöral invazyon		
Var	23	9,7
Yok	213	90,3
Lokal Nüks	12	5,1
Metastaz	35	14,8

Tablo- 7Hastalara ait demografik/klinikopatolojik özellikler ve sıklık oranları

b-) Tedavi Tercihleri ve Yan Etki Profilleri

Hastaların %74,6'sına (n=176) adjuvan tedavi verilirken; %25,4'üne (n=60) verilmedi. Tedavi verilmeyen 32 (%24,2) hasta kolon kanseri tanılıyken; 28 (%26,9) hasta rektum kanseri tanısına sahipti. Adjuvan tedavi alan grup (n=176) kendi içerisinde analiz edildiğinde 100 hastanın(%56,8) kolon kanseri ve 76 hastanın(%43,2) rektum kanseri olduğu görüldü.

Tedavi alan hastaların %33,9'una (n=80) tek ajan, %40,7'sine (n=96) kombine tedavi verildi. Tümör yeri (kolon veya rektum) ile adjuvan tedavi grupları arasında (tek ajan tedavi, kombine tedavi ve tedavi almayan hastalar) istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p=0,225$). (Tablo-8).

	Tek ajan tedavi alan	Kombine tedavi alan	Tedavi almayan	p
Kolon kanseri	40(%30,3)	60(%45,5)	32(%24,2)	0,225
Rektum kanseri	40(%38,5)	36(%34,6)	28(%26,9)	
Total	80(%33,9)	96(%40,7)	60(%25,4)	

Tablo-8Tümör yeri ile tedavi grupları arasındaki ilişki

En sık verilen adjuvan tedavi rejimleri sırasıyla; %27,5(65) FOLFOX, %16,9(40) Kapesitabin, %16,1(38)5-FU, %11(26)XELOX'du. Daha az sıklıkla Raltitrekset+ Oksaliplatin kombinasyonu, tek ajan Raltitrekset, 5-FU+ irinotekan rejimleri verildi. (Tablo -9).

Ajanlar	Sıklık(n)	%
FOLFOX	65	27.5
XELOX	26	11.0
Kapesitabin	40	16.9
5-FU/LV	38	16.1
Raltitrekset+Okzaliplatin	3	1.3
Raltitrekset	2	0.8
5-FU+İrinotekan	1	0.4
FOLFOX + Bevasizumab	1	0.4
Adjuvan verilmeyen	60	25.4

Tablo-9 Verilen adjuvan tedavi rejimleri(sıklık sırasına göre)

Adjuvan tedavi alan 176 hastanın genel yaş ortalaması 72,77(minimum 66-maksimum 87) iken; bu rakam kombine tedavi alanlarda 72,1, tek ajan tedavi alanlarda 73,6 saptandı. Tedavi grupları arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,144$). (Tablo-10)

		N	Ort.	Std	Ort için 95% CI değeri		Min.	Max.
					Alt sınır	Üst sınır		
YAŞ	FOLFOX	67	72.60	5.297	71.30	73.89	66	85
	XELOX	29	71.27	4.368	69.61	72.93	66	81
	Kapesitabin	40	74.19	5.117	72.55	75.82	66	85
	5-FU	40	72.75	5.602	70.95	74.54	66	87
	Total	176	72.77	5.226	72.00	73.55	66	87

Tablo-10 Tedavi rejimleri ile yaş arasındaki ilişki

Adjuvan tedavi alan hastaların 103'ü (%58,5) erkek, 73'ü (%41,5) kadındı. Erkek hastaların 56'sına (%54,4) kombine tedavi verilirken; 47'sine (%45,6) tek ajan tedavi verildi. Kadın hastaların ise; 42'sine (%57,5) kombine tedavi verilirken, 31'ine (%42,5) tek ajan tedavi verildi. Kombine ya da tek ajan tedavi alanlar arasında kadın/erkek cinsiyet farkı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,677$). (Tablo-11)

Karakteristik	Tek ajan	Kombine	Total	<i>p</i>
Cinsiyet	%(n)	%(n)	%(n)	0,677
Kadın	%42,5(n=31)	%57,5(n=42)	%100(n=73)	
Erkek	%45,6(n=47)	%54,4(n=56)	%100(n=103)	

Tablo -11 Adjuvan tedavi ve cinsiyet arasındaki ilişki

Adjuvan tedavi alan hastaların 92'si Evre 2C ve altındaki evreler iken; 84'ü Evre 3A ve üstündeki evrelerdi. Evre 3A-Evre 3C arasındaki hastalarda adjuvan tedavi olarak kombine rejimler tercih edilirken; Evre 0- Evre 2C arasındaki hastalarda tek ajan ile tedavinin tercih edildiği görüldü ($p<0,001$). (Tablo-12)

Karakteristik	Tek ajan	Kombine	Total	<i>p</i>
Evre	%(n)	%(n)	%(n)	<0,001
0-2C	%72,8(n=67)	%27,2(n=25)	%100(n=92)	
3A-3C	%13,1(n=11)	%86,9(n=73)	%100(n=84)	

Tablo-12 Adjuvan tedavi ve Evre arasındaki ilişki

Hastaların komorbiditeleri Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)’ne göre ≤ 6 puan ve >6 puan olmak üzere iki grup şeklinde sınıflandırıldı. 176 hastanın 94’ü (%53,4) CCI ≤ 6 puan olan gruba; 82(%46,6) hasta CCI >6 puan olan gruba dahil oldu. Her iki grup arasında kombine tedavi yada tek ajan tedavi alma açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,419$). (Tablo- 13)

Karakteristik	Tek ajan	Kombine	Total	p
CCI skoru	%(n)	%(n)	%(n)	0,419
≤ 6 puan	%41,5(n=39)	%58,5(n=55)	%100(94)	
>6 puan	%47,6(n=39)	%52,4(n=43)	%100(82)	

Tablo-13 Adjuvan tedavi ve CCI arasındaki ilişki

Hastalarda gözlenen ve doz redüksiyonlarında belirleyici olan başlıca komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre; %22 Konjestif kalp yetmezliği (KKY), %19,9 Koroner arter hastalığı (KAH), %16,9 komplikasyonsuz Diyabetes mellitus(DM) ve %18,2 böbrek yetmezliği idi. Komorbid hastalıklar ile adjuvan tedavi seçimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tüm hastalarda görülen komorbiditeler, tedavi gruplarına göre oranları ve p değerleri **Tablo-14**’de listelendi.

Komorbidite		Tek ajan %(n)	Kombine %(n)	Verilmeyen %(n)	p
Koroner Arter Hastalığı	Yok	%34,9 (66)	%41,8 (79)	%23,3 (44)	0,317
	Var	%29,8 (14)	%36,2(17)	%34 (16)	
Kalp Yetmezliği	Yok	%35,9 (66)	%40,2 (74)	%23,9 (44)	0,417
	Var	%26,9 (14)	%42,3 (22)	%30,8 (16)	
Periferik Arter Hastalığı	Yok	%32,9 (72)	%42,5 (93)	%24,7 (54)	0,134
	Var	%47,1 (8)	%17,6 (3)	%35,3 (6)	
Serebrovasküler Hastalık	Yok	%34,8 (79)	%40,1 (91)	%25,1 (57)	0,337
	Var	%11,1 (1)	%55,6 (5)	%33,3 (3)	
Demans	Yok	%35,3 (76)	%40,5 (87)	%24,2 (52)	0,225

	Var	%19 (4)	%42,9 (9)	%38,1 (8)	
KOAH	Yok	%34,9 (76)	%41,3 (90)	%23,9 (52)	0,148
	Var	%22,2 (4)	%33,3 (6)	%44,4 (8)	
Peptik Ülser	Yok	%32,9 (69)	%40,5 (85)	%26,7 (56)	0,409
	Var	%42,3 (11)	%42,3 (11)	%15,4 (4)	
Komplikasyonlu Diyabet	Yok	%36,2 (71)	%40,8 (80)	%23 (45)	0,100
	Var	%22,5 (9)	%40 (16)	%37,5 (15)	
Komplikasyonsuz Diyabet	Yok	%34,4 (77)	%40,6 (91)	%25 (56)	0,737
	Var	%25 (3)	%41,7 (5)	%33,3 (4)	
Böbrek Yetmezliği	Yok	%34,7 (67)	%40,4 (78)	%24,9 (48)	0,838
	Var	%30,2 (13)	%41,9 (18)	%27,9 (12)	

Tablo- 14 Tedavi grupları ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişki

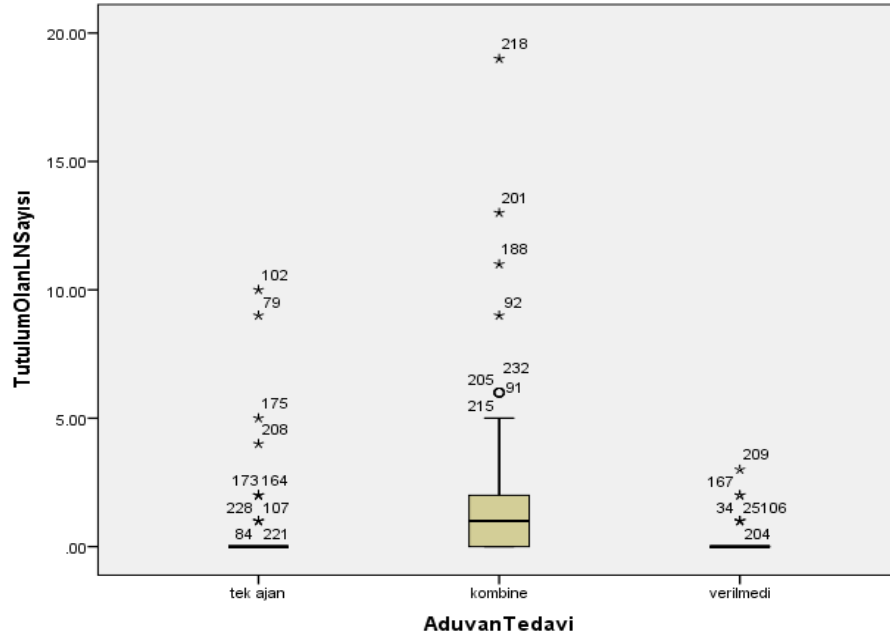
Nod pozitifliği bulunan 70 hastanın 54'üne(%77,1) kombine adjuvan tedavi verilirken, 9'una(%12,9) tek ajan tedavi verildi, 7 hastaya ise adjuvan tedavi verilmedi. Adjuvan tedavi alan hastalar ile nod pozitif hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlendi($p<0,001$). (Tablo-15, Şekil-6)

Nod durumu	Tek ajan%(n)	Kombine%(n)	Verilmeyen%(n)	p
Nod pozitif	% 12,9 (9)	%77,1 (54)	%10 (7)	<0,001
Nod negatif	%42,8 (71)	%25,3 (42)	%31,9 (53)	
Total	%33,9 (80)	%40,7 (96)	%25,4 (60)	

Tablo-15 Tedavi grupları ile lenf nodu varlığı arasındaki ilişki

Hastalar lenfatik invazyon(Lİ)varlığı açısından değerlendirildiğinde 65 hastada Lİ gözlemlendi. Bu hastaların 36'sına(%55,4) kombine tedavi, 21'ine(%32,3) tek ajan tedavi verilirken; 8 (%12,3) hastaya tedavi verilmediği görüldü. Adjuvan tedavi alan hasta grubu ile Lİ varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu($p=0.004$). Vasküler

invazyon ve nöral invazyon varlığı ile adjuvan tedavi alıp almama durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo-16)



Şekil-6 Lenf nodu tutulumu ile adjuvan tedavi arasındaki ilişki

	Tek ajan % (n)	Kombine % (n)	Almayan % (n)	p
Lenfatik invazyon				
Yok	%34,5 (59)	%35,1(60)	%30,4 (52)	0,004
Var	%32,3 (21)	%55,4(36)	%12,3 (8)	
Vasküler invazyon				
Yok	%33,5 (74)	%40,3(89)	%26,2 (58)	0,538
Var	%40 (6)	%46,7(7)	%13,3 (2)	
Nöral invazyon				
Yok	%33,8 (72)	%39,4(84)	%26,8 (57)	0,306
Var	%34,8 (8)	%52,2(12)	%13 (3)	

Tablo-16 Tedavi grupları ile patolojik invazyonlar arasındaki ilişki

Verilen tedavi ajanlarına göre izlemde görülen toksisite profillerine bakıldığında; adjuvan tedavi verilen 176 hastanın 65'inde(%36,9) hematolojik toksisite, 105'inde(%59,7) hematolojik olmayan toksisite izlendi.

Hematolojik toksisiteler arasında en sık görüleni lökopeni(%26,2) olup; bunu anemi(%24,5) ve trombositopeni(%22,2) takip etti. 6 hastada (%3,4) nötropenik ateş gelişti. Bu altı hastanın dördü FOLFOX tedavisi alırken, biri XELOX, diğeri de tek ajan Kapesitabin tedavisi aldı ve CCI'leri 7-12 arasında hesaplandı. FOLFOX protokolü ile nötropenik ateş gelişen sadece bir hastada sitopeni nedeniyle %25 doz redüksiyonu yapıldığı tespit edildi.

Adjuvan tedavi protokolleri ile hematolojik toksisiteler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FOLFOX rejimi ile hematolojik toksisiteler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). (Tablo-17)

Toksisteler	5-FU/LV	FOLFOX	Kapesitabin	XELOX	<i>p</i>
Hematolojik	%6,2 (n=4)	%56,9 (n=37)	%20 (n=13)	%16,9 (n=11)	$p<0,001$
Lökopeni	%4,3 (n=2)	%67,4 (n=31)	%10,9 (n=5)	%17,4 (n=8)	$p<0,001$
Anemi	%7 (n=3)	%46,5 (n=20)	%27,9 (n=12)	%18,6 (n=8)	$p<0,044$
Trombositopeni	%5,1 (n=2)	%66,7 (n=26)	%10,3 (n=4)	%17,9 (n=7)	$p<0,001$
Febril nötropeni	%0	%66,7 (n=4)	%16,7 (n=1)	%16,7 (n=1)	

Tablo-17 Adjuvan rejimler ile hematolojik toksisiteler arasındaki ilişki

Hastalarda en sık görülen hematolojik olmayan toksisiteler;%50 (n=88) oranla halsizlik olurken; hastaların %30'unda (n=53) kusma, %27,9'unda(n=49) el-ayak sendromu, %25'inde(n=44) diyare, %25'inde(n=44) kilo kaybı, %4'ünde(n=7) mukozit

saptandı. Hematolojik olmayan yan etkiler en sık FOLFOX ve tek ajan Kapesitabin rejimlerinde izlenirken, en az olarak tek ajan 5-FU rejiminde izlendi ($p=0,002$). Hematolojik olmayan yan etkilerden diyare, el-ayak sendromu ve halsizlik yakınmaları ile Kapesitabin tedavisi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). Diğer yan etkiler değerlendirildiğinde rejimler ile aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo-18)

Toksisiteler	5-FU/LV	FOLFOX	Kapesitabin	XELOX	<i>p</i>
Nonhematolojik	%16,2 (n=17)	%34,3 (n=36)	%31,4 (n=33)	%18,1 (n=19)	$p<0,002$
Diyare	%11,4 (n=5)	%15,9 (n=7)	%43,2 (n=19)	%29,5 (n=13)	$p<0,001$
El-ayak send.	%6,1 (n=3)	%32,7 (n=16)	%36,7 (n=18)	%24,5 (n=12)	$p<0,001$
Bulantı/kusma	%22,6 (n=12)	%28,3 (n=15)	%35,8 (n=19)	%13,2 (n=7)	$p<0,043$
Mukozit/stomatit	%28,6 (n=2)	%14,3 (n=1)	%57,1 (n=4)	%0	
Halsizlik	%15,9 (n=14)	%31,8 (n=28)	%31,8 (n=28)	%20,5 (n=18)	$p<0,001$
Kilo kaybı	%18,2 (n=8)	%34,1 (n=15)	%29,5 (n=13)	%18,2 (n=8)	$p<0,556$

Tablo-18Adjuvan rejimler ile hematolojik olmayan toksisiteler arasındaki ilişki

Adjuvan tedavi verilmeyen 60 hastanın dokuzu Evre 3A ve üzeri olup; geri kalanı Evre 2C ve altındaki evrelerdeydi. Evre 2C ve altındaki hasta sayısı 51 olup, bu hastalar risk faktörleri açısından düşük risk grubunda değerlendirildiğinden adjuvan kemoterapi verilmedi.Evre 3A ve üzerindeki dokuz hastaya eşlik eden çoklu komorbiditeleri (CCI skoru 7-12) , ileri yaşta olmaları ve ilaç toksisiteleri açısından yüksek riskli olmaları nedeniyle adjuvan tedavi verilmedi. Bu hastalar arasında nod pozitifliği olanlar olmasına rağmen kar-zarar ilişkisi dikkate alınarak tedavi planlanmadı ve izleme alındı.

c-) İzlemede Nüks ve Metastaz Durumu

İzlemede 236 hastanın 12'sinde (%5,1) lokal nüks geliştiği gözlenirken bu hastaların 8'i kolon, 4'ü rektum kanseri tanılarına sahipti; lokal nüks gelişimi ile tümör yerleşim yeri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0,442$). 16'sı kolon kanseri ve 19'u rektum kanseri olmak üzere 35 (%14,8) hastada metastaz($p=0,187$) geliştiği gözlemlendi. Sonuç olarak hem lokal nüks hem de metastaz gelişimi ile tümör yerleşim yeri(kolon/rektum) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. (Tablo-19)

Tümör yeri	Nüks var% (n)	Nüks yok%(n)	Met var% (n)	Met yok% (n)
Kolon	%6,1 (8)	%93,9 (124)	% 12,1 (16)	% 87,9 (116)
Rektum	% 3,8 (4)	% 96,2 (100)	% 18,3 (19)	% 81,7 (85)
Total	% 5,1 (12)	% 94,9 (224)	%14,8 (35)	% 85,2 (201)
<i>p değeri</i>	0,442		0,187	

Tablo-19 Tümör yerleşim yerine göre lokal nüks ve metastaz durumları

Nüks gözlenen hastalarda kadın/erkek cinsiyet oranları birbirine çok yakın (%5- %5,2)olup anlamlı bir fark yoktu ($p=1,000$). (Tablo-20)

Cinsiyet	Nüks yok % (n)	Nüks var % (n)	<i>p</i>
Erkek	% 95 (133)	% 5 (7)	1,000
Kadın	% 94,8 (91)	% 5,2 (5)	
Total	% 94,9 (224)	% 5,1 (12)	

Tablo-20 Cinsiyet ve nüks arasındaki ilişki (*fisher's exact test*)

İzlemede metastaz gelişen olgular kendi içinde analiz edildiğinde; toplam 35 hastada (%14,8) metastaz geliştiği görüldü. Bu hastaların 20'si erkek(%14,3) ve 15'i kadındı(%15,6). Metastaz gelişimi açısından kadın/erkek cinsiyetleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,776$). (Tablo-21)

Cinsiyet	Metastazyok % (n)	Metastazvar %(n)	p
Erkek	% 85,7 (120)	% 14,3 (20)	0,776
Kadın	% 84,4 (81)	% 15,6 (15)	
Total	% 85,2 (201)	% 14,8 (35)	

Tablo-21 Cinsiyet ve metastaz arasındaki ilişki

Nod pozitifliği ile lokal nüks veya metastaz gelişim durumu karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.(Tablo-22)

Nod durumu	Nüks- %(n)	Nüks+ %(n)	Met- %(n)	Met+ %(n)
Nod pozitif	% 94,6 (157)	% 5,4 (9)	% 86,7 (144)	% 13,3 (22)
Nod negatif	% 95,7 (67)	% 4,3 (3)	% 81,4 (57)	% 18,6 (13)
Total	%94,9 (224)	% 5,1 (12)	% 85,2 (201)	% 14,8 (35)
p	Fisher's exact test p:1,000		Ki kare p:0,294	

Tablo-22 Nod tutulumu ile nüks/metastaz arasındaki ilişki

d-) Son Durum

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde 55 hastanın(%23,3) ex olduğu ve 181 hastanın (%76,7) hayatta olduğu tespit edildi. Ex olan hastaların %24,3'ü (n=34) erkek; %21,9'u (n=21) kadındı. Ölen veya halen hayatta olan hastalar cinsiyetlerine göre analiz edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi(p=0,667). (Tablo-23)

Cinsiyet	Yaşıyor %(n)	Ex %(n)	Total %(n)	p
Erkek	75,7 (106)	24,3 (34)	100 (140)	0,667
Kadın	78,1 (75)	21,9 (21)	100 (96)	
Total	76,7 (181)	23,3 (55)	100 (236)	

Tablo-23 Cinsiyet ve son durum arasındaki ilişki

Ex olan hastaların % 19,7'si (26) kolon kanseri ve % 27,9'u (29) rektum kanseri tanılarına sahipti. Halen hayatta olan hastalar ve ex olan hastalar tümör yerleşim yerine

göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,140$). (Tablo-24)

Tümör yeri	Yaşıyor %(n)	Ex %(n)	Total %(n)	<i>p</i>
Kolon	% 80,3 (106)	% 19,7 (26)	100 (132)	0,140
Rektum	% 72,1 (75)	% 27,9 (29)	100 (104)	
Total	% 76,7 (181)	% 23,3 (55)	100 (236)	

Tablo-24 Tümör yerleşim yeri ve son durum arasındaki ilişki

e-) Sağkalım Verileri

Hastaların median sağkalım süresi $46 \pm 26,2$ ay (%95 CI 73,56-83,06) olup minimum 1 ay maksimum 99 ay olarak hesaplandı.

Tedavi gruplarına göre hastaların GSK süreleri analiz edildiğinde; tek ajan tedavi alan hastalarda $84,3 \pm 3,5$ ay (%95CI 77,4-91,3), kombine tedavi alan hastalarda $77,9 \pm 3,2$ ay (%95CI 71,5-84,4) ve tedavi verilmeyen hasta grubunda $66,9 \pm 6$ ay (%95CI 55-78,7) olarak bulundu($p=0,014$). (Tablo-25, Şekil-7)

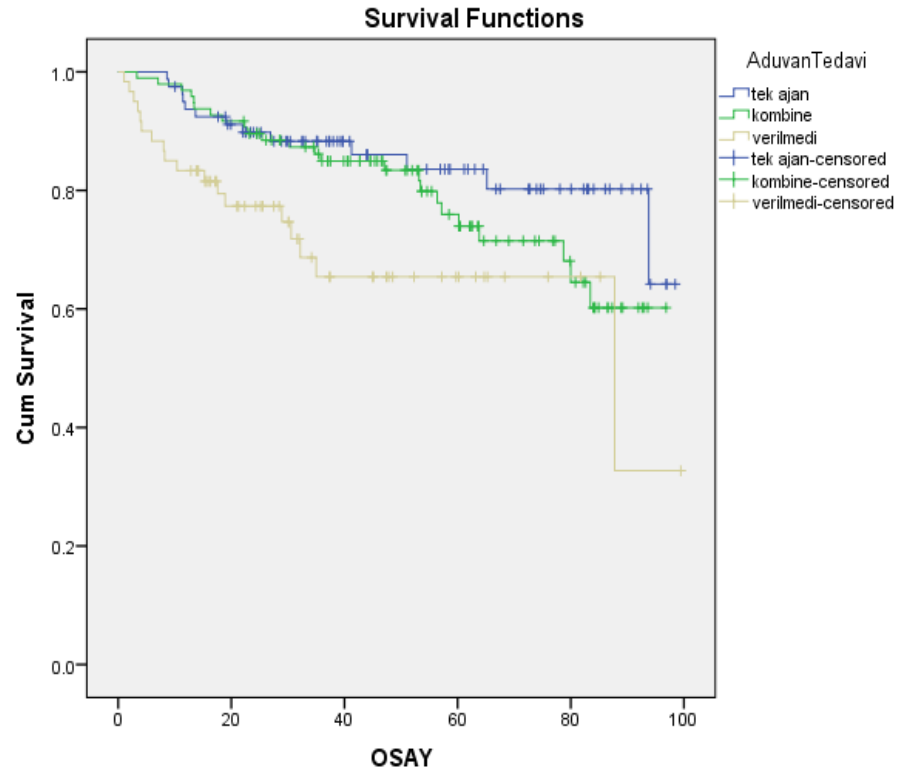
	GSK(ay)	GSK %95 CI sınırlar		<i>p</i>
Adjuvan tedavi	Ort.	altsınır	üst sınır	0,014
Tek ajan	$84,3 \pm 3,5$	77.46	91.32	
Kombine	$77,9 \pm 3,2$	71.58	84.40	
Verilmeyen	$66,9 \pm 6$	55.03	78.77	
Overall	$78,3 \pm 2,4$	73.56	83.06	

Tablo- 25 Tedavi gruplarına göre GSK süreleri (Log Rank(Mantel-Cox))

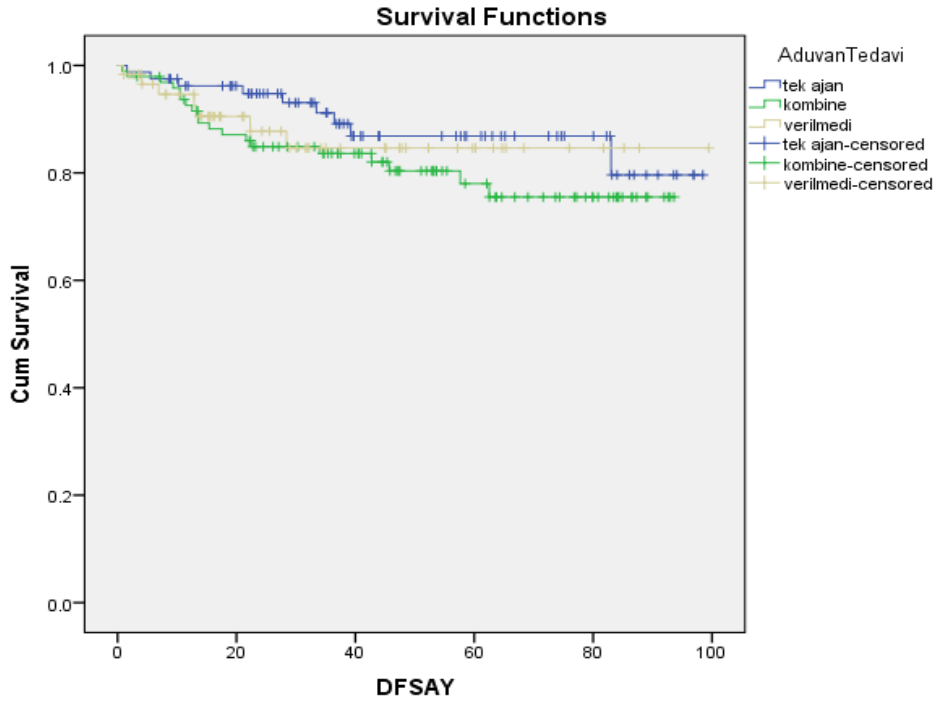
Çalışmaya dahil edilen hastaların HSK süresi $84,84 \pm 2,2$ ay (%95 CI 80,42-89,26) olarak saptandı. Alt gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde HSK süreleri; tek ajan tedavi alan hastalarda $87,67 \pm 3,3$ ay (%95CI 81,13-94,22), kombine tedavi alan hastalarda $77,31 \pm 3,3$ ay (%95CI 70,78-83,85) ve adjuvan tedavi verilmeyen hastalarda $86,40 \pm 4,6$ ay (%95CI 77,42-95,45) olarak izlendi. ($p=0,412$). (Tablo-26, Şekil-8)

	HSK(ay)	HSK %95 CI sınırlar		p
Adjuvan tedavi	Ort.	altsınır	üst sınır	0,412
Tek ajan	87.6±3,3	81.131	94.222	
Kombine	77.3±3,3	70.785	83.852	
Verilmeyen	86.4±4,6	77.421	95.454	
Overall	84,8±2,2	80.427	89.265	

Tablo-26 Tedavi gruplarına göre HSK süreleri(Log Rank(Mantel-Cox))



Şekil-7 Tedavi gruplarına göre GSK süreleri eğrisi



Şekil-8 Tedavi gruplarına göre HSK süresi eğrisi

Adjuvan tedavi durumuna göre GSK ve HSKanalizleri yapıldığında tek ajan tedavi alan, kombine tedavi alan ve tedavi almayan hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,014/p=0,412$).

Adjuvan tedavi alan 176 hastanın 103'ü erkek, 73'ü kadındı. Erkeklerin ortalama GSK süresi 81,1 ay(%95CI alt-üst sınır 72,6-87,3) iken; kadınlarda bu süre 80,1 ay (%95CI alt-üst sınır 74,7-87,4) bulundu.İstatistiksel anlamda kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,953$).

Hastaların 92'si Evre 2C ve altındaki evrelerde olup, 84'ü Evre 3A ve üzerindeki evrelerdeydi. Evre 2C ve altındaki grupta ortalama sağkalım 80,9 ay (%95CI alt-üst sınır 74,1-87,6) iken; Evre 3A ve üzerindeki grupta ortalama sağkalım süresi 78,3 (%95CI alt-üst sınır 71,9-84,6) bulundu ve yine evre ile sağkalım süresi arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı($p=0,958$).

Charlson Komorbidite İndeksi'ne göre iki alt gruba ayrılan hastaların, bu gruplamaya göre analizleri yapıldığında , adjuvan tedavi alan ve CCI skoru ≤ 6 olan grup ile CCI skoru >6 olan grup arasında sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı($p=0,215$).

Adjuvan tedavide kullanılan kemoterapi ajanları ve sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında kemoterapotikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı sağ kalım farkı olmadığı gözlemlendi ($p=0,580$). Hastaların tek ajan ya da kombine tedavi almasına göre analiz yapıldığında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı görülmedi ($p=0,233$). (Tablo-27)

Karakteristikler	N	GSK		p
		Ort.	%95CI alt-üst sınır	
Cinsiyet				
Kadın	73	80,1	74,7-87,4	0,953
Erkek	103	81,1	72,6 -87,3	
Evre				
0-2C	92	80,9	74,1-87,6	0,958
3A-3C	84	78,3	71,9-84,6	
CCI skoru				
≤6 puan	94	83,8	77,6-90,1	0,215
>6 puan	82	76,8	69,5-84,1	
Adjuvan tedavi				
FOLFOX	67	77,9	70,7-85,1	0,580
XELOX	29	79,4	68-90,7	
Kapesitabin	40	60,3	54,4-66,2	
5-FU	40	85,6	77,4-93,9	
Tek ajan alanlar	80	84,3	77,4-91,3	0,233
Kombine alanlar	96	77,9	71,5-84,4	

Tablo - 27 Adjuvan tedavi alan hastalarda GSK süreleri için alt grup analizleri (Log Rank(Mantel-Cox))

5-TARTIŞMA

Günümüzde tarama yöntemleri ve koruyucu stratejilere rağmen kolorektal kanser, erkek ve kadınlarda en sık görülen üçüncü kanser olup, kanserden ölüm nedeninin üçüncü sebebinin oluşturmaktadır. KRK tanılı hastaların önemli bir kısmını ileri yaştaki hastalar oluşturmaktadır; öyle ki 2030’da Amerika’da kanser tanısı konan hastaların %70’den fazlasının 65 yaş ve üstü kişileri etkileyeceği tahmin edilmektedir (51).

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu, tanı anında 65 yaş ve üzeri hastalardan oluşmuş olup; metastatik hastalığı olmayan hastaları kapsamaktadır. Yaş kriterini karşılamayan, tanı anında uzak metastazı olan, Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne az sayıda girişi olup takip verileri yetersiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Literatürde sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır. Tanı anında hastaların %70'i 65 yaş ve üzeri, %40'dan fazlası ise 75 yaş ve üzeridir. (59,60). Bizim çalışmamızda; değerlendirmeye alınan 236 hastanın genel yaş ortalaması 73,56 (66-91) olarak bulunmuştur. Tedavi grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde; tek ajan tedavi alan grupta 73,4 (66-87), kombine tedavi alan grupta 72,2 (66-85) ve tedavi almayan grupta 75,8 (66-91) bulunmuştur. Almanya'da 2001-2010 yılları arasında tanı alan geriatric yaştaki hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (61).

Kolorektal kanserlerin sıklıkla sol taraf yerleşimli (sol kolon, rektum ve sigmoid) olarak görüldüğü literatürde farklı çalışmalar ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilmiştir (62, 63). Bizim çalışmamızda olguların %29,2 (n=69)'si sağ kolon yerleşimli, %70,8 (n=167)'i sol kolon yerleşimli bulunmuş olup; tümör lokalizasyonlarının oranları literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

Kolorektal karsinomlarda bazı patolojik özelliklerin prognostik yansımaları olduğu bilinmektedir. Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon ve tümörün differansiyasyon derecesi yalnızca histopatolojik olarak belirlenebilen ve prognoza etkili olabilecek parametreler arasında yer almaktadır. Kolorektal kanserin histolojik profilleri genel olarak adenokarsinom morfolojisi sergilemekle birlikte, her tümöre ait farklı histopatolojik özelliklerin varlığı da dikkate değer niteliktedir. Bu farklı histopatolojik özelliklerin aynı evredeki hastalarda GSK ve HSK sürelerini belirleyici olduğu düşünülmektedir (64). Çalışmamızda da 216 hastada (%91,5) histopatolojik alt tip olarak adenokarsinom saptanmış olup en sık görülen histolojik profil olarak bulunmuştur, bulgular literatür ile uyumludur(64).

Bölgesel lenf nodu pozitifliği, adjuvan tedavi gereksinimini belirleyen en önemli prognostik göstergelerdendir. Nodal tutulum, uzak metastazın önlenmesi açısından da adjuvan kemoterapi endikasyonu oluşturan bir durumdur (65). Yapılan çalışmalarda kolorektal karsinomlardaki bölgesel lenf nodlarının tutulumunun, lenfovasküler ve

perinöral invazyonun prognoz ve adjuvan tedavi planı ile anlamlı ilişki gösteren histopatolojik faktörlerden olduğu sonucuna varılmıştır(66).Prognostik önemi göz önüne alındığında lenfovasküler invazyon, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu (ESMO) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından yüksek riskli Evre 2 kolon kanseri tanımına dahil edilen klinikopatolojik faktörlerden biridir (67,68). Özellikle lenf nodu pozitif KRK hastalarında adjuvan kemoterapi uygulaması, tek başına cerrahiye kıyasla GSK oranında %26'lık bir iyileşmeye neden olmaktadır (76). Bizim çalışmamızda, toplam 70 hastada (%29,7) lenf nodu pozitifliği saptanmış olup; bu hastaların 54'üne (%77,1) kombine adjuvan tedavi, dokuzuna (%12,9) tek ajan tedavi verilmiştir, yedi hastaya ise adjuvan tedavi verilmemiştir. Çalışmamızda lenf nodu pozitifliği ile adjuvan tedavi alma durumu karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu şekilde istatistiksel anlamlılık elde edilmiştir.

Evre 3 kolon kanserinde adjuvan kemoterapi uygulaması yaştan bağımsız olarak standart tedavide olmasına rağmen, adjuvan kemoterapi kullanım oranı yaşla birlikte hızla azalmaktadır (69, 70).Geriatric hastalar çoğunlukla klinik çalışmalardan dışlanmaktadırlar (71,72,73). Eşlik eden yüksek komorbid hastalık oranları dışında ileri yaş KRK'li hastalarda adjuvan kemoterapi ile ilişkili veri yetersizliği ve net bir kılavuz olmaması da buna neden olmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar (n=236) değerlendirildiğinde; 176 hastaya (%74,6) adjuvan tedavi verilirken; 60 hastaya (%25,4) verilmediği görülmüştür. Adjuvan tedavi verilmeyen 60 hastanın dokuzu Evre 3A ve üstündeki evrelerde olup ; geri kalan 51 hasta Evre 2C ve altındaki evrelerdeydi. Evre 3A ve üstündeki evrelerde olan dokuz hastaya eşlik eden çoklu komorbid hastalıkları (CCI skoru 7-12), ileri yaşta olmaları ve ilaç toksisitesi açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmeleri nedeniyle adjuvan tedavi verilmemiştir. Adjuvan tedavi verilmeyen hasta grubunda en sık gördüğümüz ve tedavisiz izlem kararımızda etkili olan başlıca komorbid hastalıklar; Diyabetes Mellitus (19 hasta), Koroner Arter Hastalığı (16 hasta), Konjestif Kalp Yetmezliği (16 hasta), Böbrek Yetmezliği (12 hasta) olarak sıralandı. Adjuvan tedaviden kaçınma gerekçelerimiz, literatürde belirtilen nedenlerle örtüşmektedir (8,10,12,15).

Evre 3 kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin GSK ve HSK süreleri üzerine faydasını gösteren birçok büyük randomize klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları doğrultusunda 1990'dan beri Evre 3 hastalarda adjuvan kemoterapi temel tedavi

standardı olarak kabul edilmiştir. Evre 3 hastalıkta, adjuvan kemoterapinin amacı, kür oranını arttırmak ve hastalığın tekrarlama olasılığını azaltmak için mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmaktır. Evre 3 kolon kanserinde, adjuvan kemoterapinin cerrahi rezeksiyona eklenmesi, hastalık rekürrensinde yaklaşık %30 oranında azalma ve mortalitede de % 22 ile % 32 arasındaki oranlarda azalma sağlamıştır. Güncel bilgi olarak; rezeke edilen Evre 3 kolon kanseri hastalarında adjuvan tedavi önerileri, FOLFOX veya XELOX gibi 3-6 ay süre ile oksaliptatin içeren rejimleri içerir. Belirgin komorbid hastalıkları olan hastalar, altta yatan periferik nöropatisi olan hastalar ve 70 yaşından büyük geriatric hastalar için, 6 aylık infüzyonel 5-FU/LV veya oral kapesitabin tedavisi düşünülebileceği önerilmektedir(80). Çalışmamızda da en sık tercih edilen ilk iki adjuvan tedavi rejimleri sırasıyla; %27,5 (n=65) oranla FOLFOX ve %16,9 (n=40) oranla Kapesitabin olarak bulunmuş olup kliniğimizin adjuvan ajan seçimi, literatür ile paralellik göstermektedir.

Adjuvan kemoterapinin Evre 3 kolon kanserinde etkinliğinin gösterildiği ilk çalışma US Intergroup Trial INT-0035 çalışmasıdır (88). Bu çalışmada, 1 yıl süreyle 5-FU/levamizol alan hastalar ile tek levamizol alan ve tedavisiz izlenen hastalar karşılaştırılmıştır. Ortalama 7 yıllık takip süresinde, kemoterapi alan hastalarda anlamlı olarak rekürrens oranında %40 ve ölüm oranında %33'lük bir azalma saptanmıştır. Evre 2 hastalarda ise bu başarı elde edilememiştir. Daha sonraki çalışmalarda levamizol ve lökoverin(LV), 5-FU ile kullanılmış ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. NSABP-C04 çalışmasında, Evre 2 ve 3 hastalarda 5-FU/LV, 5-FU/Levamizol veya 5-FU/LV/Levamizol kombinasyonunun sonuçları karşılaştırılmış ve HSK süresinin, 5-FU/LV tedavisinde, levamizol/5-FU kombinasyonuna göre daha iyi olduğu, üçlü kombinasyondan ise farksız olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında, adjuvan tedavide 5-FU/LV standart tedavi olarak önerilmiştir(89). Geriatric hasta popülasyonunda 5-FU/LV adjuvan kemoterapisinin HSK ve GSK üzerine etkilerinin, daha genç yaştaki hastalarla benzer şekilde olduğu bilinmektedir (47). Rezeke edilen kolon kanseri olan 3351 hastanın havuz analizinde, hem genel sağ kalımda hem de adjuvan kemoterapiden tümör nüksüne kadar geçen sürede, tüm yaş gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (48).

2004'te yapılan "Multicenter International Study of Oxaliptatin/5-FU/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)" çalışmasında, opere Evre 2 ve Evre 3 kolon kanseri tanılı 2246 hasta değerlendirilmiş olup; Evre 3

hastalarda, 5 yıllık HSK oranları FOLFOX kolunda %66, 5-FU/LV kolunda ise %59 (HR 0,78; p: 0,005) olarak saptanmıştır. GSK'da da anlamlı bir başarı elde edilmiştir(FOLFOX alan kolda %73, 5-FU/LV alan kolda %69 (HR 0,80 p=0,023))(44,90).Oksaliplatin kombinasyonunun değerlendirildiği diğer bir çalışma olan NSABP C-07 çalışmasında ise, Evre 2 ve 3 kolon kanser tanılı 2407 hasta, bolus 5-FU/LV veya haftalık bolus 5-FU/LV rejimine Oksaliplatin (FLOX) eklenerek tedavi edilmiştir. 3 yıllık HSK oranı FLOX kolunda %77, 5-FU/LV kolunda ise %72 olarak bulunmuş ve %21 risk azalması saptanmıştır (HR: 0,79, p<0,004) (91). Ayrıca bu çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalarda 5-FU/LV tedavisine Oksaliplatin eklenmesinin HSK ve GSK açısından anlamlı bir katkı sağlamadığı saptanmıştır (91). Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda 5-FU ve Oksaliplatin kombinasyonunun (FOLFOX), uzun dönem sağ kalım oranını net bir şekilde iyileştirdiğini göstermiş olup, adjuvan tedavi standartını oluşturmuştur(45,73). MOSAİC çalışmasının 70-75 yaş arası hastalardaki etkinliğinin değerlendirildiği analizinde ise, bu gruptaki hastalarda oksaliplatin kombinasyonunun sağ kalım açısından bir katkı sağlamadığı görülmüştür (HR: 1,10; %95 CI, 0,73-1,65) (90). Bizim çalışmamızda da; oksaliplatinli veya oksaliplatinatsız rejimler arasında sağ kalım süreleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,580).

Yaptığımız analizlerde oksaliplatin içeren kombinasyon tedavileri ile tek ajan tedavileri karşılaştırdığımızda; GSK ve HSK açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir. Retrospektif bir analizde, Evre 3 kolon kanseri olan 75 yaş ve üstü hastalar için oksaliplatin içeren rejimler, oksaliplatin içermeyen rejimlere göre yalnızca küçük bir artışla sağkalım yararı göstermiştir (47). Oksaliplatin içeren adjuvan rejim çalışma verilerinin toplandığı bir analizde, 70 yaşın üzerindeki hastalarda 5-FU/LV'ye kıyasla HSK veya GSK açısından anlamlı bir yarar göstermemiştir (48).Bizim çalışmamızda nod pozitifliği olan, yüksek riskli Evre 3 hastalarda verilen tedavi ajanları kendi aralarında karşılaştırıldığında GSK ve HSK açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır, bu sonuç literatür bulguları ile uyumludur.

Günümüzde kolon kanserinin adjuvan tedavisinde oral fluoroprimidin olan Kapesitabin ile yapılan çalışmalar sonrasında, bu ilacın en az parenteral 5-FU kadar etkili olduğu gösterilmiştir(92). Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) çalışmasında, Evre 3 hastalar, 6 ay süreyle bolus FU/LV ya da oral kapesitabin ile tedavi edilmiş, 3 yıllık HSK %60,6'ya karşılık %64,2 olarak saptanmıştır(p= 0,05); sonuçta

Kapesitabinin en az bolus FU/LV kadar etkili olduğu bildirilmiştir (93). Bu nedenle Evre 3 kolon kanseri olan seşilmiş yaşlı hastalar, toksisitede önemli bir artış olmaksızın, genç hastalarla kıyaslandığında 5-FU/LV veya Kapesitabin ile adjuvan kemoterapiden aynı faydayı elde edebildiği kabul edilmiştir (53). Ancak yine de yaşlı hastalarda yaşla birlikte gelişen fizyolojik değişiklikler kemoterapi toksisitesinde etkili olmaktadır. Yaşla birlikte bağırsaktan emilim azalmakta, kemoterapötiklerin dağılımında, farmakokinetik ve farmakodinamiğinde değişikler olmakta, karaciğer metabolizması yavaşlamakta ve renal atılım azalmaktadır. Çalışmamızda 40 hastaya (%16,9) Kapesitabin tedavisi verilmiş olup ; yan etki olarak bu hastaların 19'unda (%43,2) diyare (12 hastada grade 1, 6 hastada grade 2, 1 hastada grade 1), 19'unda (%35,8) kusma ve 18'inde de (%36,7) el-ayak sendromu (9 hastada grade 1, 4 hastada grade 2, 5 hasta grade 3) izlenmiştir. Kapesitabin diğer rejimlerle kıyaslandığında; bahsi geçen yan etkiler ile Kapesitabin arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$).

Oksaliplatin tedavisini yan etki profilleri açısından değerlendirdiğimizde; teropatik kullanımını kısıtlayan sonuçlarla karşılaşmaktayız. Yan etkiler açısından başlıca hedef organlar hematopoetik sistem, gastrointestinal sistem ve periferik sinirlerdir. Oksaliplatin orta derecede miyelotoksiktir ve miyelotoksitenin şiddeti doz ile doğru orantılıdır. Grade 3 ve 4 nötropeni yaygındır, nötropenik ateş insidansı ise %4'lerdedir (95). Çalışmamızda FOLFOX tedavisi verilen 65 hastada (%27,5) FOLFOX rejimi ile hematolojik toksisiteler (miyelosupresyon) arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar bulunmuştur ($p<0,001$). Bu hastaların 31'inde (%67,4) lökopeni (30 hastada grade 1, 1 hastada grade 3); 26'sında (%66,7) trombositopeni (24 hastada grade 1, 1 hastada grade 2, 1 hastada grade 3), 20'sinde de (%46,5) anemi (19 hastada grade 1, 1 hastada grade 2) saptanmıştır. XELOX rejimi verilen 26 hastada (%11) ise tedavi ile hematolojik toksisiteler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yine olgularımızın 6 'sında nötropenik ateş izlenmiş olup; bu hastaların 5'inin oksaliplatinli rejim alması (4 hasta FOLFOX, 1 hasta XELOX) literatür ile uyumlu bulunmuştur (95,96).

Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerin sonuçları halen Evre 2 hastalıkta kemoterapinin etkinliğini net olarak gösterememiştir. Yüksek riskli Evre 2 hastalarda (eksize edilen lenf nodu sayısının <12 olması, kötü differansiye ve T4 tümör olması, lenfovasküler veya perinöral invazyon olması, bağırsak obstrüksiyonu ya da perforasyon

bulguları ile başvurması, yakın ya da pozitif cerrahi sınır olması) prognoz kötüdür ve günümüzde bu gruptaki hastalara adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. 2011 yılında yayınlanan ve SEER Medical verileri ile değerlendirilen 24,000 Evre 2 hastanın sonuçlarına göre, kemoterapi alan hastalarla almayan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (94). Tsung-Chih Tsai ve Ark. 2006-2013 yılları arasında 98 hasta ile yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (85). Bu çalışmada adjuvan tedavi alan ve almayan Evre 2 kolon kanserli hastalar analiz edilmiş olup; 5 yıllık GSK ve HSK açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.398/0.127$). Yine benzer şekilde Peng ve Ark. 2014'te yaptığı çalışmada adjuvan kemoterapi alan ve almayan Evre 2 kolorektal kanser tanılı hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (86,87). Oksaliplatin ile kombinasyon tedavilerinin değerlendirildiği MOSAİC ve NSABP C-07 çalışmalarında da Evre 2 hasta grubunda tedaviye oksaliplatin eklenmesinin GSK ve HSK açısından bir faydası olmadığı saptanmıştır (90,91). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %52,3'ü ($n=92$) Evre 2 hastalardan oluşmuştur. Bunların %27,2'ine ($n=25$) kombine tedavi verilirken; %72,8'ine ($n=67$) tek ajan tedavi verilmiştir. Her iki tedavi grubu arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olup literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Toplum yaşlandıkça, KRK'li hasta oranları artmakta ve farklı tipte komorbiditelerden etkilenmektedir (77,78). Hastaların eş zamanlı komorbid hastalıkları ve fizyolojik/fonksiyonel kırılganlığı, KRK hastalarında tedavi seçimini ve sonuçlarını etkilemekte olup, potansiyel olarak toksisite ve kısa yaşam beklentisi nedeniyle kemoterapiden kaçınılmasına neden olmaktadır (79,80,82). Ancak yapılan bir çalışmada, yaş ve komorbidite oranlarının CCI'ne göre hesaplanarak adjuvan tedavi kararı üzerine etkileri değerlendirilmiş olup; bunun sonucunda yaş ve CCI skoru ile oksaliplatin bazlı tedaviler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada CCI skorlarının dağılımının, oksaliplatin alan ve almayan hasta grupları arasında benzer olduğu gözlemlenmiştir (77). Çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbiditeleri de benzer şekilde CCI'ne göre kayıt edilerek skorları hesaplanmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde CCI skoru ile ilgili belli bir cut-off değerinin bulunmadığı ve hastalarımızda komorbidite sayısının ileri yaş nedeniyle fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda CCI skoru için 6 cut-off değeri olarak kabul edilmiş olup; hastalar CCI skoru 6 ve altı ile 6'nın üstü olmak üzere

iki gruba ayrılmıştır.Çalışmamızda adjuvan tedavi alan 176 hastanın 94'ünde CCI skoru ≤ 6 iken; 82 hastada >6 olarak hesaplanmıştır.CCI skoru ≤ 6 olan hasta grubunda GSK süresi 83,8 ay (%95CI 77,6-90,1) olup; CCI skoru > 6 olan hasta grubunda GSKsüresi 76,8 ay (%95CI 69,5-84,1) bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında CCI skorunun artmasının genel sağ kalım süresinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p=0,215$). Analizlerimiz sonucunda, klinik anlamda kullanışlı ve genel yararı iyi bilinen bu skorlamanın önceki bazı çalışmalarla paralellik gösterdiği saptanmıştır (77,79,81).

Kanserin evresi çoğu çalışmada en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Evre arttıkça sağ kalım kötüleşmektedir. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %90'ın üzerinde iken; ileri evrelerde %10'un altına düştüğü bilinmektedir (82, 83). Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alan Evre 0-2C hasta grubunda 92 hasta bulunurken; bu hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 80, 9 ay (%95CI 74,1-87,6)'dır. Evre 3A-3C hasta grubunda ise 84 hasta bulunurken; bu hastaların genel sağ kalım süreleri 78,3 ay(%95CI 71,9-84,6) olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup kıyaslandığında sağ kalım süreleri açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamış ($p=0,958$) olmakla birlikte bizim çalışmamızda da Evre 3A-3C grubunda olan hastaların sağ kalım süreleri kısalmıştır. Bu sonuca göre çalışmamız literatür bulguları ile benzerlik göstermiştir (82,83).

Çalışmamızda adjuvan tedavi durumuna göre alt grupların GSK analizi yapıldığında tek ajan tedavi alan grupta 84,2 ay (%95 CI 77,6-91,3), kombine tedavi alan grupta 77,9 ay(%95CI 71,5-84,4) ve tedavi verilmeyen grupta 66,9 ay (%95CI 55-78,7) bulunmuştur. HSK analizleri yapıldığında ise; tek ajan tedavi alan grupta ortalama 87,6 ay (%95 CI 81,1-94,2), kombine tedavi alan grupta 77,3 ay(%95CI 70,7-83,8) ve tedavi verilmeyen grupta 86,4 ay (%95CI 77,4-95,4) bulunmuştur. Analiz sonuçlarına baktığımızda tek ajan tedavi alan grup, kombine tedavi alan grup ve tedavi almayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,014/0,412$).Adjuvan tedavi alan hastalarda tedavi ajanları kendi aralarında karşılaştırıldığında da, ajanlar arasında hasta sağkalımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,580$). Çalışma sonuçlarımız geçmişte yapılan pek çok çalışma ile benzer sonuçlara sahip olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (47,48,53,85,86,87,93,94).

6- SONUÇ

Hipokrattan günümüze kadar gelen tıbbın en önemli ilkelerinden biri ‘‘Önce Zarar Verme’’ ilkesidir ve özellikle onkoloji pratiği bu ilkenin sürekli test edildiği bir alandır.

Geriatrik KRK tanılı hastalar oldukça heterojen bir gruptur. Yaşlı hasta popülasyonunda adjuvan kemoterapi planını belirlerken risk faktörleri, eşlik eden komorbid hastalıkları, yaşı ve ilaç toksisite riskleri gözetilerek karar verilmesi gerekmektedir.

Evre 2 KRK’de adjuvan kemoterapi ile ilgili kanıtlar, Evre 3 hastalıktaki kadar güçlü değildir. Dolayısıyla Evre 2 hastalıkta tedavi kişiselleştirilmelidir. Komorbid hastalıklar, tedaviden beklenen yarar, hastanın yaşı, beklenen yaşam süresi, yüksek risk faktörlerinin bulunup bulunmamasına ve hasta tercihine göre tedavi kararı verilmelidir. Bu grupta eğer kemoterapi uygulanacaksa oksaliplatinli rejimlerden ziyade 5-FU veya Kapesitabin gibi monoterapi tedavileri tercih edilmelidir.

Evre 3 hastalıkta ise; oksaliplatin alabilecek hastalar için FOLFOX veya XELOX rejimleri tercih edilmelidir. Alamayacak hastalarda 5-FU ya da Kapesitabin monoterapisi adjuvan tedavi seçeneği olabilir.

Çalışmamızda tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı GSK ve HSK farkı bulunmaması, hastaların risk faktörleri ve tedavi endikasyonu açısından doğru yönetilmesine bağlanmıştır.

Geriatrik hastaların tedavi planlanmasında bireye özgü, multidisipliner ve bütüncül yaklaşımlar önem kazanmaktadır. Yaşlarına uygun tedavinin bakım hedefleriyle örtüşmesini sağlamak, eşlik eden komorbiditelere ve hastalığa ait risk faktörlerine göre değişiklikler yapabilmek önemlidir.

Yaşlı hasta popülasyonunun dahil edildiği klinik araştırma sayısı karar verme sürecinde yetersiz kalmaktadır. İleride bu alanda yapılacak çalışmaların artması ile kanıta dayalı tıp yaklaşımımızın güçleneceği kanaatindeyiz.

7- KAYNAKLAR

- 1 Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. J Clin Oncol 2012; 30:2036-38.
- 2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65:87-108.
- 3 McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. J Clin Oncol 2014; 32:2570-80.
- 4 Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eur J Cancer 2004; 40:926-38.
- 5 Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. Cancer 2003; 97:1107-14.
- 6 Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998;16:1582-7
- 7 Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65
- 8 Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol 2012; 30:2624-34.
- 9 Neugut AI, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. J Clin Oncol 2006; 24:2368-75.

- 10 Schrag D, Cramer LD, Bach PB, et al. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:850-7.
- 11 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122:321-6.
- 12 Jessup JM, Stewart A, Greene FL, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA* 2005; 294:2703-11
- 13 Welves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-704.
- 14 Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14:1735-43.
- 15 MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005; 22: 231-55.
- 16 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.
- 17 Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1465-71.
- 18 Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis

of individual patient data from four randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015; 26:715-24.

19 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43-66.

20 Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz, Anil K. Rustgi, Joel E. Tepper Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). Principles and Practice of Oncology. 7 Th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 2005, pp 1061-1109.

21 Okayay P. Colorectal Cancer Epidemiology ,Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013; 6(3):1-5

22 Türkiye Kanser istatistikleri 2015; 2018: 26-44

23 Gordon PH, Nivatvongs S(Eds.). Malignant Neoplasms of the Colon In: Neoplasms of the Colon, Rectum and Anus. 2nd Ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc 2006; 52-53.

24 Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verileri (www.kanser.gov.tr)

25 Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet. 2004; 41:801-7.

26 Ahsan H, Neugut Al, Garbowski Gc, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1998; 128:900-5.

27 Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol 2013; 31:4465.

- 28 HW. Brucner, J. Pitrelli, M. Merrick. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In Cancer Medicine. 5th edition, JF. Holland and E. Frei, 2001, pp 1472-1520.
- 29 Ordóñez-Me JM, Walter V, Schöttker B, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Ann Oncol* 2017; 29(2): 472-483.
- 30 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a metaanalysis. *JAMA* 2008; 300: 2765.
- 31 Wallace K, Grau MV, Ahnen D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:2310.
- 32 Buchanan DD, Sweet K, Drini M, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One* 2010; 5:e11636.
- 33 Yang B, Gapstur SM, Newton CC, et al. Alcohol intake and mortality among survivors of colorectal cancer: The Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer* 2017; 123:2006.
- 34 LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018; 36:83.
- 35 Hompes R, Cunningham C, Colorectal Cancer: Management 2011; 39,(5): 254-8
- 36 Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, et al.; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5313-27.

- 37 Papadakis MA, Mcphee SJ. Current Medical Diagnosis and Treatment. Rabow MW (ed.), McGraw-Hill Education 2016; 1615-22.
- 38 Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. Çevikbaş U (Ed.) 7. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2003; 580-5.
- 39 Dukes CE, Bussey HJR, Lamb GW. The examination and classification of operation specimens of intestinal cancer. Bull INT Assoc Med Mus 1947; 27: 55-65.
- 40 Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954; 139(6): 846-51.
- 41 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759.
- 42 Sagioglu M. Staging of Colorectal Cancer, Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013; 6(3):26-8
- 43 Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin. 2004; 54:295-308.
- 44 O'Connell JB, Maggard MA, Ko Cy. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst.2004; 96:1420-15.
- 45 Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? N Engl J Med. 2004; 351:1790-2
- 46 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350(23):2343-51.

- 47 Andre T, Boni C, Navarro M. 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.
- 48 Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2624-34.
- 49 McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013; 31(20):2600-6.
- 50 Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(19):3992-8.
- 51 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1091-7.
- 52 Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(11):1465-71.
- 53 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(26):2696-704.
- 54 Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 850-857.
- 55 Chang GJ, Skibber JM, Feig BW, Rodriguez-Bigas M. Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. *Ann Surg* 2007; 246(2): 215-221.

- 56 Shahir MA, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, et al. Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: a population-based study. *Eur J Cancer* 2006; 42(17):3015-21.
- 57 Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, Mitra N, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population based study. *J Clin Oncol* 2002; 20(11):2643-50.
- 58 Sauer R, Becker H, Hohenberger W. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1731-1740
- 59 Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116:544.
- 60 Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
- 61 Cancer statistics in Germany: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aktuelles/darmkrebsmonat_2014.html (01.04.2014)
- 62 WHO Globocan database. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>
- 63 Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(2):216-24.
- 64 Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, et al. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol*. 1981; 34(5):509-13.
- 65 Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al. (Eds) , Springer, AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition 2010 ;143.

- 66 DERE Y, DERE Ö, EKMEKÇİ S, ve ark.: Kolorektal Karsinomlardaki Histopatolojik Özellikler, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2018; 5(2):1-4.
- 67 Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012; 23:2479.
- 68 Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3408.
- 69 Schrag D, Cramer LD, Bach PB and Begg CB: Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 93: 850-857.
- 70 Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, Chrischilles EA, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. JAMA 2010; 303:1037-45.
- 71 Benjamin Mayer, Silvia Sander, Stephan Paschke, et al. Stratified Survival Analysis After Adjuvant Chemotherapy of Colon Cancer Reveals a Benefit for Older Patients; ANTICANCER RESEARCH 2015; 35: 5587-94.
- 72 Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2003; 21: 1383-9
- 73 Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, et al. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2011; 26(7):783-90.
- 74 Brenner H, Kloor M, and Pox CP: Colorectal cancer. Lancet 2014; 383:1490-1502.

- 75 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-1806.
- 76 Lemmens V.E., Janssen-Heijnen M.L., Verheij C.D., et al: Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2005; 2:615-623
- 77 Baretta M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, et al. Effect of comorbidities in Stage 2/3 colorectal cancer patients treated with surgery and neoadjuvant/ adjuvant chemotherapy. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018; 17(3):489-498.
- 78 Keating N.L., Landrum M.B., Klabunde C.N., et al: Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: do physicians agree about the importance of patient age and comorbidity? *J Clin Oncol* 2008; 26:2532-7.
- 79 Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A., et al: Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 1998; 82:2123-34.
- 80 Extermann M.: Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35:181-200.
- 81 Baretta M, Rimasa L, Personeni N, Giordano L, et al. Effect of Comorbidities in Stage II/III Colorectal Cancer Patients Treated With Surgery and Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy:A single-Center,Observational Study; *Clinical Colorectal Cancer*, 2018; 17(3): 189-98.
- 82 Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM. *Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli* 2010; 1401-1481.

- 83 Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73:2076-2082.
- 84 McCleary NJ, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients with stage II/III colon cancer; findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4010.
- 85 Tsung-Chih T, Jia-Ling S, Wen-Li L, Sung-Wei L, et al. Survival of Adjuvant Chemotherapy Among Elderly Patients with Stage II Colon Cancer; *International Journal of Gerontology* 12(2018); 94-99.
- 86 Peng SL, Thomas M, Ruzskiewicz A, et al. Conventional adverse features do not predict response to adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. *ANZ J Surg*. 2014; 84:837-41.
- 87 Azad N, Myzak MC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for colorectal cancer. *Current surgical therapy*, 2017
- 88 Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322(6):352-8.
- 89 Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3553-9
- 90 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, et al; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon

Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):234-351.

91 Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP-C07. *J Clin Oncol* 2007; 25(16):2198-204.

92 Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer; safety results of a randomized; phased 3 trial. *Ann Oncol* 2003; 14:1735-43.

93 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage 3 colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(26):2696-704.

94 O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011; 29(25):3381-8.

95 Tournigand C, André T, Achille E, et al. Folfiri followed by Folfx6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized gercor study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-37.

96 Alcindor T, Beauger N, Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Current Oncology* 2011; 18(1):18-25.

