



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**BEVACİZUMAB BAZLI KEMOTRERAPİ ALAN
METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLU
HASTALARDA TEDAVİ FAYDASININ PROTEİNÜRİ
VE DİĞER KLİNİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Mükremin UYSAL

Antalya, 2011



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**BEVACİZUMAB BAZLI KEMOTRERAPİ ALAN
METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLU
HASTALARDA TEDAVİ FAYDASININ PROTEİNÜRİ VE
DİĞER KLİNİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Mükremin UYSAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan BOZCUK

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŐEKKÖR

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, manevi açıdan da büyük desteklerini gördüğüm Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı hocalarıma enbaşta bana sabrını-bilimsel desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Hakan BOZCUK olmak üzere, Prof. Dr. Burhan SAVAŞ, Prof. Dr. Mustafa ÖZDOĞAN ve Prof. Dr. Hasan őenol COŐKUN'a ve üç yıllık çalışma sürem boyunca her türlü desteği veren başta tezimde yardımcı olan hasta danışmanlarımız Emine Hanım, Atiye Hanım, Esmâ Hanım ve eğitim hemőireimiz Aysel Hanım olmak üzere Tıbbi Onkoloji Bilim Dalının tüm çalışanlarına, özellikle birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzman doktor arkadaşlarıma ve bu üç yıl boyunca her gün bana koşulsuz destek veren eşim ve biricik oğlum Alihan'a gönülden teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolorektal kansere genel bakış	3
2.2. Kolorektal Kanserde Selüler Klassifikasyon ve Patoloji	4
2.3. Kolorektal Kanserler İçin Evreleme	5
2.4. Kolon Kanserinde Tedavi	8
2.4.1. Evre I kolorektal kanser	8
2.4.2. Evre II kolorektal kanser	8
2.4.3. Evre III kolorektal kanser	8
2.4.4. Evre IV ve rekürent kolorektal kanser	9
2.5. Kolorektal Kanserde Bevacizumab	11
2.6. Bevacizumabın potansiyel yan etkileri	14
2.7. Metastatik Kolorektal Kanserde Prediktif ve Prognostik Faktörler	17
2.8. Metastatik Kolorektal Kanserde Bevacizumab ile İlişkili Prediktif/ Prognostik Faktörler	17
2.9. Bevacizumab ile Hipertansiyon ve Proteinüri İlişkisi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM (BİREYLER ve YÖNTEM)	19
3.1. Hasta Seçimi ve Tedaviler	19
3.2. İncelenen Parametreler	19
3.3. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
4.1. Genel Bulgular	21
4.2. Progresyonsuz Sağkalımı Belirleyen Faktörler	22
4.3. Bevacizumab Yanıtını Etkileyen veya Öngören Değişkenler Var Mı?	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	29
7. ÖZET	30
8. ABSTRACT	31
9. KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	Amerikan Joint Comitte on Cancer
APR	Abdominopelvik rezeksiyon
CEA	Carsino embriyojenik antijen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epitelyal groft faktör reseptörü
FUFA	5-Fuluoraurasil ve Folinik Asit'in birlikte kullanıldığı kemoterapi rejimi
GSK	Genel sağkalım
HNPCC	Hereditör nonpoliposis kolon kanseri
HR	Hazard ratio
KRK	Kolorektal kanser
LAR	Low anterior rezeksiyon
mKRK	Metastatik koloraktal kanser
NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PS	Performans Statüsü
PSK	Progresyonsuz sağkalım
TME	Total mezorektal eksizyon
TNM	Tümör, Nod, Metastaz; evreleme sistemi için kullanılır
VEGF	Vasküler endotelyal groft faktör
5FU	5-Fuluoraurasil

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Tüm hastalar için genel progresyonsuz sağkalım eğrisi	22
4.2. Progresyonsuz sağkalımın proteinüri ile ilişkisi	23
4.3. Tedavi sırasında CEA düzeyi değişiminin yanıtla ilişkisi	25
4.4. Tedavi sırasında proteinüri değişiminin yanıtla ilişkisi	25
4.5. Tedavi sırasında kan basıncı değişiminin yanıtla ilişkisi	26
4.6. Tedavi sırasında diastolik kan basıncı ölçümü ile yanıt arasındaki ilişki	26

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Primer tümör	6
2.2. Bölgesel lenf nodları (N)	6
2.3. Uzak metastaz (M)	7
2.4. Anatomik evre / Prognostik gruplar	7
2.5. mKRK’de kemoterapiye bevacizumab eklenmesini değerlendiren Randomize Çalışmalar	13
2.6. mKRK için seçilmiş kemoterapi + bevacizumab çalışmalarının güvenliği	14
2.7. Dual VEGF/EGFR çalışmalarındaki etkinlik sonuçları	16
4.1. Demografik veriler	21
4.2. Progresyonsuz sağkalımla ilişkili faktörler	23
4.3. Tedavi yanıtına etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi	24

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) dünyada önemli bir ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır¹. Ülkemizde erkeklerde 5. en sık, kadınlarda ise 2. en sık görülen kanser türüdür². Tanı anında vakaların %25'i metastatik evrededir. İlerleyen dönemlerde ise hastaların %30-40'ında metastaz gelişmektedir.

Metastatik hastalığın ilk basamak tedavisinde bevacizumab yaygın olarak kullanılmaktadır. Bevacizumab vasküler endotelial groft faktöre (VEGF) karşı geliştirilmiş olan rekombinant insan monoklonal antikorudur. Birçok randomize çalışmada metastatik kolorektal kanserde bevacizumabın kemoterapiyle kombinasyonu yanıt oranını, progresyonsuz sağkalımı (PSK), genel sağkalımı (GSK) belirgin olarak iyileştirmektedir³⁻⁵. Bevacizumabın onay aldığı pivotal çalışmasında bevacizumabın birinci basamak irinotekan, 5-fluorourasil ve leukovorine eklenmesiyle median genel sağkalım anlamlı olarak uzamıştır (GSK 15.6 aydan 20.3 aya uzamış, HR 0.66, p<0.001)⁵.

Bununla birlikte bevacizumabın beklenmeyen ve bazen hayatı tehdit eden yan etkileri olabilmektedir. Toksikite profili hipertansiyon, tromboz, arteriyel tromboembolik olaylar, hemoraji, yara iyileşmesinde gecikme ve proteinüridir⁶.

Birçok ilaçta yan etki ile fayda arasında bir ilişki olup olmadığı hep sorgulanmıştır. Örneğin KRAS wild tip metastatik kolorektal kanserde onaylı diğer bir hedefe yönelik ajan olan setuksimab kullananlarda orataya çıkan rush ile etkinlik arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bevacizumabın yan etkileriyle, ilacın klinik faydası arasında şimdiye kadar sadece hipertansiyonla ilgili yayınlanmış literatür bilgisi vardır^{7,8}. Bevacizumab alan hastaların %5-18'inde grade 3-4 hipertansiyon gelişmektedir ve bu hastalarda klinik yanıt daha iyi olmaktadır. Ayrıca bevacizumabla ilgili yapılan randomize klinik çalışmalarda kesin olarak cevabı veya direnci önceden belirleyecek prediktif bir markır gösterilememiştir⁹. Üstelik bevacizumabın hedefi olan VEGF ekspresyonu ile da cevap arasında bir ilişki bulunamamıştır⁵.

Dolayısıyla metastatik kolorektal kanserli hastalarımızın bevacizumab tedavisine verecekleri yanıtı önceden tahmin ettirecek netleşmiş bir prediktif gösterge yoktur. Ama yukarıda değinildiği gibi tedavi sırasında hipertansiyon gelişen hastalarda yanıtın ve yaşam süresinin daha iyi olduğu bildirilmiştir^{7,8}. Bevacizumabın etkinliğini gösterecek başka

prediktif veya prognostik göstergelere ihtiyaç vardır. Örneğin bir başka yan etki olan proteinüri ile yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen literatür verisi yoktur.

Biz bu çalışmamızda bevacizumab ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanserli hastalarımızda rutin klinik ölçümlerden prediktif/prognostik özellikte bir parametre olup olmadığına ve proteinüri ile bevacizumab yanıtı arasında ilişki olup olmadığına baktık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kansere Genel Bakış

Kolorektal kanser gelişmiş ülkelerde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 101.340 yeni kolon kanseri ve 49.380 kolorektal kanserden ölüm olmaktadır¹. Ülkemizde ise en sık görülen 10 kanser sıralamasında 7,24/100.000 insidans ile 7. sırada olup, yılda yaklaşık 5000 yeni vaka görülmekte ve yaklaşık 3200 kolorektal kansere bağlı ölüm gerçekleşmektedir (2004 Kanserle Savaş Daire Başkanlığı verileri). Eğer lokalize evrede ise yüksek ihtimalle tedavi edilebilir ve sıklıkla da kürabıldır. Cerrahi tedavi primer tedavi yöntemidir ve hastaların yaklaşık %50'sinde kürle sonuçlanır. Cerrahiyi takiben gelişen nüksler major problemidir ve sıklıkla sonunda ölümle sonuçlanır. Kolon kanserinin prognozu tümörün barsak duvarına olan penetrasyon derinliği, nodal tutulumun varlığı veya yokluğu, uzak metastazın varlığı veya yokluğu ile oldukça ilişkilidir. Barsak obstruksiyonu veya perforasyonu kötü prognoz göstergesidir. Tedavi öncesi serum karsino embriyonik antijen (CEA) yüksekliği negatif prognostik işarettir.¹⁰ Retrospektif çalışmalar cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısının prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir^{11,12}. Bunların dışında daha birçok porognostik markırlar da vardır. Mikrosatellit insitabilite bunlardan biridir ve herediter nonpoliposis kolon kanseri (HNPCC) ile ilişkilidir. Mikrosatellit insitabilite 50 yaş altı genç hastalarda tümör evresinden bağımsız olarak sağkalımda iyileşme ile ilişkili bulunmuştur¹³. Tedavi kararları tümörün yapısından ziyade bu risk faktörlerinin varlığı, tümörün evresi ve doktor-hasta tercihine bağlıdır.

Hastalığın sık olması, yüksek risk faktörlü grupların tanımlanabilinmesi, yavaş büyüyen lezyonların yakalanabilinmesi, erken evrede çok iyi sağkalım olması ve tarama testlerinin kolay olması nedeniyle kolon kanseri için tarama rutin bakımın bir parçası haline gelmiştir. Tarama 50 yaş üzeri tüm kişilere, özellikle de birinci derece akrabasında KRK olanlara önerilir. Kolorektal kanser için yüksek insidansa sahip gruplar; familyal polipozis, HNPCC veya Lynch sendromları ve kişinin ülseratif kolit veya Crohn koliti öyküsü olmasıdır¹⁴. Bu grup tüm KRK'lerin %10-15'ini oluşturur. Retrospektif çalışmalar HNPCC'li hastaların sağkalımının sporadik KRK'li olanlara göre her evrede daha iyi olduğunu göstermektedir¹⁵. Kişinin kendisinde/birinci derece yakınlarında KRK veya adenom öyküsü bulunması, kişinin kendisinde over, endometrium veya meme kanseri

öyküsü bulunması riski arttıran diğer durumlardır. Yüksek risk grubu olan bu hastalar tüm KRK'lerin sadece %23'ünü oluşturur.

Kolorektal kanserin tedavisini takiben periyodik değerlendirmeler hastalık rekürrensini daha erken yakalamamızı sağlar. Bu periyodik izlemler potansiyel kürabil metastazların bulunmasını sağlar ve hastaların ufak bir kısmında da olsa sağ kalımı olumlu etkiler. Şimdiye kadar standart postoperatif izlemin etkisini dökümente edecek büyük skalalı randomize çalışmalar yoktur. CEA serum glikoproteinidir ve KRK izleminde sıklıkla kullanımı önerilir¹⁶. Postoperatif izlemde CEA testinin kullanımı oluşacak olan akciğer ve karaciğer metastaz rezeksiyonuna aday hastalarla sınırlanmalıdır. KRK izleminde tek başına CEA kullanımı önerilmemelidir. CEA seviyesi KRK taramasında değerli değildir. Çünkü yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı yüksektir.

İzlemde kullanılacak optimal rejim ve sıklık tam olarak tanımlanamamıştır. Çünkü sağkalıma olan etkisi açık değildir.

2.2. Kolorektal Kanserde Selüler Klassifikasyon ve Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün kolorektal kanser sınıflaması aşağıdaki gibidir¹⁷ ;

- Epitelyal tümörler
 - Adenoma
- Tübüler
- Villöz
- Tübülovillöz
- Serrate
 - Kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili intraepitelyal displazi
- Low gradeli glanduler intraepitelyal displazi
- Yüksek gradeli glanduler intraepitelyal displazi
 - Karsinom
- Adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Signet-ring cell karsinom
- Small cell karsinom
- Adenosquamöz karsinom
- Medüller karsinom

- Undiferansiye karsinom
 - Karsinoid (iyi diferansiye nöroendokrin tümörler)
- Enterokromaffin (EC)-cell, serotonin üreten neoplazm
- L-cell, glukagon-like peptid ve pankreatik polipeptit/peptit YY (PYY)- üreten tümörler
- Diğerleri
 - Miks karsinoma – adenokarsinoma
- Nonepitelyal tümörler
 - Lipoma
 - Leiomiyoma
 - Gastrointestinal stromal tümör
 - Leiomiyosarkoma
 - Anjiosarkoma
 - Kaposi sarkomu
 - Melanoma
 - Diğerleri
- Malign lenfomalar
 - Mukoza ilişkili lenfoid dokunun marginal zon B-cell lenfoması
 - Mantle cell lenfoma
 - Diffuse büyük B hücreli lenfoma
 - Burkitt lenfoma

Adenokarsinomlar KRK'lerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Diğer histolojik tipler KRK'lerin yaklaşık %2-5'ini oluştururlar¹⁸.

2.3. Kolorektal Kanserler İçin Evreleme

TNM'nin tanımlaması:

Tedavi kararları Dukes veya Modifiye Astler-Coller sınıflama şemasından ziyade TNM sınıflama sistemi referans alınarak yapılmalıdır¹⁹.

Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) ve National Cancer Institute; lenf nodunda tümör yokluğunu konfirme etmek için en az 12 adet lenf nodunun incelenmesini önermektedir²⁰⁻²². Çünkü değerlendirilen lenf nodlarının sayısı cerrahi sırasında lenfovasküler mezenterik diseksiyonun agresifliğine ışık tutar. Retrospektif çalışmalar,

örneğin INT-0089, göstermiştir ki; kolorektal cerrahide değerlendirilen lenf nodlarının sayısı hasta sonuçlarıyla ilişkili olabilir⁴⁻⁷.

AJCC'nin kolorektal kanserler için tanımlamış olduğu TNM evreleme sistemi aşağıda tablolarda verilmiştir (Tablo 2.1, 2.2, 2.3 ve Tablo 2.4) ¹⁹.

Tablo 2.1. Primer tümör.

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümörün kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina proprianın proinvasyonu. ^b
T1	Tümör submukozaya invaze.
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozaya ulaşmış veya peritonize olmayan kısımlarda muskularis propriadan perikoleraktal dokuya doğru invaze.
T4a	Tümör visseral peritonun yüzeyine penetre ^c
T4b	Tümör diğer organlara veya yapılara direk olarak invaze veya yapışık ^c

a Reprinted with permission from AJCC: Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164.

b Tis tümör hücreleri muskularis mukozadan submukozaya uzanmamakla birlikte mukozal lamina propria (intramukozal) veya intraepitelyal yapı içine sınırlıdır.

c T4'deki Direkt invazyon; diğer kolorektal segmentlerinin serozaya dışardan uzanmasını (örneğin çekum kanseri tarafından sigmoid kolon invazyonu gibi), retroperitoneal veya subperitoneal lokalizasyondaki tümörlerin diğer organ veya yapıları invaze etmesini (örneğin rektal kanserin prostata, seminalis vezikaleye, servikse, vaginaya invazyonu gibi veya inen kolonun posterior duvarındaki tümörün sol böbreği, lateral karın duvarını invaze etmesi gibi) içerir.

Tablo 2.2. Bölgesel lenf nodları (N)^a

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Metastaz 1–3 bölgesel lenf nodunda.
N1a	Metastaz 1 bölgesel lenf nodunda.
N1b	Metastaz 2–3 bölgesel lenf nodunda
N1c	Bölgesel lenf nodlarında metastaz olmaksızın tümör depozitlerinin subserozada, mezenterde veya nonperitonize perikoleraktal dokularda bulunmasıdır.
N2	Metastaz ≥4 bölgesel lenf nodunda.
N2a	Metastaz 4–6 bölgesel lenf nodunda
N2b	Metastaz ≥7 bölgesel lenf nodunda

a: Reprinted with permission from AJCC: Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164

Tablo 2.3. Uzak metastaz (M)^a

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Metastaz 1 organ veya bölgeye sınırlı (Ör; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları).
M1b	Metastazlar >1 organ veya peritonda

Tablo 2.4. Anatomik evre / Prognostik gruplar ^{a,b}

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

^a Reprinted with permission from AJCC: Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164.

^b cTNM klinik sınıflamayı, pTNM patolojik sınıflamayı ifade eder.

^c MAC modifiye Astler-Coller sınıflaması.

2.4. Kolon Kanserinde Tedavi

2.4.1. Evre I kolorektal kanser

T1 ve T2 tümörler bu evrededir. Bu nedenle bu evredeki tümörlerde yüksek kür oranı vardır.

Tedavi seçeneği:

Geniş cerrahi rezeksiyon ve anastomozdur.

Rektal kanserlerde distal rektum yeterli anastomoza izin veriyorsa low anterior rezeksiyon (LAR) uygulanır. Eğer lezyon çok distalde ve LAR'a izin vermiyorsa abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılır.

2.4.2. Evre II kolorektal kanser

Tedavi seçenekleri:

Geniş cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.

Cerrahi sonrası kolon kanserli hastalar kontrollü klinik çalışmalara yönlendirilebilir. Bu gruptaki hastaların çoğu için adjuvan tedavi endike değildir.

Adjuvan kemoterapi: Evre II kolon kanserli hastalar için adjuvan kemoterapi tartışmalıdır. Ancak yüksek rekürren riski olan kötü prognostik alt guruba verilen (yakın dokulara yapışıklık, perforasyon, tam obstruksiyon, peritümöral lenfovasküler invazyon, kötü diferansiye histoloji gibi) adjuvan 5FU bazlı kemoterapilerin tek başına cerrahiye göre sağkalım avantajı vardır²³. Eğer evre II kolon kanserine 5FU bazlı kemoterapi verilecekse öncesinde MMR testi yapılması önerilmektedir. Çünkü evre II MSI-H hastalarda prognoz zaten iyidir ve 5FU'lu tedavilerden fayda görmezler²⁴.

2.4.3. Evre III kolorektal kanser

Evre III kolorektal kanser, lenf nodu tutulumunu ifade eder. Çalışmalara lenf nodu sayısının prognozla orantılı olduğunu göstermektedir.

Tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir:

Geniş cerrahi rezeksiyon ve anastomoz önerilir. Adjuvan tedavide MOSAIC çalışması sonuçları baz alınarak FOLFOX tedavisi önerilmektedir. Çalışmanın 6 yıllık genel sağkalım verisi evre III kolon kanserleri için FOLFOX grubunda %72.9, 5FUFA grubunda %68.9'tir (HR=0.89, p=0.023)²⁵.

2.4.4. Evre IV ve rekürent kolorektal kanser

Evre IV kolon kanseri uzak metastazlı hastaları ifade eder. Rekürren kolon kanserinin tedavisi nüks ettiği lokalizasyona bağlıdır. Gelişmiş radyolojik tetkiklerle metastazektomiye uygunluğu gösterilebilen akciğer veya karaciğer metastazları cerrahi rezeksiyonla tedavi edilip kür elde edilebilir.

Tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir.

Lokal rekürren kanserin cerrahi rezeksiyonu

Seçilmiş metastatik vakalarda tıkaçıcı veya kanamaya neden olan primer lezyonun cerrahi rezeksiyonu

Seçilmiş metastatik hastalarda karaciğer metastazının rezeksiyonu veya ablasyonu (Bu yaklaşımda 5 yıllık kür oranı bu hastalarda %20'lere ulaşır).

Seçilmiş hastalarda izole pulmoner ve over metastazlarının rezeksiyonu

Palyatif radyasyon tedavisi

Palyatif kemoterapi

Kontrollü klinik çalışmalar

Hepatik metastaz: Kolon kanserli hastaların yaklaşık yarısı, tanı anında veya nüks anında karaciğer metastazı tanısı alacaklardır. Hepatik metastazlı hastaların küçük bir kısmı cerrahi rezeksiyona uygun olmasına rağmen, tümör ablasyon teknikleri ve kemoterapilerdeki gelişmeler bu hastalara başka tedavi seçenekleri de sunar. Karaciğer metastazlı hastanın rezektabl kabul edilebilmesi için; sınırlı sayıda lezyon olması, major damar invazyonu olmaması, ekstrahepatik hastalık yokluğu ve yeterli karaciğer rezervi olmalıdır²⁶. Rezektabil karaciğer metastazlarında tümör negatif cerrahi sınırla çıkarılırsa %25-40 oranında 5 yıllık sağkalım sağlanabilmektedir (NCCTG-934653 trial).

Başlangıçta anrezektabil olan karaciğer metastazları eğer kemoterapiye iyi cevap verirse rezektabil hale gelebilir. Bu hastaların 5 yıllık sağkalımları başlangıçta rezektabil olanlara benzer orandadır²⁷. Radyofrekans ablasyon karaciğer rezeksiyonuna aday olmayan veya rezeke edilemeyen hastalar için güvenilir bir seçenektir. Embolizasyon ve radyonuklid tedaviler de diğer lokal ablatif tekniklerdir.

Sınırlı akciğer metastazı ve aynı zamanda hem pulmoner hem hepatik metastazı olan hastalarda da cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Bu gruptan seçilmiş hastalarda 5 yıllık sağkalımlar sağlanabilmektedir²⁸.

Günümüzde metastatik kolorektal kanserli hastalarda onaylı ve etkili olan ilaçlar: 5FU, Kapesitabin, İrinotekan, Oxaliplatin, Bevacizumab, Cetuksimab, Panitumumabdır.

5FU tek aktif kemoterapi ajanı iken lokal ileri hastalıkta, unrezektabil veya metastatik hastalıkta yapılan çalışmalarda en iyi destek tedavisi koluna göre parsiyel cevap, uzamış progresyonsuz sağkalım, genel sağkalımda iyileşme ve daha iyi yaşam kalitesi göstermiştir. Birçok çalışmada farklı şema ve dozlarda kullanılmasına rağmen 5FU + leukovorinli rejimlerle median sağkalım 12 aylarda olduğu gösterilmiştir. Birkaç randomize çalışmada kapesitabinin FUFA rejimine eşdeğer etkisi olduğu gösterilmiştir^{29,30}.

Oksaliplatin ve irinotekanın 5FU + leukovorinle kombine edilmesinin genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği 3 randomize çalışma ile gösterilmiştir³¹⁻³³. İntergrup NCCTG-N9741 çalışmasında IFL rejimi ile FOLFOX4 rejimini karşılaştırmıştır. FOLFOX alan hastalarda genel sağkalım (15 ay'a 19.5 ay) ve progresyonsuz sağkalım (6.9 ay'a 8.7 ay) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. FOLFOX ve FOLFIRI rejimlerinin karşılaştırıldığı 2 randomize çalışmada her iki tedavinin bir birine üstünlüğü gösterilmemiş^{34,35}. Bu nedenle her iki rejim de metastatik hastada 1. basamakta önerilmektedir. Yapılan bazı randomize çalışmalarda kapesitabinle irinotekan kombinasyonunun FOLFIRI rejimine göre daha toksik olduğu ve progresyonsuz sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak oksaliplatinle kombinasyonun FOLFOX rejiminden inferior olmadığı gösterilmiştir^{36,37}.

Metastatik kolorektal kanserde bevacizumab kullanımı 2004 yılında açıklanan randomize çalışmayla onaylandı. Hurwitz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hastalar tek başın IFL ile IFL + Bevacizumaba randomize edilmişler. Bevacizumablı kolda hem progresyonsuz sağkalım (10.6 ay vs 6.2 ay, $p<0.001$) hem genel sağkalım (20.3 ay vs 15.6 ay, $p<0.001$) daha iyi bulunmuştur⁵.

Başka bir çalışmada bevacizumabın FOLFOX ve CAPOX'a eklenmesi randomize çalışmayla test edilmiş. Kontrol grubunda bevacizumab yerine plasebo verilmiş. Median progresyonsuz sağkalım bevacizumablı kolda daha yüksek bulunmuş (9.4 ay vs 8 ay, $p=0.0023$). Median genel sağkalım farkı saptanmamış (21.3 ay vs 19.9 ay, $p=0.077$)³⁸. ECOG çalışma grubu tarafından yapılan randomize bir çalışmada irinotekanlı rejimle progrese olan hastalar FOLFOX ve FOLFOX + bevacizumab kollarına randomize edilmiş. Bevacizumablı kolda hem PSK, hem GSK anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş³⁹. Bu çalışmalar dikkate alındığında metastatik kolorektal kanserin first-line tedavisinde hem FOLFOX ve hem FOLFIRI rejimlerine bevacizumab eklenmesi makul bir seçenektir.

Metastatik kolorektal kanserde setuksimab kullanımı 2004 yılında Cunningham ve ark. yaptığı randomize faz II çalışmayla onaylandı. Bu çalışmada irinotekanlı rejim sonrası progrese olan hastalar setuksimab + irinotekan ve tek başına setuksimab kollarına randomize edildi. Bu çalışmanın sonucunda median TTP setuksimab+ irinotekan kolunda 4.2 ay iken tek setuksimablı kolda 1.5 ay bulundu⁴⁰. CRYSTAL çalışmasında hastalar FOLFİRİ + setuksimab ve tek FOLFİRİ kollarına randomize edildi. Setuksimab eklenen kolda PSK daha iyi bulundu (HR=0.85, p=0.048), ancak GSK'da iyileşme görülmedi. Daha sonra subgrup analizinde tümör KRAS wild tip olan grupta HR daha avantajlı bulundu (HR= 0.68)⁴¹. Nitekim yapılan tüm randomize çalışmalarda KRAS mutant hasta guruplarında sonuçlar daha kötü bulundu.

Metastatik kolorektal kanserde panitumumab kullanımı 2007 yılında Van Cutsem ve ark yaptığı randomize faz III çalışmayla onaylanmıştır. Bu çalışmada kemoterapi refrakter hastalar panitumumab ve destek tedavi kollarına randomize edilmiş. Panitumumab alan grupta progresyonsuz sağkalım avantajı gösterilmiş (8 hafta vs 7.3 hafta, HR=0.54, p<0.0001). Genel sağkalım farkı görülmemiş. Bu durum hastaların çoğunun panitumumaba crossing-over yapılmasına bağlanmış⁴². RRIME çalışmasında 1183 hasta first-line tedavide FOLFOX4 + panitumumab ve tek FOLFOX kollarına randomize edilmiş. KRAS wild tip hastalarda PSK anlamlı olarak yüksek bulunmuş (11.1 ay vs 9.3 ay, HR= 0.80, p=0.02). Genel sağkalım avantajı bulunmamış⁴³. Başka bir randomize çalışmada halen tedavi alan hastalarda panitumumab FOLFİRİ rejimine eklenmiş. Yine burada da KRAS wild tip olan grupta PSK anlamlı olarak yüksek bulunurken GSK avantajı gösterilememiştir⁴⁴.

2.5. Kolorektal Kanserde Bevacizumab

Bevacizumab VEGF-A'ya karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. VEGF dolaşımdaki pro-angiogenetik büyüme faktörleri ailesindendir. VEGF-A aktivasyonu VEGF reseptör 1 ve 2 aracılığıyla vasküler permeabilitenin regülasyonunda, neovaskülarizasyonda, tümör gelişmesinde ve metastazda kritik rol oynar⁴⁵. Bevacizumabın etkisi komplekstir ve sadece tümör anjiogenezinin inhibisyonu ile sınırlı değildir. Aynı zamanda endotelial hücre apoptozisi, endotelial hücrelerinin kemoterapinin indüklediği apoptozise duyarlı hale getirilmesi, endotelial progenitör hücrelerin VEGF aracılı mobilizasyonunun inhibisyonu, prostosiklin ve nitrik oksitin inhibisyonuyla vazokonstriksiyon gelişmesi gibi birçok etkileri de mevcuttur⁴⁶.

Bevacizumab metastatik kolorektal kanserde ilk defa Hurwitz ve ark. yaptığı randomize faz III çalışman 2004'te yayınlanmasıyla klinik kullanıma girdi⁵. Bu çalışmada genel sağkalımda 4.7 aylık bevacizumab lehine fayda vardı (15.6 ay'dan 20.3 ay'a, $p<0.001$). Bu sonuçlardan sonra bevacizumab hızla metastatik KRK'in 1. basamak tedavisinde rutine yerleşti. Bu çalışmada büyük sağkalım farkı gösterilmesine rağmen ardı sıra yapılan 1.basamak bevacizumab çalışmalarında aynı yarar pek gösterilememiş, ancak progresyonsuz sağkalımın belirgin olarak uzadığı görülmüştür. Bununla beraber 3103 hastayı içeren bir metaanalizde hem genel sağkalım, hem progresyonsuz sağkalım hem de yanıt oranlarında bevacizumab eklenmesiyle artış gösterilmiş (HR psk için 0.88, gsk için 0.77) ⁴⁷.

Randomize faz III bir çalışma olan NO16966 çalışması, ilk basamakta FOLFOX ile CAPOX karşılaştırılmasının PSK'a olan etkisini araştırmak için tasarlanmıştır. Ancak bevacizumabın onaylanmasından sonra bevacizumab vs plesoba şeklinde modifiye edilmiştir^{3,48}. Sonuçta progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda oral fluoroprimidinlerin noninferior olduğu gösterilmiştir. Öte yandan bevacizumabın eklenmesi progresyonsuz sağkalımda ılımlı bir uzama yapmıştır (8.4 ay'a, 8 ay HR=0.83, $p=0.0023$). Genel sağkalımda farklılık görülmemiştir (21.3 ay'a, 19.9 ay, HR= 0.89, $p=0.077$). Yanıt oranları arasında da fark görülmemiştir. Genel sağkalımda fark çıkmamasının sebebi progresyon sonrası ikinci basamak kemoterapi kullanılmasıyla açıklanabileceği gibi bevacizumab kullanım süresinin NO16966 çalışmasında Hurwitz çalışmasına göre çok kısa olmasıyla da açıklanabilir. İkinci basamakta bevacizumab kullanılması ECOG Study E3200 çalışmasıyla test edilmiş ⁴. Daha önce irinotekanlı rejimle tedavi olan hastalara ikinci basamakta FOLFOX±Beverizumab eklenmiş. Genel sağkalımda 12.9 aya 10.8 aylık bevacizumab kolu lehine fayda görülmüş. Bu fayda ikinci basamak tedavi için iyi bir sonuçtur. Bevacizumabın FUFA'ya eklenmesinin tek FUFA tedavisi alanlara göre genel sağkalımda belirgin üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak progresyonsuz sağkalımda istatistiki olarak anlamlı iyileşme olmuştur ^{49,50}.

Başlangıçta yanıtı olan hastalarda progresyon sonrası yine bevacizumablı kemoterapilerle devam etmenin genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı BRİTE çalışmasında gösterilmiştir⁵¹. Ancak bu gözlemsel bir çalışmadır. Ayrıca KRAS wild tip bir kanserde anti-EGFR ajanlar varken bevacizumabla devam etmek akılcı olmayabilir.

Özellikle tek karaciğer metastazlı hastalar başlangıçta anrezektabil olmalarına rağmen kemoterapi ile sekonder rezeksiyona uygun hale gelebilir. Randomize faz III

çalışmalarda anrezektabıl iken rezektabıl hale gelen hastaların oranı %0.8-15 arasında değişmektedir. Küçük faz II çalışmalarda ise bu oran daha yüksek bulunmuştur⁵². Ancak bu oranlar tek kemoterapi ile yapılan çalışma verileridir. Bevacizumabın eklendiği çalışmaların sonuçları da benzer oranlarda bulunmuştur.

Klinik çalışmaların analizleri kemoterapiye cevap oranıyla rezeksiyon oranının korele olduğunu göstermiştir. Buna göre monoklonal antikorların kemoterapiyle kombinasyonu cevap oranını, dolayısıyla rezeksiyon oranını arttırabilir. Ancak bevacizumabın kemoterapiye olan cevabı arttırmasındaki etkisi tutarsızdır (Tablo 2.5). Retrospektif histopatolojik çalışmalar; neoadjuvan oksaliptatin bazlı bevacizumablı kemoterapi alan hastalarda karaciğerde tek kemoterapi ile tedavi edilenlerden daha az viable tümör hücresi olduğunu göstermektedir⁵³.

Tablo 2.5. mKRK’de kemoterapiye bevacizumab eklenmesini değerlendiren randomize çalışmalar.

Çalışmalar	Rejimler (Hasta sayısı)	Cevap oranı (%)	PSK/TTP (aylar)	Progresyon için HR (bevacizumablı vs bevacizumabsız)	GSK (aylar)	Ölüm için HR (bevacizumablı vs bevacizumabsız)
Hurwitz et al. ⁵	IFL/placebo (402)	34.8	6.2	0.54 ($p < 0.001$)	15.6	0.66 ($p < 0.001$)
	IFL/bevacizumab (411)	44.8	10.6		20.3	
NO16966 Saltz et al. ³ , Cassidy et al. ⁶⁹	XELOX/placebo (350)		7.3	0.83 ($p = 0.0023$)		0.89 ($p = 0.077$)
	FOLFOX/placebo (351)	38	7.7		19.9	
	XELOX/bevacizumab (350)		9.3			
	FOLFOX/bevacizumab (349)	38	9.4		21.3	
E3200 Giantonio et al. ⁴	FOLFOX4 (291)	8.6	4.7	0.61 ($p < 0.001$)	10.8	0.75 ($p = 0.0011$)
	FOLFOX4/bevacizumab (286)	22.7	7.3		12.9	
	bevacizumab (243)	3.3	2.7		10.2	
Kabbinavar et al. ⁴⁹	5-FU/LV (36)	17	5.2	0.45 ($p = 0.003$)	13.8	0.86
	5-FU/LV/bevacizumab 5mg/kg (35)	40	9.0		21.5	
	5-FU/LV/bevacizumab 10mg/kg (33)	24	7.2		16.1	
Kabbinavar et al. ⁵⁰	5-FU/placebo (105)	15.2	5.5	0.50 ($p = 0.0002$)	12.9	0.79 ($p = 0.16$)
	5-FU/bevacizumab (104)	26.0	9.2		16.6	

PSK = progresyonsuz sağkalım; GSK = genel sağkalım; TTP = time to progression.

^a Second-line mKRK.

Neoadjuvan durumda setuksimabın kullanıldığı faz II-III çalışmalarda KRAS wild tipte cevap oranı %46.9-85, R0 metastazektomi oranı %7-36 gibi bulunmuştur. Bu nedenle anrezektabıl tek karaciğer metastazı olan KRAS wild tip hastalarda neoadjuvan amaçlı setuksimab kullanılabilir⁵².

Bevacizumabın adjuvan tedavide kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda belirgin klinik fayda gösterilememiştir⁵².

2.6. Bevacizumabın Potansiyel Yan Etkileri

Bevacizumabın yan etkileri arteriyel ve venöz tromboembolizm, kanama, hipertansiyon, proteinüri, visseral perferasyon ve yara iyileşmesinde gecikmedir. Bazı önemli çalışmalarda gözlenen yan etki profili Tablo 2.6’da sunulmuştur.

Major toksisite tromboembolizmdir. Bevacizumab eklenmesi tek kemoterapiye göre bu riski 2 kat arttırmaktadır. Özellikle yaşı >65 olan ve daha önce arteriyel bir olay geçirenlerde risk daha fazla bulunmuştur⁵⁴. On beş randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde solid tümörlerde bevacizumab kullanımında venöz relatif tromboembolizm gelişme riski 1.33 (%95 CI 1.13-1.56, p<0.001) ve dozla ilişkisiz bulunmuştur. Başka bir metaanalizde grade 3-4 venöz tromboemboli riski %7.3 bulunmuştur.

Tablo 2.6. mKRK için seçilmiş kemoterapi+bevacizumab çalışmalarının güvenliği.

Çalışma ve rejimleri (n)	Bevacizumab ilişkili toksisite oranı (%)					
	Herhangi bir grade tromboembolizm	Grade ≥3 kanama	GI perforasyon	Grade ≥3 yara iyileşmesi komplikasyonlar	Grade ≥3 proteinuri	Grade ≥3 hipertension
Hurwitz et al. ⁵						
IFL/placebo (402)	16.2	2.5	0.0	3.4% placebo	0.8	2.3
IFL/bevacizumab (411)	19.4	3.1	1.5		0.8	11.0
Kabbinavar et al., 2005 ⁵⁰						
5-FU/placebo (105)	18	3	0	13% bevacizumab (50)	—	3
5-FU/bevacizumab (104)	18	5	2			16
NO16966 ^{48 and 3}						
XELOX or FOLFOX + placebo (701)	6	1	<1	<1	0	1
XELOX or FOLFOX + bevacizumab (699)	10	2	<1	<1	<1	4
E3200 ⁴						
FOLFOX4/bevacizumab 286)	3.4	3.4	1.0	—	0.7	6.2
FOLFOX4 (291)	2.5	0.4	0		0	1.8
Bevacizumab (243)	0.4	2.1	1.2		0	7.3
First BEAT ⁵⁵						
Chemotherapy + bevacizumab (1914)	—	3	2	1	1	5

Gastrointestinal (GI) perforasyon da morbidite ve mortalitenin artışına sebep olan diğer önemli bir yan etkidir. Randomize faz III çalışmalarda GI perforasyon oranı %2.3'e kadar rapor edilmiştir^{3-5,52}. Aynı şekilde FirstBEAT çalışmasında %2 olarak rapor edilmiş⁵⁵. Vakaların %50'sinde perforasyon yeri primer tümör bölgesinde ve daha önce primer tümör için ameliyat olmamış hastalarda olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde BRİTE çalışmasında da perforasyon %1.7 hastada gelişmiştir. Bu çalışmalarda ortalama perforasyon zamanı bevacizumab başlanmasından 2.1 ay sonra gerçekleşmiştir. Perforasyon için risk faktörleri akut divertikülit, barsak obstruksiyonu, daha önce abdominopelvik radyoterapi almak, intraabdominal abse veya peritonitis karsinomatozadır. Bunların tersine adjuvan bevacizumab kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda perforasyon oranı %0.3 gibi düşüktür. Bu da bize primer tümörün rezeke edildiği durumlarda bevacizumabın daha güvenli olduğunu gösterir.

Bevacizumab çalışmalarının analizlerinde perforasyonun çoğunun ülser bölgelerinde olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle gastrik veya duodenal ülseri olanlarda PPI kullanarak bu komplikasyondan korunulabilir. Ayrıca bevacizumabla birlikte NSAID veya kortikostereoid kullanımından kaçınmak gerekir.

Bevacizumab alan hastalarda cerrahi tedavi bevacizumaba minimum 4 hafta ara verildikten sonra yapılmalıdır. Çünkü bevacizumab yara iyileşmesini ve kanamayı olumsuz etkileyecektir. Aynı şekilde cerrahi sonrası da minimum 4 haftalık aradan sonra bevacizumab tedavisi başlanması önerilmektedir⁷³.

Metastatik kolorektal kanserde bevacizumabın diğer hedefe yönelik ajanlarla kombine edilerek verilmesi sağkalımı olumsuz etkilemiştir (Tablo 2.7)⁵⁶⁻⁵⁸. Ayrıca toksisitede artışa da sebep olmuştur. Bu nedenle günümüzde mKRK'de dual EGFR/VEGF inhibisyonu sağlayan 2 hedefe yönelik ajanın kullanımı önerilmemektedir.

Tablo 2.7. Dual VEGF/EGFR çalışmalarındaki etkinlik sonuçları.

Çalışma	Rejimler (n)	Cevap oranı			Median PSK/aylar			Median GSK/aylar		
		Tüm hastalar	KRAS WT	KRAS mutant	Tüm hastalar	KRAS WT	KRAS mutant	Tüm hastalar	KRAS WT	KRAS mutant
PACCE Hecht et al., ⁵⁶ 1st line mCRC	Oxaliptin/bevacizumab/panitumumab (413)	46%	50%	47%	8.8	9.8	10.4	19.4	20.7	19.3
	Oxaliptin/bevacizumab (410)	48%	56%	44%	10.5	11.5	11.0	24.5	24.5	19.3
					(HR 1.44, 95% CI 1.13–1.85, $p = 0.004$)			(HR 1.43, 95% CI 1.11–1.83)		
	Irinotecan/bevacizumab/panitumumab (115)	43%	54%	30%	10.1	10.0	8.3	20.7	Not estimable	17.8
	Irinotecan/bevacizumab (115)	40%	48%	38%	11.9	12.5	11.9	20.5	19.8	20.5
					(HR 1.57, 95% CI 0.71–3.46)			(HR 1.42, 95% CI 0.77–2.62)		
CAIRO2 Tol et al., ⁵⁷ 1st line mCRC	CAPOX/bevacizumab/Cetuximab (377)	52.7	61.4	45.9	9.4	10.5	8.1	19.4	21.8	17.2
	CAPOX/bevacizumab (378)	50.0	50.0	59.2	10.7	10.6	12.5	20.3	22.4	24.9
		$p = 0.49$	$p = 0.06$	$p = 0.03$	HR 1.22 (95% CI 1.04–1.43) $p = 0.01$	$p = 0.30$	$p = 0.003$	HR 1.15, $p = 0.16$	$p = 0.64$	$p = 0.03$
BOND2 Saltz et al., ⁵⁸ Chemotherapy refractory mCRC	Cetuximab/bevacizumab/irinotecan (43)	37%	–	–	7.3	–	–	14.5	–	–
	Cetuximab/bevacizumab (40)	20%			4.9			11.4		

WT = wild tip.

Sonuç olarak bevacizumab mKRK’de kullanılan ilk anti-anjiogenetik ilaçtır. Öngörülebilir ve yönetilebilir toksisite profiliyle, sağkalıma olumlu katkısı nedeniyle mKRK’de kullanımı yerleşmiştir. Ancak bevacizumabın etkisini ve prognozu predikte edecek tanımlanmış bir biomarkır henüz yoktur. Gelecek çalışmalardan beklenti bu yönde, yani bevacizumabın etkisini ve prognozunu predikte edecek biomarkırların belirlenmesine yönelik olmalıdır. Böylelikle hangi hastanın en iyi faydayı göreceği veya hangi hastanın hiç fayda görmeyeceği tanımlanarak, uygun hasta seçimine göre bevacizumab tedavisi verilebilir.

2.7. Metastatik Kolorektal Kanserde Prediktif ve Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserde çeşitli prognostik göstergeler tanımlanmıştır. Buna göre lenf nodu pozitifliği, cerrahi sınır pozitifliği, lenfo vasküler invazyon varlığı, düşük derece mikrosatellit instabilite varlığı (MSI-L) gibi faktörler kötü prognostiktir⁵⁹. Klinik ve laboratuvar olarak; WHO performans statusunun 0-1, kilo kaybının <%5, üçten az metastaz odağı, ALP<2xN, normal LDH düzeyi, preoperatif CEA düzeyinin ≤50 ng/ml olması, irinotekan rejimli kemoterapiler alınması gibi faktörler iyi prognostik faktörler iken bunların tersi kötü prognostik faktörlerdir⁶⁰. KRAS, BRAF, NRAS, *PI3KCA* mutasyonunun olmaması (wild-tip), PTEN pozitifliği gibi biomarkırlar iyi prediktif/prognostik göstergelerdir⁶¹. Çünkü bu gruptaki hastalar anti-EGFR bazlı tedavilere çok iyi cevap verirler.

2.8. Metastatik Kolorektal Kanserde Bevacizumab ile İlişkili Prediktif / Prognostik Faktörler

Bir klinisyenin en çok ihtiyaç duyduğu şey tedavide kullanacağı ilacın faydalı olup olmayacağını önceden kestirebileceği markırların olmasıdır. Fakat bu birçok ilaç için mümkün olmamıştır. Bevacizumabın metastatik kolorektal kanserdeki faydası için de prediktif/prognostik göstergeler birçok çalışmada aranmıştır. Hipertansiyonla ilgili yapılan çalışmalarda bevacizumab alan hastalarda gelişen hipertansiyonun prognostik bir gösterge olduğu belirtilmiştir. Ancak bevacizumab almayan bir grupta karşılaştırma yapılmadığı için prediktif bir gösterge olduğu söylenemez^{7,8}. Bu nedenle bevacizumab tedavisi sırasında hipertansiyon gelişen hastalarda hem genel sağkalım hem progresyonsuz sağkalım daha iyi olduğu için tedaviye bağlı hipertansiyon gelişirse tedaviye ara vermeyip antihipertansif bir ilaç eklenerek tedaviye devam edilmesi önerilir.

Hipertansiyon dışında prediktif/prognostik bir gösterge ihtimali en yüksek olan VEGF, B-raf, K-ras, trombospondin ve kılcıl damar dansitesi gibi diğer angiogenesis belirleyiciler de bu konuda araştırılmış. Ama tedavi sonuçlarıyla tamamen ilişkisiz bulunmuştur⁹. Hedefe yönelik diğer ajanlarla (meme kanserindeki transtuzumab gibi) hedeflerinin ekspresyon düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen bevacizumabla hedefleri arasında böyle bir ilişki bulunamaması ilginçtir.

Yapılan bir metaanalizde de bevacizumablı kemoterapi alan metastatik kolorektal hastalarda rektal tümör bulunması veya kadın cinsiyet olması progresyonsuz sağkalım için prediktör bir gösterge olabileceği belirtilmiştir. Bunların dışında şimdiye kadar metastatik

kolorektal kanserli hastalarda bevacizumablı tedavilerle yapılan onlarca büyük çalışmalarda yanıt ile ilişkili olan ek bir faktör elde edilememiştir. Dolayısıyla şuan bevacizumab yanıtını öngörecektir elimizdeki göstergeler; rektal bölge tümörleri, kadın cinsiyet ve tedavi sırasında gelişen hipertansiyondur. Bu hastalarda bevacizumabın daha faydalı olabileceği öngörülebilir. Proteinüri ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur.

2.9. Bevacizumab ile Hipertansiyon ve Proteinüri İlişkisi

Bevacizumab alan hastalarda hipertansiyon %2.7-32 oranında gelişmektedir. Ancak ciddi sayılabilecek grade 3-4 hipertansiyon %1-11 oranında olmaktadır^{52,63}. Tedavi sırasında hipertansiyon gelişen hastalarda bevacizumab yanıtının iyi olduğu bilinirken proteinüri için böyle bir araştırma yapılmamıştır. Yani literatürde proteinürinin prognostik ve prediktif rolüne dair çalışma bulunmamaktadır. Bevacizumab ile ilişkili hipertansiyonunun altta yatan mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte VEGF reseptör blokajının kapiller düzeyde endotelial disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir⁶⁴. Hipertansiyon bevacizumabın ilk dozunda gelişebilir, ancak genelde tedavinin median 4-5. aylarında gelişmektedir. Bu nedenle tüm tedavi boyunca hastaların hipertansiyon kontrolü ihmal edilmemelidir. Nitekim gelişen hipertansiyon antihipertansif ilaçlarla kolayca regüle edilebilmektedir ve tedaviyi duraklatacak ciddi hipertansiyon nadiren gelişir.

Bevacizumab alan hastalarda proteinüri %21-41 oranında gelişebilmektedir. Ancak ciddi sayılabilecek grade 3-4 proteinüri %0.8-1 oranında olmaktadır^{53,63}. Proteinürinin çoğu asemptomatiktir ve anjiotensin konverting enzim inhibitörleriyle kolayca yönetilebilir. Yang ve ark. ile Cynthia ve ark. yaptığı çalışmalarda gözlemlendiği gibi proteinüri gelişme ihtimali, hipertansiyon gelişen hastalarda daha olasıdır^{65,66}. Bu durum hem hipertansiyonun hem proteinürinin gelişmesinde ortak mekanizmaların olduğu düşüncesiyle açıklanabilir. İnsan ve hayvan çalışmalarında VEGF ekspresyonunun glomerül fonksiyonu ve yapısının devamı için önemli olduğu gösterilmiştir⁶⁷⁻⁶⁹. Bevacizumab ilişkili proteinüri hipertansiyon nedeniyle intraglomerüler basıncın artmasının bir sonucu olarak meydana gelmiş olabilir. Proteinüri hipertansiyon nedeniyle olabilir veya her ikisi de bir birinden bağımsız VEGF blokajı nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Ancak bu mekanizmaları birbirinden ayırmak zordur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM (BİREYLER ve YÖNTEM)

3.1. Hasta Seçimi ve Tedaviler

Çalışmamıza Ağustos 2010 ile Nisan 2011 arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde tedavi gören metastatik kolorektal kanserli hastalar alınmıştır. Evreleme tetkikleri tedavi öncesi tamamlanmış, metastazı kanıtlanmış, tedavisinde bevacizumab içeren kemoterapi rejimlerini alan ve performans skoru ECOG 0-2 olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardaki bazı rutin ölçümlerin ve özellikle proteinürinin bevacizumablı kemoterapiye olan yanıtı ve prognozu predikte edip etmediğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalara rutinde uygulanan tedavi aşağıdaki kemoterapi rejimlerini içermekteydi:

FOLFİRİ-B: İrinotekan 180mg/m² D1; 5-FU 400mg/m² bolus D1, 2; Folinik asit 200mg/m² D1, 2; 5-FU 600mg/m² (22 saatlik sürekli infüzyon) D1, 2; Bevacizumab 5 mg/kg D1; 2 haftada bir

XELİRİ-B: İrinotekan 200-250 mg/m² D1; Kapesitabin 1 gr/m² bid D1-14; Bevacizumab 7.5 mg/kg D1 ; 3 haftada bir

XELOX-B: Oksaliplatin 70 mg/m² D1, 8; Kapesitabin 1 gr/m² bid D1-14; Bevacizumab 7.5 mg/kg D1; 3 haftada bir

XELODA-B: Kapesitabin 1 gr/m² bid D1-14; Bevacizumab 7.5 mg/kg D1; 3 haftada bir

3.2. İncelenen Parametreler

Bunun için tüm hastaların bazal biyokimyasal değerlerine ilaveten; tedaviye başlamadan önce, tedavinin 2. ve 3. küründe olmak üzere toplam 3 kez proteinüri, arteriyel tansiyon, CEA serum düzeyleri kaydedildi. Burda proteinüriye hastaların toplamış olduğu 24 saatlik idrarda bakıldı. Dördüncü kürden sonra, yani tedavinin 2. ayında, uygun görüntüleme tetkikleriyle rutinde bakılan tedavi yanıtları değerlendirildi. Yanıtlı hastalarda tedaviye progresyona kadar aynı bevacizumablı rejimle devam edildi. Yanıt görülmeyen hastalarda tedavi bevacizumab içermeyen rejimlerle değiştirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hasta alımı bittikten yaklaşık 3 ay sonra elde edilen progresyonsuz sağkalım ve yanıtlar ile özellikle proteinüri olmak üzere rutin ölçümler arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldı. Yanıt değerlendirilmesinde rutin çekilen bilgisayarlı tomografiler RECİST kriterlerine göre değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS V.18 bilgisayar programı kullanıldı. Normal dağılımda olmayan verilerde logaritmik transformasyon uygulandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra sağkalım analizleri için Kaplan-Meier metodu, sağkalım ile ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiyi tanımlamak için Cox regresyon analiz metodu kullanıldı. Tedavi yanıtıyla diğer parametreler arasındaki ilişki lojistik regresyon analiz yöntemiyle değerlendirildi. Kritik faktörlerin prediktif analizinde lüzum halinde Cox regresyon P ve Kaplan-Meier P değerleri ayrıca belirtildi. Tekrarlanan ölçümlerle yanıt arasındaki ilişki ise general linear model repeated measure istatistiksel analiz yöntemiyle değerlendirildi.

4. BULGULAR

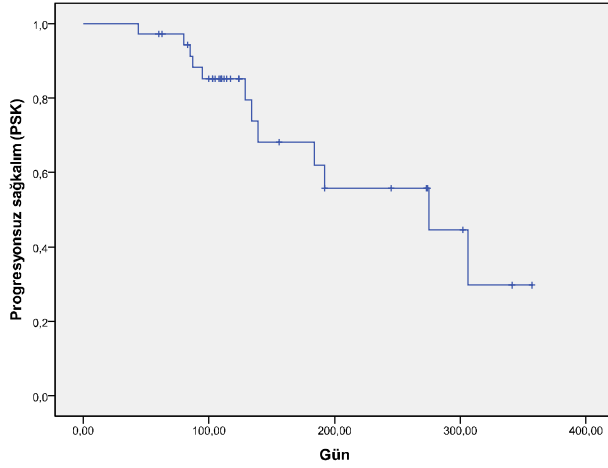
4.1. Genel Bulgular

Ağustos 2010 ile Nisan 2011 arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde tedavi gören toplam 36 ardışık metastatik kolorektal kanserli hasta tez kapsamında değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 57 ± 11 idi. Olguların 20'si (%55.6), erkek 16'sı (%44.4) kadındı. Toplam 28 (%77.8) hasta kolon kanseri, 8 (%22.2) hasta rektum kanseriydi. Tek karaciğer metastazı hastaların %19.4'ünde görüldü. Hastaların bazal ölçümlerine bakıldığında: Bazal rutin biyokimyasal ölçümlerde anormal bulgu görülmedi. Bazal LDH düzeyi: 358 U/L (normali 135-214), bazal CEA değeri: 44 ng/ml (normali 0-4) yüksek saptandı. Demografik özellikler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Demografik veriler.

		N	%	Ortalama	Min – Max
Yaş		36		57.7	34 – 80
Cinsiyet	Erkek	20	55.6		
	Kadın	16	44.4		
Tümör lokalizasyonu	Kolon CA	28	77.8		
	Rektum CA	8	22.2		
Kemoterapi rejimi	İrinotekanlı	29	80.6		
	Oksaliptatinli	7	19.4		
Metastaz sayısı	Tek metastaz	17	47.2		
	Birden çok metastaz	19	52.8		
Tek karaciğer metastazı		7	19.4		
LDH (U/L)				358	1651 – 154
Proteinüri (mg/gün)				150	8 – 560
CEA (ng/ml)				44	1,3 – 621

Hastaların sağkalım analizlerinde; progresyonsuz sağkalım süresi 78 ile 472 gün arasında değişmekle birlikte ortanca progresyonsuz sağkalım 275 gün (9.8 ay) bulundu (Şekil 4.1). Henüz 1 yıllık takip boyunca sadece 5 hasta ex olduğu için genel sağkalım analizi yapılamadı. Bir yıl sonrasında genel sağkalım verilerinin analizi planlandı.



Şekil 4.1. Tüm hastalar için genel progresyonsuz sağkalım eğrisi.

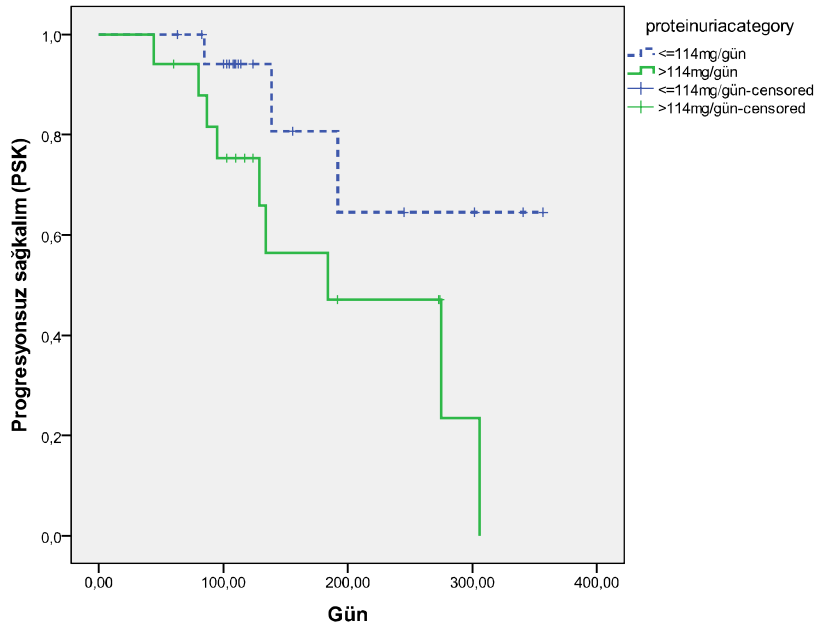
4.2. Progresyonsuz Sağkalımı Belirleyen Faktörler

Progresyonsuz sağkalımın cinsiyet, komorbidite, performans skoru, metastaz tipi (tek karaciğer-karaciğer dışı), metastaz sayısı ile olan ilişkisine bakıldığında gruplar arasında fark görülmedi. Yine progresyonsuz sağkalım ile yaş, kreatinin, ALT, bilirubinler, MPV ve CEA arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca progresyonsuz sağ kalımın alınan kemoterapi rejimiyle olan ilişkisine bakıldı. Kemoterapi irinotekanlı ve oksaliplatinli olarak iki guruba ayrıldı. Kemoterapi rejim türünün progresyonsuz sağ kalımı etkilemediği görüldü ($p= 0,819$). Ancak 24 saatlik bazal idrar proteini ve bazal LDH düzeyinin progresyonsuz sağkalımı etkilediği görüldü [P değeri proteinüri için= 0.060 (CoxReg ile), 0.046 (Kaplan-Meier ile), LDH için 0.024]. Tablo 4.2’de tüm bulgular özetlenmiştir.

Bu bulgulara göre yüksek LDH ve yüksek proteinüri düzeyleri daha kötü prognozla ilişkili. LDH düzeyindeki bir kat logaritmik artış progresyon riskini 23 kat arttırmaktadır. Bazal proteinürisi 114 mg/gün’den fazla olanlarda median (ortanca) PSK= 184 gün, 114 mg/gün veya daha az olanlarda ise median sağkalıma henüz ulaşamadığı görülmekle birlikte mean (ortalama) PSK 285 gün olarak bulundu (Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Progresyonsuz sağkalımla ilişkili faktörler.

	P	Exp(B)
Cinsiyet (Erkek vs Kadın)	0.287	1.931
Yaş	0.174	1.042
Komorbidite (Var vs Yok)	0.785	0.919
ECOG PS (Ordinal değişken)	0.883	1.053
Metastaz tipi (Sadece karaciğer vs diğerleri)	0.604	1.433
Metastaz sayısı (Ordinal değişken)	0.217	1.704
Kemoterapi rejimi (İrinotekan vs Oksaliptin)	0.819	0.832
Bazal proteinüri (≤ 114 mg/gün vs >114 mg/gün)	0.046	3.518
LDH	0.024	23.34
MPV (KT öncesi/sonrası)	0.236	22.2
CEA	0.186	1.00
Bazal günlük proteinüri	0.319	2.67



Şekil 4.2. Progresyonsuz sağkalımın proteinüri ile ilişkisi. Bazal proteinürünün >114 mg/gün olanlarda PSK daha kötü.

4.3. Bevacizumab Yanıtını Etkileyen veya Öngören Değişkenler Var Mı?

Hedef lezyonun tedavi öncesi ve sonrası boyutları recist kriterine göre hesaplandı. Bevacizumab içeren kemoterapiye olan cevap oranına bakıldığında; 36 hastanın 7'sinde (%19.4) yanıt alınamadı, 29 (%80,6) hastada klinik fayda (yanıt+stabillizasyon) görüldü. Hesaplanan recist yanıt değerlerin normal dağılmadığı görüldü. Logaritmik transformasyon ile normal dağılım sağlanamadı. Bu nedenle yanıt median değer olan

0.44'den küçük veya büyük olarak kategorilere ayrıldı. Logistik regresyon analizi ile değerlendirilme yapıldı.

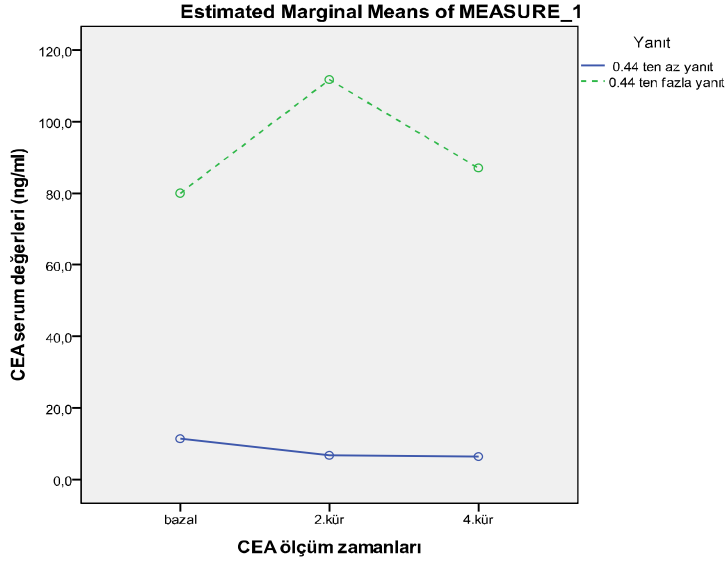
Yanıtı etki eden veya yanıtı predikte eden faktörler araştırıldığında; cinsiyet, yaş, metastaz sayısı, MPV, ALT, total bilirubin, LDH, CEA, bazal proteinüri, ortalama arteriyel tansiyon basıncı veya kemoterapi tipinin yanıtla bir ilişkisi bulunmadı (Tablo 4.3).

Ancak ECOG performans statusu ile metastaz tipinin yanıtı olumlu yönde etkilediği görüldü. Performans skoru düşük olanlarda ($p=0.050$) veya sadece karaciğer metastazı olanlarda yanıtın daha iyi olduğu görüldü ($p=0.034$).

Tablo 4.3. Tedavi yanıtına etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi.

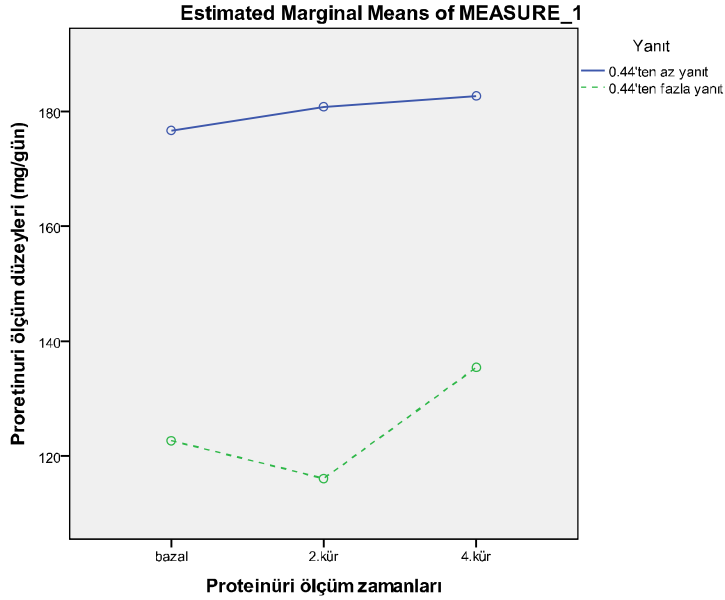
	P değeri	Exp(B)
Cinsiyet (Erkek vs Kadın)	0,940	0,951
Yaş	0,312	1,033
ECOG (Ordinal değişken)	0,050*	2,344
Metastaz tipi (Sadece karaciğer vs diğerleri)	0,034*	0,088
Metastaz sayısı (Ordinal değişken)	0,118	2,372
Kemoterapi tipi (İrinotekanlı vs Oksaliplatinli)	0.506	1,250
MPV	0,249	1,470
Total bilirubin	0,498	0.518
LDH	0,314	1,002
CEA	0,149	1,022
Bazal spot proteinüri	0,367	0,940
Bazal günlük proteinüri	0,392	0,404
Bazal proteinüri ($\leq 114\text{mg/gün}$ vs $>114\text{mg/gün}$)	0,334	0,519
Bazal sitolik kan basıncı	0,107	1,028
Bazal diastolik kan basıncı	0,160	1,052
Ortalama bazal kan basıncı	0,061	1,050

CEA ve proteinüri için yapılan tekrarlayan ölçümlerin yanıtla olan ilişkisine bakıldığında; Kürler sırasında tekrarlanan CEA düzeyindeki değişimin yanıtı öngörmede tek başına yetersiz olduğu görüldü ($p= 0.43$ – Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Tedavi sırasında CEA düzeyi değişiminin yanıtla ilişkisi. Yanıtla ilişkisiz olduğu görülmektedir.

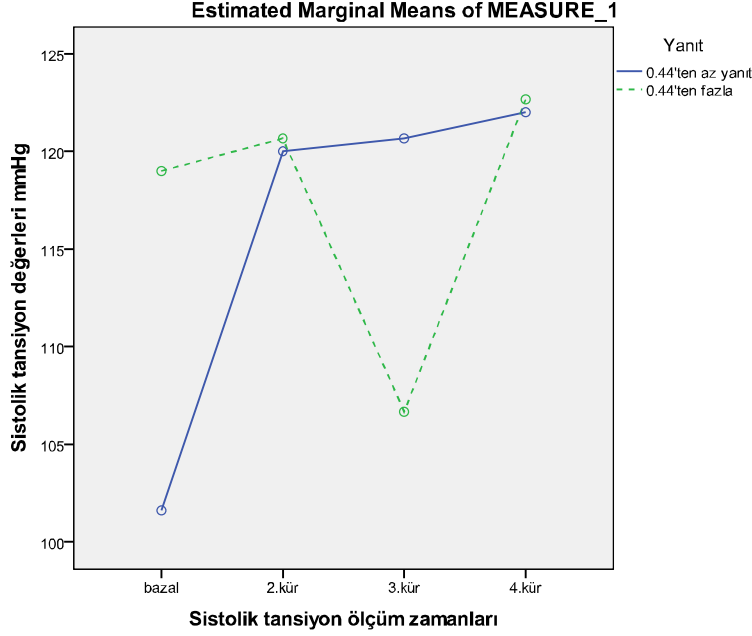
Yine tedavi kürleri arasında bakılan proteinürideki değişimin, yani zamana göre proteinüri miktarındaki değişikliğin, bevacizumablı kemoterapiye olan yanıtı öngörmediği görüldü (P değeri 0,865 – Şekil 4.4).



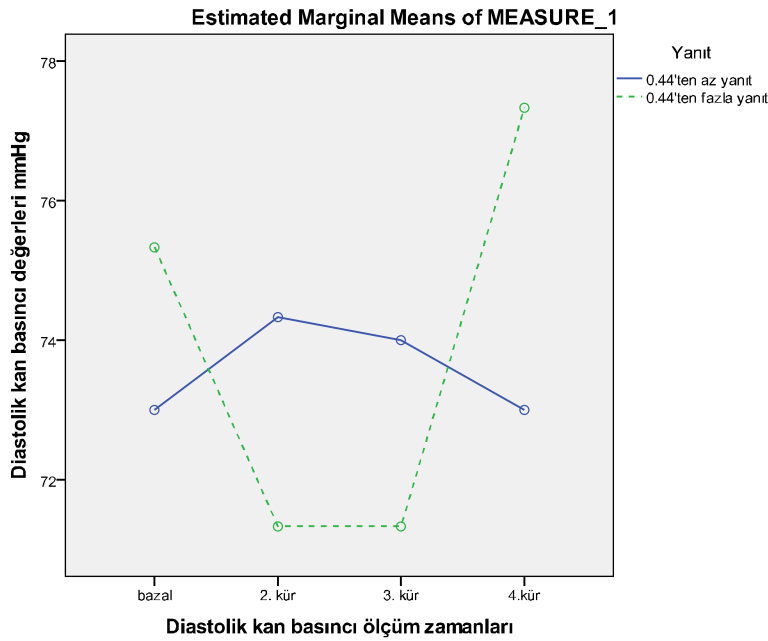
Şekil 4.4. Tedavi sırasında proteinüri değişiminin yanıtla ilişkisi. Yanıtla ilişkisiz olduğu görülmektedir.

Arteriyel tansiyon ölçümlerine bakıldığında; kürler öncesi ve sonrasında yapılan tansiyon ölçümlerinde sistolik tansiyon basıncı yüksek çıkanlarda yanıtın daha iyi olduğu görüldü (P değeri 0.034 – Şekil 4.5), ama diastolik tansiyon için P değeri 0,088 (Şekil

4.6) bulundu. Aynı anlamlılığın diastolik tansiyonda çıkamamasının açıklaması; diastolik kan basıncı ölçümü genelde objektif olmayıp oldukça subjektif bir değerlendirilme olmasına bağlıdır.



Şekil 4.5. Tedavi sırasında kan basıncı değişiminin yanıtla ilişkisi. Sistolik hipertansiyon gelişmesi yanıtla ilişkili gözükmemektedir.



Şekil 4.6. Tedavi sırasında diastolik kan basıncı ölçümü ile yanıt arasındaki ilişki.

Bevacizumaba bağlı proteinürinin bazal LDH düzeyleri ile olan ilişkisine bakıldığında aralarında herhangi bir korelasyon ilişkisi görülmedi ($r^2 = 0.247$, $p=0,146$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda bazal proteinüri ve LDH değerlerinin bevacizumab bazlı tedavi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda prognostik olabileceğini gösterdik. Literatürde bazal proteinürinin bevacizumab bazlı tedavi alan hastalarda prognostik olduğunu gösterir bilgi mevcut değildir. Proteinürinin bu hasta grubu ve bevacizumab bazlı tedavi alanlarda prediktif rülünün de olup olmayacağı sorusu çok önemlidir ve tedavi yönlendirici etkisi olacağı açıktır. Bu soruyu cevaplamak için bevacizumab bazlı tedavi almayan (pür kemoterapi grubu) hastalarda aynı incelemenin tekrarlanması gerekir. Birinci basamakta standart olan bevacizumablı tedavi alamayan hastalarda genellikle bu tedaviye kontrindike bir durum varlığı söz konusudur ve bu kontrindikasyonlar iyi tanımlanmıştır; hipersensivite öyküsü, ciddi hemoraji öyküsü (santral sinir sistemi kanaması, gastrointestinal kanama, vaginal kanama, hemoptizi), ciddi arteriyel tromboembolik olay öyküsü (miyokard infarktüsü, serebral infarkt) gibi durumlarda ya hiç kullanılmamalı veya çok dikkatli kullanılmalıdır ⁶. Bu grup azınlıkta olacağından pür kemoterapi ile tedavi edilen hastaların toplanması güç olabilse de gene de bu analiz önemli bilgiler verecektir.

Bazal proteinürinin neden prognostik olabileceği sorusunun cevabı bilinmemektedir. Ancak metastatik kolorektal kanserin çeşitli mekanizmalarla böbreğin glomerüllerini etkilemesi, bevacizumabın da bu hastalarda daha çok etkili olması düşünülebilir. Örneğin tümör yükü nedeniyle artmış VEGF, endotel fonksiyonunu dolayısıyla glomerul fonksiyonlarını bozarak hem hipertansiyon hem de proteinüriye sebep olmuş olabilir. Nitekim literatürde de bu hasta grubunda hipertansiyon ile proteinürinin nispeten paralellik gösterdiği belirtilmektedir^{65,66}. Fakat, bizim çalışmamızda bu iki faktör ilişkisiz bulunmuştur. Dolayısıyla her iki faktörün ortaya çıkışında birbirinden farklı mekanizmalar da rol oynayabilir.

Ek olarak çalışmamızda bulunan bir diğer prognostik gösterge LDH yüksekliğidir. Yüksek LDH ile prezente olan hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır. Aslında bu bilgi bevacizumab almayan diğer kolorektal kanserli hastalar için zaten bilinmektedir. Bunun açıklaması yüksek LDH düzeylerinin artmış tümör yükü ile paralellik göstermesidir. Tümör yükü fazla olan hastalarda prognozun daha kötü alacağı açıktır. Preklinik ve klinik veriler yüksek serum LDH düzeylerinin yüksek anjiogenetik tümörler için de bir biomarkır

olduğunu göstermektedir. Bu nedenle artmış LDH düzeyleri kötü prognozu predikte eder^{31,34,70}.

Çalışmamızda yanıt ile ilişkili olan parametreler performans statusu, metastaz tipi ve hipertansiyon olarak tespit edildi. Buna göre performans statusu iyi olan, tek karaciğer metastazı olan veya tedavi sırasında arteriyel kan basıncı yükselen hastalarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu söylenebilir. Tedavi sırasında kürler arasında tekrarlanan proteinüri ile yanıt arasında ise herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu bulguların olumlu prognostik faktörler olduğu zaten bilinmekteydi^{7,8,71}. Performans skoruyla ilgili Sargent ve ark. yaptığı bir metaanalizde performans skorunun 2 olması (PS2), PS0 veya PS1 olmasına göre PSK, GSK, cevap oranı ve yan etkiler yönünden çok daha kötü sonuçları olduğunu gösterilmiştir⁷¹. Bevacizumab tedavisi sırasında hipertansiyon gelişen hastalarda da hem PSK hem GSK'nın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Scartozzi ve ark. yaptığı çalışmada 39 hasta ele alınmış. Bu hastaların %20'sinde hipertansiyon gelişmiş ve bunlarda progresyonsuz sağkalım nonhipertansiflere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (14.5 ay vs 3.1 ay, $p=0.004$)⁷. RYANNE WU ve ark. yaptığı çalışmada da 84 hasta değerlendirilmiş. Toplam bir yıllık takipte genel sağkalımda %92'ye %76 ($p=0.03$), progresyonsuz sağkalımda %62'ye %19 ($p=0.004$) hipertansif grup lehine iyileşme görülmüş⁸. Bu bilgiler ışığında biz kendi hasta grubumuzda da standart prognostik faktörlerin etkili olduğunu göstermiş olduk.

Sonuçta, klinisyen için bir prediktif faktörün ideal olarak tedavi başlamadan bilinmesi faydalı olacağından, bazal proteinüri seviyesinin prediktif bir rolü olup olmadığının ek çalışmalarla incelenmesinin pratik ve klinik önem taşıdığı düşüncesindeyiz. Bu yolda bevacizumab alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda bazal proteinürinin prognostik önemini göstermiş olmamız bevacizumabın daha odaklı kullanımı için önemli bir adımdır.

6. SONUÇLAR

Bevacizumab bazlı kemoterapi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda bazal proteinüri seviyesinin yeni ve özgün bir belirteç olarak tedavi etkinliği ve sağkalım ile ilişkili olabileceğini bulduk. Ek olarak tümör yanıtının da literatürle uyumlu olarak tedavi esnasında hipertansiyona meyilli hastalarda daha belirgin olduğunu gösterdik. Özellikle bazal proteinüri seviyesinin prediktif bir belirteç olarak bevacizumab bazlı tedavi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda ek çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

Metastatik koleraktal kanserde (mKRK) yaygın olarak kullanılan bevacizumabın klinik survival üzerine olan faydası kanıtlanmıştır. Ancak görülecek klinik fayda ile ilişkili olabilecek parametrelere ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda klinik fayda ve prognozun proteinüri ve diğer parametrelerle olan ilişkisine bakıldı.

Çalışmamıza bevacizumab alan mKRK'li hastalar alınmıştır. Hipertansiyon, 24 saatlik idrarda proteinüri ve diğer rutin parametreler tedavi başlamadan önce ve tedavi süresince belli aralıklarla kaydedildi. Kemoterapinin 4. küründen sonra tedavi yanıtları değerlendirildi. Bir yıllık takip sonunda çeşitli parametrelerin ve özellikle proteinürinin elde edilen progresyonsuz sağkalım (PSK) ve yanıt ile ilişkisine bakıldı.

Çalışmaya 36 ardışık hasta alınmıştır. Hastaların 20'si (%55.6) erkek, 16'sı (%44.4) kadın ve ortalama yaşı 57 idi. Genel median PSK 275 gün (9.8 ay) bulundu. Bazal proteinürisi 114 mg/gün'den fazla olanlarda median PSK 184 gün (6.5 ay) gibi daha düşük iken ($p=0.046$), 114mg/gün'e eşit veya düşük olanların ise median PSK'sına henüz ulaşamamıştır. Dolayısıyla renal proteinüri fazlalığı bu hastalarda negatif prognostik faktördür. Yine yüksek LDH düzeyi olanlarda PSK'nın daha kısa olduğu görüldü ($p=0.0024$, $\text{Exp}(B)=23$). Bevacizumab yanıtının performans satatusünün iyi olduğu ($p=0.05$), tek karaciğer metastazı olan ($p=0.034$), tedavi sırasında hipertansif seyreden hastalarda ($p=0.034$) daha iyi olduğu görüldü.

Çalışmamızda bazal proteinüri ve LDH değerlerinin bevacizumab bazlı tedavi alan mKRK'li hastalarda prognostik olabileceğini gösterdik. Literatürde bazal proteinürinin bevacizumab bazlı tedavi alan hastalarda prognostik olduğunu gösterir bilgi mevcut değildir. Ayrıca tedaviden görülen fayda ile performans durumu, tek karaciğer metastazı ve tedavi sırasında gelişen hipertansiyon arasında literatürle uyumlu bir ilişki bulundu. Bevacizumab alan mKRK'li hastalarda bazal proteinürinin prognostik önemini göstermiş olmamız bevacizumabın daha odaklı kullanımı için önemli bir adımdır. Bazal proteinüri seviyesinin prediktif bir rolü olup olmadığının ek çalışmalarla incelenmesinin pratik ve klinik önem taşıdığı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, metastatik kolorektal kanser, prognostik ve prediktif faktörler, proteinüri.

8. ABSTRACT

The Relationship Between Treatment Response, Proteinuria and Other Clinical Factors in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Bevacizumab-Based Chemotherapy

Efficacy of bevacizumab -which is widely used at metastatic colorectal cancer (mCRC)- on clinical survival has been proved. But parameters predicting this clinical efficacy are unknown at present. With this study, we aimed to investigate the predictors of treatment benefit with bevacizumab based chemotherapy in patient with mCRC.

Thirty-six successive patients with mCRC receiving bevacizumab based chemotherapy were enrolled to the study. Hypertension, 24-hour proteinuria and other routine parameters were recorded before and during the treatment with certain intervals. After a 1-year followup, relationship of progresyon-free survival (PFS) and response with various parameters and especially proteinuria, was evaluated.

Of 36 patients included, 20 (55.6%) were male and 16 (44.4%) were female, where mean age was 57. Overall median PFS was calculated as 275 days (9.8 months). At patients with basal proteinuria higher than 114 gr/day had a lower median PFS such as 184 days (6.5 months) ($p=0.046$), where median PFS of patients with basal proteinuria equal to or lower than 114 gr/day was not reached. Therefore, the level of renal proteinuria is a negative prognostic factor for these patients. Similarly, PFS was observed to be lower at patients with high LDH levels ($p=0.0024$, $\text{Exp(B)}=23$). Bevacizumab response was observed to be better at patients with favorable performance status ($p=0.05$), who have a single liver metastasis ($p=0.034$) and who tend to be hypertensive during the treatment ($p=0.034$).

In our study, we demonstrated that basal proteinuria and LDH levels may be prognostic at patients with mCRC receiving bevacizumab-based treatment. In literature, there has been no study up to now regarding basal proteinuria as a prognostic factor for patients receiving bevacizumab-based treatment. Our observation about the prognostic importance of basal proteinuria for patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab is an important step for more focused use of bevacizumab. We believe that it is important to investigate whether basal proteinuria has a predictive role in this group of patient with further studies, and this has practical and clinical implications.

Key words: Bevacizumab, metastatic colorectal cancer, prognostic and predictive factors, proteinuria.

9. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2011. Also available online. Last accessed July 27, 2011.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
3. Saltz LB, Clarke S and Diaz-Rubio E. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in MCRC: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–9.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ and Meropol NJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–44.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
6. Genentech. Bevacizumab prescribing information. <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/> [accessed Sep, 2011].
7. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; 20: 227-30.
8. Ryanne Wu R, Lindenberg PA, Slack R, Noone A, Marshall JL, He AR. Evaluation of hypertension as a marker of bevacizumab efficacy. *J Gastrointest Cancer* 2009; 40: 101-8.
9. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab.
10. Filella X, Molina R, Grau JJ. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992; 216 (1): 55-9.
11. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (1): 65-71.

12. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2912-9.
13. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342 (2): 69-77.
14. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 51 (1): 38-75; quiz 77-80, 2001 Jan-Feb.
15. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998; 83 (2): 259-66.
16. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2843-77.
17. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2000.
18. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22 (2): 183-9.
19. Colon and Rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 143-64.
20. Colon and Rectum. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002; 113-24.
21. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(6): 295-308.
22. Nelson H, Petrelli N, Carlin A. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 583-96.
23. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(12): 2936-43.
24. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in

- stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials (abstract 4008). *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl).
25. André 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*; 27(19): 3109-16.
 26. Fong Y, Fortner J, Sun RL. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3): 309-18; discussion 318-21.
 27. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2038-48.
 28. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3): 975-9; discussion 979-80.
 29. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(21): 4097-106.
 30. Hoff PM, Ansari R, Batist G. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2282-92.
 31. Saltz LB, Cox JV, Blanke C. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 905-14.
 32. de Gramont A, Figer A, Seymour M. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 2938-47.
 33. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9209): 1041-7.
 34. Tournigand C, André T, Achille E. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229-37.

35. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 4866-75.
36. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4779-86.
37. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(27): 4224-30.
38. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013-9.
39. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. [Abstract] *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): A-2, 1s.
40. Cunningham D, Humblet Y, Siena S. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337-45.
41. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408-17.
42. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1658-64.
43. Douillard JY, Siena S, Cassidy J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4697-705.
44. Peeters M, Price TJ, Cervantes A. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as

- second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4706-13.
45. Rosen L. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control* 2002, 9(2): 36–44.
 46. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 88: 579–91.
 47. Cao Y, Tan A, Gao F. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(6): 677–85.
 48. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2006–12.
 49. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60–5.
 50. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3697–705.
 51. Grothey MM, Purdie DM. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5326–34.
 52. Okines A, Cunningham D. Current perspective: bevacizumab in colorectal cancer – a time for reappraisal? *Eur J Cancer* 2009; 45: 2452–61.
 53. Ribero D, Wang H, Donadon M. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110(12): 2761–7.
 54. Scappaticci A, Skillings JR; Holden SN. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16): 1232–9.
 55. Cunningham D on behalf of the First BEAT investigators, E.R.F. Van Cutsem, S. Berry and A. Kretzschmar. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009.

56. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 672–80.
57. Tol J, Koopman M, Cats A. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 563–72.
58. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the bond-2 study, *J Clin Oncol* 2007; JCO.2007.12.0949.
59. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979–94.
60. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: An individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1013-7.
61. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 274–81.
62. Loupakakis F. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 26: 29:58 DOI: 10.1186/1756-9966-29-58.
63. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks for proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186–93.
64. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1362–9.
65. Yang JC, Haworth L, Sherry RM. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–34.
66. Cynthia L. Bevacizumab-related toxicities: association of hypertension and proteinuria. *Community Oncology* 2006; 2: 90-3.

67. Vuorela P, Helske S, Hornig C. Amniotic fluid—Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 353-7.
68. Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 144-8.
69. Eremina V, Sood M, Haigh J. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-16.
70. Diaz R, Aparicio J, Girones R. Analysis of prognostic factors and applicability of Kohne's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 197-202.
71. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1948–55.