



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEVACİZUMAB KEMOTERAPİSİ ALMIŞ
METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLU
HASTALARIN HEMOGRAM PARAMETRELERİNDEKİ
DEĞİŞİKLİĞİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim GÖKTAŞ

Antalya, 2012



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEVACİZUMAB KEMOTERAPİSİ ALMIŞ
METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLU
HASTALARIN HEMOGRAM PARAMETRELERİNDEKİ
DEĞİŞİKLİĞİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim GÖKTAŞ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Burhan SAVAŞ

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Ender TERZİÖĞLU ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Burhan SAVAŞ'a, rotasyon eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim Dallarının değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına, eğitim hayatım boyunca çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma ve emeği geçen bütün dahiliye ekibi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen başta anne ve babam olmak üzere bütün aileme, beni bugünlere getiren değerli ağabeyim A.Vahap GÖKTAŞ 'a sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektal Kansere Genel Bakış	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi ve Tedaviler	24
3.2. İncelenen Parametreler	24
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Genel Bulgular	26
4.2. Progresyonsuz Sağkalımı Belirleyen Faktörler	27
4.3. Bevasizumab Yanıtını Ölçebilecek Prediktif / Prognostik Ölçümler	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	34
7. ÖZET	35
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	5- Flourourasil
CAPOX	Kapesitabin ve oxaliptatinli kemoterapi rejimi
CEA	Karsino embriyojenik antijeni
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epitelyal groft faktör reseptörü
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
FOLFİRİ	5-Flourourasil, Leucoverin ve İrinotekan' nın kullanıldığı kemoterapi rejimi
FOLFOX	5-Flourourasil, Leucoverin ve Oxaliptatin' ni kullanıldığı kemoterapi rejimi
FUFA	5-Fuluoraurasil ve folinik asit'in birlikte kullanıldığı kemoterapi rejimi
GSK	Genel Sağkalım
HNPCC	Hereditör nonpoliposis kolon kanseri
HR	Hazard ratio
KRK	Kolorektal karsinom
mKRK	Metastatik kolorektal karsinom
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PSK	Progresyonsuz sağkalım
TNM	Tümör, Nod, Metastaz; evreleme sistemi
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Anatomik evre / Prognostik gruplar	10
2.2. Kemoterapiye baēlı yan etki vakaları	16
2.3. Kemoterapi rejimlerine göre yan etki sıklıēı	16
2.4. Klinik çalışmalarda kullanılan hipertansiyon skalası (CTCAE v2)	17
3.1. Hastalara verilen kemoterapi rejimleri	24
4.1. Hastaların demografik �zellikleri	26
4.2. Tedavi yanıtına etki edebilecek parametreler	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Antianjiogenetik ilaçlar ve hedefleri	14
2.2. Rektum kanserinde tümör derecelerine göre 5 yıllık sağkalım	22
4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkileri	27
4.2. 6. ay hemogram değerleri ile genel sağkalım arasındaki ilişki	29
4.3. Başlangıç eozinofil değerleri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki	30
4.4. 6. ay eozinofil değerleri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki	30
4.5. 9. ay eozinofil değerleri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki	31
4.6. 9. ay trombosit değerleri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki	31

1. GİRİŞ

Kanser, bazı gelişmiş ülkelerde en sık ölüm sebebi iken, gelişmekte olan ülkelerde ikinci en sık ölüm nedenidir (1). 2008 yılında yapılan bir çalışmada tüm dünyada 12.7 milyon kanser vakası tespit edilmiş olup, bunun 7.6 milyonu ölümlle sonuçlanmıştır. Kanser vakalarının %56'sı ve ölümlerin de %64'ü gelişmiş ülkelerde saptanmıştır (2). Kolorektal kanser dünyada yaygın görülen bir hastalık olup oldukça ölümcüldür. ABD'nde 2012 yılında olması beklenen yeni kolorektal vaka sayısı 143.460 olup, bu vakalardan beklenen ölüm sayısı 51.690 (%36) olarak öngörülmektedir.

ABD'nde kolorektal kanserlerin yaklaşık %20'si tanı anında metastatik olarak saptanmaktadır (3). En çok metastaz olan bölgeler lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Hastaların başlangıç semptomları sağ üst kadranda ağrı, karın şişliği, çabuk doyma, supraklavikular lenfadenopati olarak sıralanabilir. Metastatik kolorektal karsinomlu (mKRK)'lu hastaların tedavisinde kullanılan bevasizumab vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF-A) hedef alan bir insan monoklonal antikorudur. Bevasizumab kemoterapisi 2004 yılında ABD'nde onay aldıktan hemen sonra FOLFOX ve bevasizumab kombinasyon rejiminin faz II ve III çalışması olmadığı halde, kısa süre içinde bu rejim ülkede mKRK hastalarının palyatif tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada bevasizumab kemoterapisi almış metastatik kolorektal karsinomlu hastaların tedavi süresince hemogram parametrelerindeki değişimin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kansere Genel Bakış

Kolorektal karsinom (KRK) tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Kanser tanısı olarak kadınlarda 2. en sık, erkeklerde ise 3. en sık kanser tipi olarak karşımıza çıkmaktadır. 2008 yılında 1.2 milyonun üzerinde yeni vaka tanı almış olup, bunların 608.700 kadarı ölümle sonuçlanmıştır (1).

Kolorektal kanserlerin dünya genelinde görülme sıklığı değişiklik göstermektedir. Coğrafi dağılım olarak bakıldığında Avusturalya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha fazla görülürken, Afrika ve Güney - Orta Asya'da daha az görülmektedir (1). Bu farklılık diyetel faktörlerin farklı olmasına ve genetik etkinin bir sonucu gibi görünmektedir. Yaş sporadik kolorektal kanser için major bir risk faktörüdür. Kalın barsak kanserleri 40 yaşından önce nadir görülürler. Sıklığı özellikle 50 yaş sonrasında artış göstermektedir ve yaşa bağlı insidans takip eden her dekatta artmaktadır (4). Yaşam boyu ortalama risk faktörü olan kişilerde KRK insidansı %5 civarındır. Vakaların %90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. ABD'nde erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan %25 daha fazla görülmektedir (5).

Risk Faktörleri

Kolorektal kanser batı tipi yaşam tarzı ile yakından ilişkili olan bir kanserdir. Geçtiğimiz on yılda diyet, yaşam tarzı ve bazı ilaçların bu malignite ile ilgili olduğunu öğrenmiş bulunmaktayız.

Diyetel faktörler: 4.dekattan sonra lif içeriği yüksek gıdalardan özellikle meyve ve sebze ağırlıklı beslenme kolorektal kanser için düşük riskli beslenme tarzıdır. Yüksek lif içeriği fekal karsinojenlerin absorpsiyonunu azaltır, kolonik geçiş zamanını düzenler, safra asitlerinin metabolizmasını düzenler, kolonik pH'yı düşürür veya kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesini sağlar (6). 6 vaka-kontrol çalışmasını değerlendiren bir meta analiz çalışmasında yüksek lif içerikli diyetin kolon kanseri riskini %40 ile %50 oranında düşürdüğü belirtilmiştir (7). Vaka – kontrol çalışmalarındaki bu ilişkiye rağmen, daha büyük çaplı prospektif kohort

Çalışmalarda ise bu ilişki daha zayıf olarak bulunmuştur (8). Ancak 13 prospektif kohort çalışmanın incelendiğı ve toplam 25.628 katılımcının 6-20 sene izlendiğı bir çalışmada yüksek lif alımı ile kolorektal kanser arasında ılımlı bir ters ilişki olduğu gösterilmişti. Ancak diğery diyetseyel ve koruyucu faktörler hesaba katılınca bu ilişkinin kaybolduğı olduğı sonucuna varılmıştır (9). Sonuç olarak yüksek lifli gıdalar, meyve ve sebze tüketimi ile kolorektal kanseri büyük ölçüde önlemek mümkün değildir. Ancak diğery diyetseyel faktörler, örneğinin folat ve koruyucu önlemler alınmalıdır. Yüksek lif, meyve ve sebze içerikli beslenme sadece KRK için değil, aynı zamanda divertikül oluşumunun engellenmesi, kabızlık ve diğery kronik barsak hastalıkları içinde koruyucu özellikleri vardır. Kırmızı et, yağ ve karbonhidrat alımı ile ilgilide bazı çalışmalar yapılmıştır. Fazla miktarda kırmızı et tüketiminin KRK ve adenom için bir risk faktörü olduğı ilgili çalışmalarda ortaya konmuştur (10). ABD’nde yapılan bir prospektif kohort çalışmada haftada beşten fazla kırmızı et tüketenlerin ayda birden az tüketenlere göre üç kat daha fazla kolorektal kanser riski taşıdığı belirtilmiştir (11). Kırmızı etin bu etkisinin mekanizması net olmamakla beraber, endojen bir mitojen olan insülin sekresyonunu uyarması olabilir. Ayrıca içeriğindeki doymuş yağ asidi oranları, indirgenmiş demir ve karsinojenik aminlere de bağılı olabilir. Aşırı yağlı ve yüksek rafineli karbonhidrat alımı da risk faktörü olarak görölmektedir. Yüksek rafineli karbonhidrat alımı sonrası sekrete edilen insülin karsinojenik stimuluslara yol açtığı bazı çalışmalarda gösterilmesine rağmen diğery birçok çalışmada bu verifiye edilememiştir (12).

Bir diğery diyetseyel faktörde folattır. Folik asit DNA sentezinde ve metilasyonunda görev alan önemli bir vitamindir. Bu temel bilgiden yola çıkılarak folat ile KRK arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve özellikle diyet ile beraber alınan folik asitin kolorektal kanser riskini azalttığı belirtilmiştir ancak dışarıdan alınan oral folik asitin aynı etkiye sahip olmadığı belirtilmiş olup, bu muhtemelen folik asitin etkisi için gerekli diğery proaktif maddelere ihtiyaç duyması ile izah edilmeye çalışılmıştır (13).

Yaşam tarzı

Alkol: Alkol ile kolorektal karsinom arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Ancak yapılan birçok çalışmada fazla miktarda alkol alan kişilerde kolorektal kanser sıklığının arttığı belirtilmiştir. 8 tane prospektif kohort çalışmanın incelendiği ve 500.000 katılımcının olduğu değişik risk faktörlerinin de incelendiği bir derlemede günde 30 gr'dan fazla alkol tüketenlerin içmeyenlere göre %1.24 daha fazla risk taşıdığı belirtilmiştir (14). Alkolün bu etkisinin nedeni net değildir. Alkol diyet ile alınan folat miktarını azaltır, metil gruplarının metabolizmasını antagoneze edip anormal DNA metilasyonuna neden olabilir.

Sigara: Klasik çalışmalarla sigara içimi ve artmış kolorektal kanser riski arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bunun nedeni muhtemelen sigara maruziyeti ile tümör oluşumu için gerekli olan zamanın 30-40 sene gibi uzun olmasıdır. Yine aradan geçen zamanın kısa olması nedeni ile tütün kullananlarda daha fazla adenom gelişme riski mevcuttur (15). Fakat kolorektal kanser tanısı alan kişiler sorgulandığında geçmişte çoğunun sigara içicisi olduğu bilinmektedir. Bu muhtemelen sigaranın yarattığı genetik hasara bağlıdır. Ayrıca birçok yeni çalışmada 31 yıldan daha eski sigarayı bırakan kişilerde KRK riskinde artış tespit edilememiştir (16). Sonuç olarak hayatın ilerleyen dönemlerinde sigaranın bırakılması kanser riskinde azalmaya yol açmaz ve genç yaşta sigara içmeye başlayanlarda şüphelide olsa bir risk artışından bahsetmek mümkündür.

Vücut kitlesi ve yağ dağılımı

Çalışmalar vücut kitle indeksinin (VKİ) artışı ile kolorektal kanser riskinin arttığını göstermektedir. ABD de yapılan bir çalışmada normal vücut kitle endeksi 5 birim fazla olan erkeklerde normal olanlara göre iki kat daha fazla kolon kanser riski vardır (17). Yine VKİ 29 kg/m²'den fazla olan bayanlarda normal olanlara göre yaklaşık 1.5 kat daha fazla risk söz konusudur ve yine 1 cm'den büyük adenom gelişme riski de 2 kat daha fazla bulunmuştur (18). Bu güçlü ilişki erkeklerde kadınlardan daha fazla belirgindir ve kolon kanserinde rektum kanserine göre daha fazla bir risk artışı mevcuttur. Rektal kanserde erkekler için zayıf bir ilişki söz konusu iken kadınlarda risk artışı saptanamamıştır.

Bu ilişkinin mekanizması net olmamakla beraber insülinin mitojenik etkisi, obeziteye bağlı insülin direnci ve hiperinsülinemi sonucu oluşan yüksek IGF-1

değerleri buna neden olabilir. Bu temel bulgulara göre obezite ve özellikle bel çevresinin kalın olması KRK için bir risk faktörü gibi gözükmektedir.

Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite ile kolorektal kanser riskinin azaldığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fiziksel aktivite ile kolonik geçiş zamanının azalması, insülin rezistansının düşmesi, anti inflamatuvar etkinin olduğu bilinmektedir. Muhtemelen tüm bu etkiler sonucunda hareketli bir yaşam tarzı olan kişilerde daha düşük kolorektal kanser riski söz konusudur. ABD’nde yapılan bir meta analiz çalışmasında hafta başına saatte 21 metre ve daha fazla yürüyen kişilerde saatte 2 metreden az yürüyen kişilere göre %24 daha az kolorektal kanser riski olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar kadın ve erkeklerin her ikisi içinde geçerlidir (19).

İlaçlar

1980 ve 1990 yıllarından beri aspirin kullanımı ile kolorektal kanser riskinin ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Takip eden yıllarda yapılan klinik gözlemler ve vaka-kontrol çalışmaları bu sonuçları doğrular nitelikte olmuştur. Non- steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (örnek: sulindak) ve selektif COX-2 inhibitörü olan selokoksib familyal adenomatöz polipozis sendromlu hastalardaki polip yükünü azaltmaktadır (20). Aspirin ile ilgili yapılmış randomize placebo kontrollü çalışmalarda kısa süreli aspirin kullanımının direkt olarak sporadik karsinogenezisi azalttığı ve daha önceden kolorektal kanser öyküsü olan kişilerde yeniden adenom gelişme riskini azalttığı ortaya konmuştur (21).

Hereditör kolorektal kanser sendromları

Familyal adenomatöz polipozis: Familyal adenomatöz polipozis (FAP) ve benzeri sendromlar (Turcot’s sendromu, Gardner sendromu) kolorektal kanserlerin %1’inden daha azından sorumludurlar. FAP kolorektal kanser riskini %5 arttıran ve otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Temelinde 5q22-q21 kromozomunda yer alan APC genindeki 800’den fazla tanımlanan germline mutasyona bağlıdır. 1/10.000 ile 1/30.000 doğumda bir görülür. Semptomların başlangıç yaşı ortalama 16 olmakla beraber polipler yaşamın 2. ve 3. dekatında

gelişirler. Oluşan polip sayısı 100 ila 1000 arasında olabilir. Tanı için artık genetik testler kullanılmaktadır.

Lynch sendromu: Herediter non- polipozis kolorektal kanser (HNPCC) olarak da bilinen Lynch sendromu tüm kolorektal kanserlerin %1–3’ünden sorumlu tutulmaktadır. Otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Lynch sendromu ile ilişkili KRK sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadırlar, ortalama tanı yaşı 48, ayrıca proksimal kolonu daha fazla tutmaktadır. Mortaliteye bakıldığında Lynch sendromu ile ilişkili KRK’larda yaşam süresi daha fazladır bu muhtemelen daha az metastaz yapma eğiliminden kaynaklanmaktadır. Temelde olan mutasyon bozukluğuna bağlı olarak başta endometrium kanseri olmak üzere metakron ve senkron kanserlerde tespit edilebilir.

Bütün bunlarında dışında sporadik veya ailesel KRK ve/veya adenom öyküsü bulunanlarda da kanser riski mevcuttur. Kolorektal kanser primer cerrahisi sonrası ilk 5 yılda hastaların %1.5–3’ünde metakron bir primer kanser saptanması söz konusudur. Öyküsünde 1 cm’den büyük adenom olan kişilerde adenom tipi özellikle villöz ve tubulovillöz adenom ise KRK için risk yaklaşık 3.5 ile 6 kat daha fazladır. 1 cm’den daha küçük ve tübüler adenomlar için artmış bir risk saptanmamıştır (22).

İnflamatuvar barsak hastalıkları

Ülseratif kolit: Ülseratif kolit tanılı hastalarda KRK riskinin artmış olduğu çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Ülseratif kolitli hastalarda hem kolon hem de rektum kanseri riski artmaktadır. Bu risk artışı her iki cinsiyet içinde söz konusudur. En önemli belirleyici faktör tanı anında hastalığın yaşı ve tutulum derecesi ile ilgilidir. Bu rölatif risk genel popülasyona göre pankolit olanlarda 14.8, sol kolon tutulumu olanlarda 2.8 ve proktit şeklinde olanlarda ise 1.7 kat kadar artmıştır (23).

Crohn hastalığı: Crohn hastalığında hastalık süresi arttıkça kolorektal kanser gelişme riskinde de bir artış söz konusudur. Crohn hastalarının yaklaşık %0.4-0.8’inde KRK gelişmektedir (24). Özellikle kolon tutulumlu striktür veya fistül gelişmiş olgularda risk daha da belirgindir. Tanı yaşı da ülseratif kolonda olduğu gibi sporadik vakalardan daha erken olmaktadır.

Tanısal Yöntemler

Kolorektal kanserin başlıca semptomları sıklık sırasına göre karın ağrısı, bağırsak alışkanlığında değişiklikler, melena veya hematokezya, güçsüzlük, anemi ve kilo kaybı olarak sıralanabilir. Tanı hiçbir şikayeti olmadan veya yüksek risk faktörlerine sahip kişilerde rutin kontroller sırasında da saptanabilir. Tanı için başlangıç adım her zaman olduğu gibi öykü, fizik muayene ve olası risk faktörlerini ortaya koymaktır. Tetkik aşamasında ise kolorektal kanserlerin çoğunluğu mukozadan ortaya çıktığı için başlangıç testi genellikle semptomatik bireylerde kolonoskopi olmaktadır. Kolonoskopi hem lezyonun doğrudan görülmesi, hem de lezyondan biopsi alınabilmesi ve eğer varsa bir polipoid lezyonun çıkarılmasını sağladığı için başlangıç testi olarak kullanılmaktadır.

Baryumlu kolon grafisi de flexibl sigmoidoskopi ile beraber yapılırsa bazı vakalarda tanı koydurucu özelliği bulunmaktadır. Özellikle tümöral obstrüksiyon veya yetersiz barsak temizliği gibi sorunlardan dolayı kolonoskopiden faydalanılamadığı durumlarda tanıda kullanılabilir. Ancak biopsi alınamaması bu tekniği önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Sigmoidoskopi sayesinde de splenik flexuraya kadar olan kolon taranabilir.

Kolonoskopi ve diğer invazif işlemler için belirli bir hazırlık dönemi ve teknik temizlik gerekir. Bu gibi koşulların yeterli olmadığı durumlarda tanı için bilgisayarlı tomografide (BT) kullanılabilir. Bağırsakların üç boyutlu görüntülenmesi, dışkı gibi teknik engellerin olmaması ve kolon dışı organlarında görüntülenebilmesi ve sonrasında oluşturulacak olan hastalık evresi içinde kullanılabilir olması avantajlarıdır.

Kolorektal kanserler için karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi serum marker düzeyi olarak kullanılmaktadır. Ancak sensitivitesi ve spesifikliğı düşüktür. Bundan dolayı bir tanı ve tarama aracı olarak kullanımı önerilmemektedir. Serum CEA düzeyleri tanısı konmuş KRK vakalarında tümör yükünü belirlemek ve tümör progresyonu açısından önemli belirteç haline gelir. Ayrıca operasyon öncesi CEA düzeylerinin operasyon sonrası normale gelmesi beklenir ve eğer yüksekliğı devam ederse bir rezidüel tümör varlığının işareti de olabilir.

Kolorektal kanser için tarama önerileri risk faktörlerinin varlığına göre belirlenmektedir. 50 yaşından daha yaşlı kişiler KKK için ortalama bir risk faktörüne sahip olurlar. Her 10 yılda bir kolonoskopi veya 5 yılda bir kolon için BT, 5 yılda bir sigmoidoskopi yada yıllık gaitada gizli kan testi tarama testleri olarak önerilmektedir. Kişisel risk faktörlerinin varlığına göre bu taramaların sayısı ve sıklığı değişebilmektedir. Birinci derece akrabalarında kolon kanseri olan veya genç yaşta kolon kanseri tanısı alan ikinci derece akrabaları olan kişilerde taramaya 40 yaşından önce veya en genç tanı alan kişinin yaşından 10 yıl önce başlanması gerektiği belirtilmektedir. Yapılan kolonoskopide 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Kanseri riskini arttıran familial adenomatöz polipozis ve onun varyantlarına sahip kişilerde tarama 30 yaşında başlamalı ve 5 yılda bir tekrarlanmalıdır.

Kolorektal kanserlerde sınıflama ve evreleme

Kolorektal tümörler arasında en çok epitelyal tümörler görülmektedir. Epitelyal tümörler arasında da ilk sırayı adenomlar almaktadır. Adenomlar tubuler, villöz ve tubulovillöz adenomlar şeklindedir. Geçmişten beri villöz komponent bulunduran adenomların kolorektal kanser riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Kanseri olarak en sık adenokarsinom ortaya çıkmaktadır. Onun dışında non epitelyal tümörler (lenfoma, lipom, gastrointestinal stromal tümörler, leiomyosarkomlar), polipler ve ikincil tümörler görülebilmektedir.

Evreleme amaçlı çeşitli sınıflama sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları TNM, Dukes ve Modifiye Astler-Coller sınıflama sistemleridir. Klinikte en yaygın kullanımı olan TNM sınıflama sistemidir. Ancak her üç sınıflama sisteminin korelasyon düzeyini gösteren veriler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Kolorektal kanserlerde TNM sınıflaması aşağıdaki gibidir (25).

Primer tümör (t)

- Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 : Primer tümörün kanıtı yok.
Tis : Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu.
T1 : Tümör submukozayı invaze etmiş.
T2 : Tümör muskularis propriayı invaze etmiş.
T3 : Tümör muskularis propria yoluyla perikolorektal dokuları invaze etmiş.
T4a : Tümör visseral periton yüzeyine yayılmış.
T4b : Tümör komşu organ ve yapılarını doğrudan invaze etmiş yada yapışmış.

Regional lenf nodu

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

Uzak metastaz (M)

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

DUKE SINIFLAMASI

- A : Mukozayla sınırlı
B1 : Muskularis mukozaya invaze fakat aşmamış
B2 : Muskularis mukozayı aşmış
C1 : Rektal duvarla sınırlı, lenf nodu metastazı var
C2 : Rektal duvarı aşmış, lenf nodu metastazı var

Tablo 2.1. 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	--	--

Alınan kaynak: Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, sf. 143-164.

bc TNM klinik sınıflamayı, pTNM patolojik sınıflamayı ifade eder.

c MAC modifiye Astler-Coller sınıflaması.

Kolorektal kanserlerde tedavi

Kolorektal kanserlerin tedavisinde evre 4 dışında primer tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavide de iki türlü seçenek mevcuttur.

Lokal Ekzizyon: Eğer tümör erken evrede yakalandıysa cerrah karın duvarını kesmeden cerrahi tedavisini yapabilir.

Rezeksiyon: Tümör daha ileri safhada ise tümöral dokunun yanında sağlıklı dokudan bir miktar alınıp kolektomi yapılabilir. Kolektomi sonrası sağlam kolon segmentleri arasında anastomaz hattı oluşturulur. Bu işlem sırasında kolon duvarının yakınında bulunan lenf nodları da genellikle çıkartılıp patolojik incelenmeye alınır ve lenf nodunun pozitif olup olmadığına göre plan çizilir.

Rezeksiyon ve kolostomi: Eğer rezeke edilen kolon segmentleri anastomaza yeterli imkan sağlamaz veya teknik imkansızlık varsa kalan kolon segmentleri karın duvarına fiks edilip kolostomi işlemi yapılabilir.

Radyofrekans ablasyon: Bu teknikte spesifik proplar kullanarak küçük elektrotlar sayesinde kanserli dokular hedef alınır. Bu işlem lokal anestezi altında yapılabildiği gibi batın içi insizyon ile girilip ilgili doku hedef alınabilir.

Kolorektal kanserlerde operasyon sırasında bu işlemlerden herhangi biri yapılabilir. Primer cerrahi sonrası nüks riski yüksek olan ve ileri evre hastalarda adjuvant tedaviler devreye girer. Adjuvant tedaviye ihtiyaç olan riskli durumlar aşağıdaki gibi özetlenebilir (26):

1. Patolojik incelemede yüksek grade'li tümör.
2. Tümör mikrosatellit instabilite gösteriyorsa.
3. Tümör organlara doğru büyüme yaptysa.
4. Cerrahi operasyonda 12'den daha az lenf nodu eksize edilmişse.
5. Cerrahi spesmenin yanında ve kenarında tümöral dokuya rastlanılmışsa.
6. Tümöral dokunun kolon segmentinde obstrüksiyon veya perforasyona neden olması.

Evre II kolorektal kanserlerde adjuvant tedavi tartışmalı bir konudur. Verilecek olan kemoterapi veya radyoterapi tedavilerinin faydası ve olası potansiyel yan etkileri göz önüne alınarak hasta ile beraber karar verilmesi gereken bir durumdur. Evre II KKR'lı hastalarda kemoterapi rejimi genellikle 5-

flourourasil (5-FU), leucovorin, oksaliplatin içeren ve kısaca FOLFOX olarak adlandırılan kemoterapi rejimi uygulanır. Bu rejimin olası muhtemel yan etkilerden korumak için tek başına 5- FU- leucovorin veya kapesitabine verilebilir. Rezidüel doku varlığında veya şüphesi varsa ek olarak bu tedaviye radyoterapi eklenebilir.

Evre III hastalarda tedavi biraz daha zordur. Bu evrede standart tedavi cerrahi sonrası adjuvant kemoterapidir. 5-FU bazlı kemoterapi rejimlerinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu rejimin tümörün uzun dönemde tekrarlama riski üzerine olan etkileri henüz açıklanamamıştır. 2009'da yayınlanan ACCENT adlı 5-FU bazlı kemoterapi rejimini almış 20.898 kişinin olduğu 18 tane faz III çalışmanın derlenip incelendiği yayında adjuvan kemoterapinin sağkalımı %10 arttırdığı ortaya konmuşken, cerrahi sonrası ilk 2 yılda tümör rekürrens riskini azalttığını ve tedavi sonrası 5 yılda rekürrens sıklığını %1.5 oranında azalttığı gösterilmiştir (27). Yeni yayınlanan bir diğer adjuvan kemoterapi çalışmasında 5-FU/LV yerine kapesitabin kullanımı ile üstünlük ispatlanamamışsa da eğilim var gibi görünmektedir (28) (hazard ratio=0.86, p=0.06).

Evre IV hastalarda sadece cerrahi tedavi ile kür sağlamak çok zordur. Ancak uzak organ metastazlarının küçük olduğu, karaciğer ve akciğer gibi organ metastazlarında yine de cerrahi tedavi uygulanabilir. Metastatik hastaların tedavisi mikroskobik düzeyde devam edebileceği için bu tür hastalara cerrahi öncesi ve/veya sonrasında kemoterapi verilmelidir. Ayrıca kemoterapi cerrahi öncesi kitlenin küçülmesi içinde verilebilir (neoadjuvant tedavi). Evre IV hastalarda kullanılan başlıca kemoterapiler şöyle sıralanabilir.

- FOLFOX (leucovorin, 5- FU ve oxaliplatin)
- FOLFIRI (leucovorin, 5-FU ve irinotecan)
- FOLFOX veya FOLFİRİ ile kombine edilmiş bevasizumab veya cetuximab
- 5-FU ve leucovorin ile kombine bevasizumab
- Capecitabine kombine bevasizumab
- FOLFOXIRI (leucovorin, 5-FU, oxaliplatin ve irinotecan)
- İrinotekan + cetuximab veya tek başına irinotecan
- Tek başına Cetuximab
- Tek başına Panitumumab

Metastatik hastalığın tedavisinde son 10 yılda büyük gelişmeler kaydedilmiştir. 5-FU kemoterapisinin kullanılması ile sağkalım yaklaşık 11- 12 ay civarındaydı. Ancak geliştirilen yeni ajanlar sayesinde ortalama yaşam süresi yaklaşık 24 aya ulaşmıştır. Bunlardan başlıcaları irinotekan, oxaliplatin, her ikisinde epidermal büyüme faktör inhibitörü olan cetuximab ve pantimumab, bir vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörü olan bevasizumabtır. Tedavideki hızlı gelişmelere rağmen kolorektal kanserlerin farklılığı ve her hastanın kendine has özellikleri olması nedeni ile en iyi tedavi kombinasyonu halen araştırılmaya devam edilmektedir.

Metastatik kolorektal tümörlü hastalarda 5-FU / Leucovorin (5-FU/LV) kombinasyonuna diğer sitotoksik ajanların eklenmesi ile yaşam süresi uzamıştır. Bolus şeklindeki 5-FU/LV tedavisine eklenen irinotekan ajanı sonrası ortalama yaşam süresi 12 aydan 14.8 aya ulaşmıştır. İrinotekan ve oxaliplatin ile kombine edilmiş infüzyonel 5-FU/LV rejimi sonrası yapılan çalışmalarda ortalama yaşam süresinin 20 aydan daha fazla olduğu saptanmıştır (29). Bunun nedeni bolus tedavisine göre infüzyonel olarak verilen 5-FU tedavisinde yan etkilerin daha az olması ve 5-FU nun kandan dokulara çok hızlı geçmesi nedeniyle etkinliğinin biraz daha fazla olmasıdır.

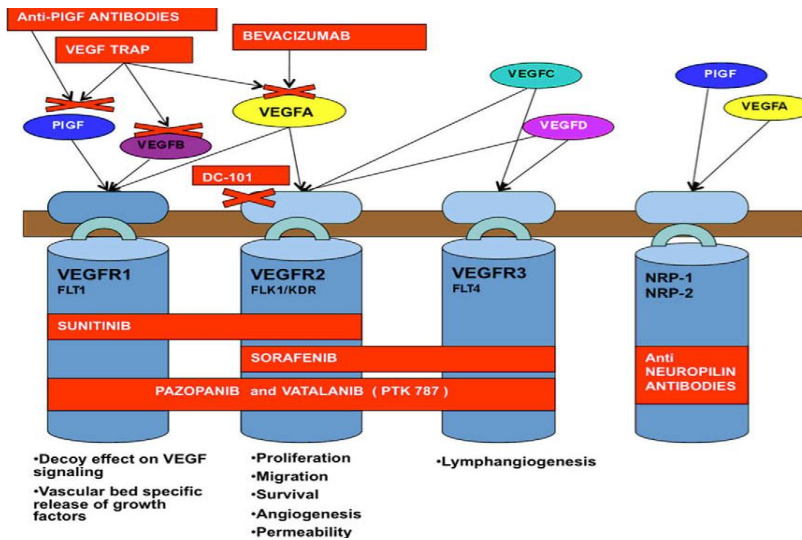
FOLFOX ve FOLFİRİ rejimleri arasında ortalama yaşam süresi açısından birbirlerine üstünlükleri kanıtlanmamıştır (30). Yapılan bir diğer çalışmada ise oxaliplatin, irinotekan ve 5-FU ile olan üçlü kombine tedavinin FOLFOX rejimine göre ortalama yaşam süresini 16.7 aydan 22.6 aya çıkardığını göstermiştir (31).

5-FU bazlı rejimlere eklenen ve bir vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlanan monoklonal antikor olan bevasizumabında genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Hurwitz ve ark. Yaptığı çalışmada tek başına infüzyonel 5-FU alanlar ile 5-FU ya ek olarak verilen bevasizumab tedavisinde ortalama yaşam süresinin 10.7 aydan 12.5 aya ulaşmıştır (32). Bunun üzerine çalışmalar FOLFOX ve FOLFİRİ ile kombine edilmiş bevasizumab üzerine yoğunlaşmıştır.

Kolorektal kanserlerde bevasizumabın yeri

Tümöral dokunun progresyonunda anjiyogenezis anahtar bir rol oynamaktadır. Onkoloji pratiğinde anjiyogenezis inhibitörlerinin çoğunun hedefi vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Çok fonksiyonlu bir büyüme faktörü olan

VEGF in endotel hücrelerinde benzer reseptörler aracılığıyla fonksiyon gösterdiği, ven ve venüllerdeki makromolekül permeabilitesini uyarma kapasitesine sahip olduğu keşfedilmiştir. VEGF in çözünmüş formu 36- 46 kDa aralığında olan bir dimerik glikoproteindir. Onkojenik mutasyon veya hipoksi sonucu uyarılan VEGF spesifik iki tane tirozin kinaz reseptörleri olan VEGF-1 ve VEGF-2'ye bağlanır. Tümöral dokuda veya serumda artmış olan VEGF düzeyi farklı orjinli solid veya hematolojik kanserlerin metastazı ve kötü progresyonu ile ilişkilidir. Bevasizumab da vasküler endotelyal growth faktörü (VEGF- A) hedef alan bir insan monoklonal antikordur. Çözünmüş haldeki VEGF'e bağlanan bevasizumab reseptöre bağlanmasını engelleyerek endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu önlemektedir (Şekil 2.1). Preklinik ve klinik çalışmalar bevasizumabın tek başına ve sitotoksik ajanlarla kombinasyonunun tümör büyümesini azalttığı ve ortalama yaşam süresi ile tümör progresyon zamanını uzattığını ortaya koymuştur. Bevasizumab 2004 yılında FDA tarafından metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde ilk seçenek olarak onay almıştır. Kolorektal kanserlerin yanında meme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pankreas, prostat, baş-boyun ve renal hücreli karsinomda da faydalı olduğu gösterilmiştir. Şekil 2.1'de bevasizumabın etki mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Antianjiogenetik ilaçlar ve hedefleri. Sunitinib VEGFR-1'i bloke eder, 2. Sorafenib VEGFR-2'yi bloke eder, 3. Pazopanib VEGFR-1, 2, 3. bloke eder. DC101 VEGF 2 extraselüler parçasını bloke eder. Bevasizumab VEGF-A'yı bloke eder.

2004'te yapılan irinotekanlı infüzyonel 5-FU (IFL) ile IFL'ye eklenmiş bevasizumab kolunun bulunduğu bir çalışmada progresyonsuz sağkalımın 6.2 aydan 10.6 aya çıktığı, genel sağkalımında 34.8 aydan 44.8 aya çıktığı ve ortalama cevap süresinin de 7.1 aydan 10.4 aya çıktığı gösterilmiştir (32). Takip eden çalışmalarda bevasizumab ile değişik kemoterapi rejimleri karşılaştırılmıştır. BICC-C adlı çalışmada IFL+bevasizumab alan grupla FOLFİRİ+bevasizumab alan grup karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalım sırasıyla 8.3 ve 11.2 ay olarak bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel sağkalım olarak incelendiğinde ise FOLFİRİ+bevasizumab alan kolda bariz olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. IFL+bevasizumab alan kolda genel sağkalım 19.2 ay FOLFİRİ+bevasizumabta 28 ay olarak bulunmuştur ($P = .007$; $HR = 2.34$; %95 CI, 1.34 to 4.12). Bir yıllık yaşam olarak bakıldığında IFL+bevasizumab ile FOLFİRİ+bevasizumab'ta sırasıyla %61'e %87'dir. Genel tümör cevabı açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır (33). NO16966 adlı çalışmada daha önce tedavi almamış metastatik kolorektal kanser (mKHK) tanılı hastalar placebo ile beraber FOLFOX-4 veya XELOX koluna karşı bevasizumab eklenmiş XELOX veya FOLFOX-4 koluyla karşılaştırılmıştır. Plasebo alan kolda progresyonsuz sağkalım 7.9 ay iken, bevasizumab kolunda ise 10.4 ay olarak bulunmuştur ($p < .0001$). Genel sağkalımında ise 19.9 aya karşılık 21.3 ay olarak bulunmuştur (34). TREE çalışmasında ise FOLFOX-6 rejimi ile buna eklenen bevasizumab ve CAPOX rejimi ile buna eklenen bevasizumab grupları karşılaştırılmıştır. FOLFOX-6 kolunda progresyonsuz sağkalım 8.7 ay iken bevasizumab kolunda 9.9 aya çıkmıştır. Ortalama sağkalım ise sırasıyla 19.2 ve 26. 2 aydır. CAPOX rejiminde ise sadece CAPOX alanlarla bevasizumab eklenmiş olanlar karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım sırasıyla 5.9 ve 10.3 aydır. Genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında sırasıyla 17.2 ve 24.6 ay olarak bulunmuştur (35). BRİTE çalışmasında ise ilk progresyon sonrası verilen bevasizumabın etkisi üzerine olan bir çalışmadır. Çalışma sonucunda ilk progresyon sonrası bevasizumab almayan grupla bevasizumab alan grup karşılaştırıldığında genel sağkalım sırasıyla 19.9 ile 31.8 aydır (36).

Bevasizumab yan etkileri

Bevasizumab onay aldıktan sonra onkoloji pratiğinde oldukça sık kullanılan bir molekül olmuştur. Bevasizumab genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. Kombinasyon tedavisinde kullanılan bevasizumab nötrojeni veya ishal gibi yan etkilerde artışa sebep olmamaktadır (37). Tablo 2.2’de yan etki yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 2.2. Kemoterapiye bağlı yan etki vakaları.

Bevasizumablı veya bevasizumabsız kemoterapi ile tedavi almış olan hastalardaki kemoterapi ile ilişkili yan etki insidansı (%).	FUFA n=104	Bevasizumab + FUFA n=100	IFL n=397	Bevasizumab+ IFL n=393
Grade 3/4 diare	40	39	25	32
Grade 3/4 nötrojeni	7	5	31	37
60-günlük izlemde ölüm sayısı	14	5	5	3

TREE çalışmasında da değişik kemoterapi rejimleri ile uygulanan bevasizumab sonrası görülen yan etkiler ve sıklığı Tablo 2.3’te belirtilmiştir (35).

Tablo 2.3. Kemoterapi rejimlerine göre yan etki vakaları.

	HASTA YÜZDELERİ					
	FOLFOX6*		bFOL		CAPOX	
	TREE 1 (n=49)	TREE 2* (n=71)	TREE 1 (n=50)	TREE 2 (n=70)	TREE 1Δ (n=48)	TREE 2Δ (n=72)
Gr 3-4 toksisite, yüzde						
Bulantı ve kusma	31	7	24	24	38	21
Daire	31	11	26	26	31	19
Nötrojeni	53	49	18	19	15	10
El-ayak sendromu	8	0	2	0	19	10
Nörotoksiste	18	11	10	9	21	11
Hipertansiyon	0	7	0	13	2	15
Derin ven trombozisi	6	4	2	1	0	3

* FOLFOX6: Birinci gün oxaliplatin 85 mg/m², birinci gün 2 saatten fazla leucovorin 400 mg/ m², birinci gün bolus 5- FU 400 mg/ m² takiben 2400 mg/m² 46 saat, her 14 gün; bFOL: 1. Ve 15. günde oxaliplatin 85 mg/ m² ye eklenmiş leucovorin 20 mg/m² ve 1,8 ve 15. Gün,28 günde bir, bolus 5-FU 500 mg/m²; CAPOX: birinci gün oxaliplatin 130 mg/m², kapesitabin 1000 mg/m² (850 mg/m² TREE 2 için) her 21 günde bir 14 gün için.

• TREE-2 çalışması diğer her hafta için bevasizumab 5 mg/kg eklenmiş.

Δ Kapesitabin dozu TREE 1 de farklıdır. (1000 mg/m² her 21 günün 14. gününde günde iki kez) ve TREE 2 (850 mg/m² her 21 günün 14. gününde günde iki kez).

◇ J Clin Oncol 2008; 26:3523.

Bevasizumaba bağılı başlıca yan etkiler şöyle sıralanabilir:

- Hipertansiyon
- Proteinüri
- Kanama
- Arteriyel ve venöz tromboemboli
- Yara iyileşmesinde gecikme ve yara komplikasyonları
- Gastrointestinal perforasyon
- Geri dönüşümlü lökoensefalopatik sendrom

Hipertansiyon

Hipertansiyon bevasizumab tedavisi sırasında sık karşılaşılan bir durumdur. Nedeni konusunda kesin bir bilgi mevcut olmamakla beraber vazodilatatör bir madde olan nitrik oksitin (NO) VEGF reseptörlerinin blokajına bağılı olarak üretiminde bir azalma sonucu olabilir (38). Azalmış NO üretimi azalmış sodyum ekskresyonuna neden olup hipertansiyon oluşumuna neden olabilir (39).

Tablo 2.4. Klinik çalışmalarda kullanılan hipertansiyon skalası (CTCAE v2) (40).

1	Daha önceden normal olup, asemptomatik, geçici (< 24 saat) diastolik basınçta > 20 mm Hg veya 150/100 mmHg'dan daha fazla yükselme.
2	Daha önceden normal olup,tekrarlayan veya devam eden veya semptomatik diastolik basınçta > 20 mm Hg veya 150/100 mm Hg'dan daha fazla yükselme (tedavide monoterapi gerekebilir.)
3	Daha önce varolan hipertansiyondan daha fazla ölçüm veya daha önce tedavi edilen ilaç dozundan daha fazla ihtiyaç
4	Hipertansif kriz gibi yaşamı tehdit edici olay

Yapılan çalışmalarda bevasizumab alanlarda hipertansiyon sıklığı %22–32 arasında değişmektedir. Grade 3 hipertansiyon sıklığı %11-16 arasında olup grade, 4 hipertansiyon nadiren olup sıklığı %1 kadardır (32). Hipertansiyon bevasizumab başlandıktan sonra herhangi bir anda saptanabilir. Onun için her siklus öncesi tansiyonun ölçülüp kayıt altına alınması gerekir. Tansiyon değerleri bevasizumab tedavisi sırasında akut olarakta yükselebilir. Bu tespit edildiği anda infüzyon durdurulmalıdır. Takibinde eğer tedavi öncesi değerlere gerilerse daha yavaş bir hızda infüzyon tekrar başlanabilir.

Hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak tiazid diüretikleri kullanılabilir. Eğer yeterli cevap alınamazsa ikinci sıra tedavi olan anjiyotensin

konverting enzim inhibitörü (ACE-İ) veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılabilir. Eğer hastada eşlik eden bir renal disfonksiyon ve proteinüri varsa diüretik ile beraber ACE-İ veya ARB başlanabilir.

- Bevasizumab infüzyonu sırasında akut hipertansif durumda; ilk üç siklusta tedavi öncesi, tedavi ortasında ve tedavi sonrasında kan basınçları kontrol edilmelidir. Eğer infüzyon sırasında akut olarak diastolik basınçta > 20 mm/Hg veya $>160/100$ mm/Hg gibi değerlere ulaşırsa infüzyon durdurulmalıdır. Devamında tedavi öncesi değerlere gerilerse daha yavaş hızla başlanmalıdır.
- Bir saat sonrasında tansiyon değerleri tedavi öncesi değerlere ulaşmıyorsa bevasizumabın infüzyon hızı ayarlanmalı ve genellikle kalan doz 3 saatte gidecek şekilde ayarlanır.
- Eğer bu akut yükselme semptomatik ise (baş ağrısı, bilinç değişikliği gibi) veya grade 3 hipertansif düzeyde ($>180/110$) ise acil tedavi gerektiğinden bir saatlik süre beklenmemeli ve hipertansiyon tedavisine başlanmalıdır. Eğer kalp hızı > 65 ise labetalol verilebilir. Daha düşük kalp hızlarında hidralazin verilebilir. Ardından tedavinin ve takibin devamı açısından acil kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.

Tedavi sırasında eğer hipertansiyon gelişmişse; Her terapide 2-3 haftada bir tansiyon ölçümleri takip edilmelidir. Grade 1 düzeyinde ise bevasizumab tedavisine devam edilmeli, grade 2 değerlerine ulaşırsa infüzyon geçici olarak durdurulmalı ve oral bir antihipertansif başlanmalıdır. Takibinde tedavi öncesi değerlere gerilerse veya $< 160/100$ mmHg'nın altına inerse tansiyon değerleri monitörize edilip infüzyona devam edilebilir. Grade 3 düzeyinde bir değere ulaşırsa eğer aktif hipertansiyon tedavisi başlanmalıdır. Eğer bir aylık tedaviye rağmen normal değerler yakalanamazsa ve/veya hipertansif kriz gelişirse bevasizumab tedavisi kesilmelidir.

Proteinüri

Proteinüri bevasizumab alan hastaların yaklaşık %27-38'inde ortaya çıkar. Genellikle asemptomatik olmakla beraber %1 dolayında da 4+/ 24 saatlik idrarda > 3.5 gr veya nefrotik düzeyde proteinüri gelişebilir (37). Proteinüri renal disfonksiyonla ilgili değil ve bevasizumab sonrası orta çıkarsa tedavi

durdurulmalıdır. Etki mekanizması çok iyi bilinmemekle beraber membranoproliferatif glomerülonefrit gibi bir glomerüler etki sonucu olabilir. Endotel hücrelerinin yenilenmesi VEFG aracılıklı olabilir böylece verilmiş olan anti VEFG tedavi glomerülün hasar görmesine neden olabilir (41). Ayrıca glomerülerlerde VEGF eritropoetin sonucu salgılanır. Tümöral dokularda yetersiz eritropoetin seviyeleri sonucu azalan VEGF düzeyleri glomerüler zarara katkıda bulunuyor olabilir (42). Bütün bulgular ışığında hipertansiyon ve proteinürinin bevasizumab etkisine bağlı ortaya çıktığı veya varolan patolojiyi aşık hale getirdiğini düşündürmektedir.

Grade 1 proteinüri (1+ veya 0.15-1.0 gr/24 saat) de bevasizumab devam edilir.

Grade 2 proteinüri (2+, 3+ veya >1.0 – 3.5 gr/24 saat) ise bevasizumab verilmeye devam edilir ve bir sonraki siklustan 3 gün öncesinde 24 saatlik idrarla doğrulanır.

- 24 saatlik idrarda 2 gr'dan daha az ise bevasizumab verilir. Her siklus öncesi 24 saatlik idrarda protein ölçülür. Eğer 1 gram altında ölçülürse dipstick yöntemi ile ölçülür.
- 24 saatlik proteinüri > 2 gr ise bevasizumab bekletilir ve sonraki siklus geldiğinde ölçüm tekrarlanır.
 - a. Tekrarlanmış 24 saatlik idrar ölçümü 2 gr'dan az ise bevasizumab verilip her siklus öncesi tekrar ölçülür. Eğer < 1 gr olarak gelirse dipstick yöntemi ile ölçülür.
 - b. Tekrarlanmış 24 saatlik idrar ölçümü 2 gr'dan fazla ise bevasizumab durdurulup her siklus öncesi kontrol edilir. Eğer ölçümlerde 2 gr'dan daha az ise bevasizumab verilir ancak 3 ay sonra 2 gr'ın altına inmiyorsa bevasizumab devam edilmez.

Grade 3 (4+ veya >3.5 gr/24 saat) ise bevasizumab durdurulup her siklus öncesi kontrol edilir. < 2 gr ise devam edilir. 3 ay sonrasında hala 2 gr'ın altına inmemişse bevasizumab kesilir.

Grade 4 (nefrotik düzeyde) düzeyinde bir proteinüri varsa bevasizumab verilmez.

Kanama

Kanama bevasizumab alan hastaların %20-40 oranında görülen bir komplikasyondur. Genellikle mukokutanöz kanamalar şeklindedir. İlk yardım teknikleri ile genellikle 5 dakika içinde durur. Bunun yanında kadınlarda uterin kanamalar, menstrüasyon kanamasının fazla olması ve gingival kanamalar veya tümör ile ilişkili kanama şeklinde olabilir. Fransa’da bevasizumab almış olup, yan etki sıklığını ölçen bir çalışmada gastrointestinal kanama sıklığı %2.7 olarak belirtilmektedir (43). Bevasizumaba bağlı tümör kanaması %5 civarındadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan bir faz II çalışmasında bu oran %9 gibi yüksek bir değerde bulunmuştur (44). Tümör yassı hücreli karakterde ise kanama riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Beyin metastazı olan hastalarda intrakranial kanama riskleri bilinmemektedir. Ancak tedavi ile beraber kazanılmış bir koagülopatik durum ortaya çıkabilir. Ek olarak tedavi başlangıcında tromboz profilaksisi için verilen antikoagülan tedavide kanamaya neden olabilir. Ancak bu riske rağmen tedavi sırasında ortaya çıkan bir tromboz durumunda antikoagülan tedavi güvenle verilebilir.

Tromboembolizm

- a) Venöz tromboembolizm:** Bevasizumab tedavisi alan hastalarda tromboembolik olay riski yaklaşık %3 kadardır (45). Venöz tromboemboli riski tedavi alanlarda saptanmamasına rağmen eğer tedavi sırasında derin ven trombozu (DVT), kardiyak tromboz veya pulmoner emboli saptanması durumunda bevasizumab durdurulmalı ve iki haftalık bir antikoagülan tedavi verilmelidir. Takibinde tromboembolik olayı stabil olanlarda tekrar devam edebilir ancak yaşamı tehdit eden bir olay söz konusu ise bevasizumab tedavisi kesilmelidir.
- b) Arterial tromboembolizm:** Bevasizumab içermeyen rejimlerle bevasizumab tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında arteriyel tromboemboli riskinde bir artış söz konusudur. Bu risk sırasıyla %2 ile %4.5 civarındadır. Bu komplikasyona bağlı ölüm oranları da sırasıyla %0.4 ile %0.8’dir (40). Arteriyel tromboembolik olaylar serebrovasküler olay, miyokardiyal infarktüs, instabil anjina, geçici iskemik atak, kladikasyon, subarakonoid kanama ve diğer arteriyel embolik olayları

içerir. Bu risk özellikle 65 yaş üstü kişilerde daha da belirgindir. Randomize kontrollü 3 çalışmanın derlemesinde düşük doz aspirinin (< 325 mg/gün) embolik olay açısından koruyucu olduğu ve bunun kanama riskini arttırmadığı sonucu bulunmuştur (46).

Yara iyileşmesi

Cerrahi girişim sonrası bevasizumab tedavisi alan hastalarda yara iyileşmesinde gecikme ve benzeri komplikasyonlar gelişebilir. Yapılan çalışmalar 28-60 günden daha geç tedavi başlananlarda herhangi bir risk artışı olmadığı yönündedir. Ancak bevasizumab tedavisi sırasında yapılan bir cerrahi girişimde yara iyileşmesinde uzama olduğu gösterilmiştir. Bevasizumab almayan grupla bevasizumab alan grup karşılaştırıldığında yara iyileşmesinde sırasıyla %0 ve %13 gibi bir oran söz konusudur. Bu risklerde anastomoz hattının ayrışması, ekimoz ve kanama olarak sıralanabilir (47). Eğer elektif bir cerrahi planlanıyorsa bu son bevasizumab dozundan 6-8 hafta sonrasına planlanmalıdır. Bevasizumab almayanlarda bu süre 2-3 hafta olmalıdır. Anastomoz hattında ayrışma veya abse gelişmesi durumunda bevasizumab durdurulmalıdır.

Gastrointestinal perforasyon

Gastrointestinal perforasyon sıklığı %4.8 civarındadır, ancak hayatı tehdit edici komplikasyon oranı ise %0.4–1 arasındadır (48). Perforasyon vakalarının %68'i ilk 60 gün içerisinde gelişmektedir. Perforasyon için potansiyel risk faktörleri akut divertikülitis, obstrüksiyon, peritonitis karsinomatoza, tümör nekrozu ve önceki pelvik/abdominal radyoterapi öyküsüdür. İnvaziv girişimler, peptik ülser veya divertikülozis kesin olmamakla beraber riski arttırabilir.

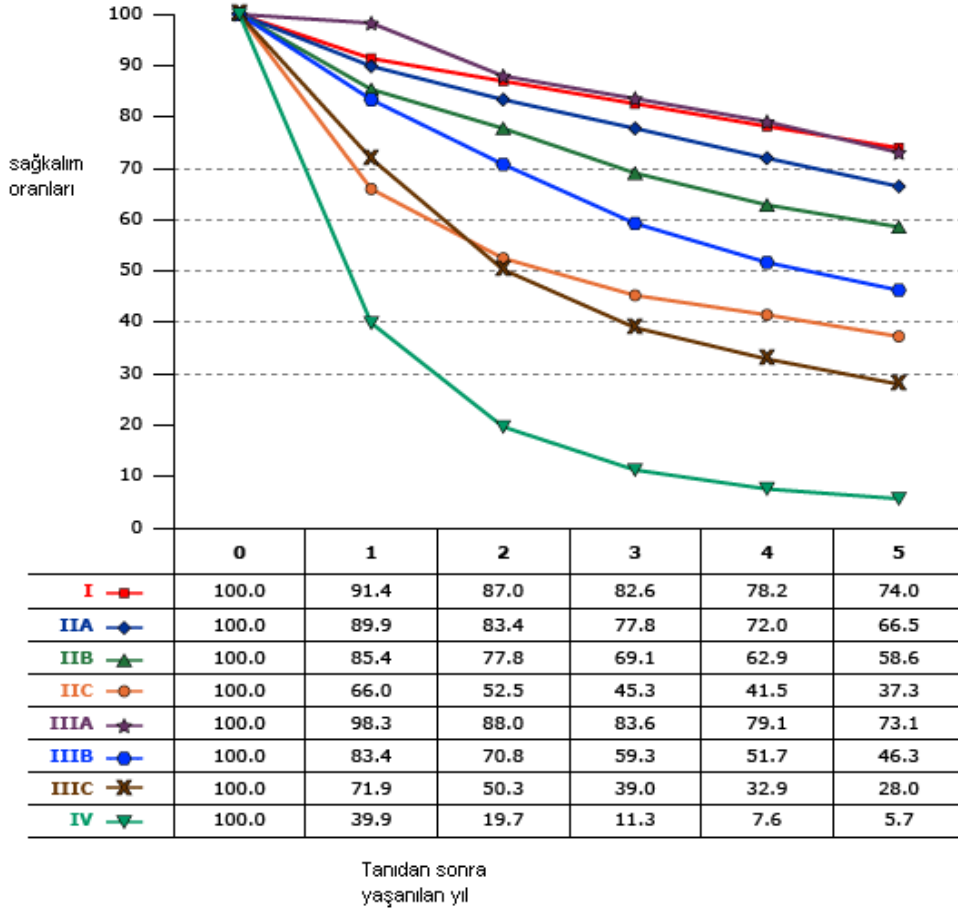
Geri dönüşlü lökoensefalopatik sendrom

Bevasizumab alanlarda nadiren gelişen bir nörolojik sendromdur. Başlangıç semptomları sersemlik hissi, baş ağrısı, mental durumda zayıflama, görme bozukluğu ve kortikal körlüktür. Hipertansiyonla ilişkili olabilir veya olmayabilir.

Kolorektal karsinomlarda prognostik faktörler

Günümüz kanser tedavilerinde artık tedavi kadar hastalığın prognozunu tahmin etmek içinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Kolorektal karsinomlarda en

önemli prognostik belirteç tanı anında tümörün patolojik evresi ve prezantasyon şeklidir. Şekil 2.2’de tümör derecesine göre rektum kanserinde 5 yıllık yaşam süreleri gösterilmiştir (49).



Şekil 2.2. Rektum kanserinde tümör derecelerine göre 5 yıllık sağkalım.

Kolorektal kanserlerde lokal tümörün genişliği, rejyonel ve mezenterik lenf nodlarının tutulumu, nodal mikrometastazların varlığı, rezidüel tümör varlığı, vasküler invazyon varlığı ve başlangıçtaki serum CEA yüksekliğinin olması prognozu belirleyen kesin olarak kanıtlanmış başlıca faktörlerdir. Bunun dışında büyük çalışmalar sonrası elde edilmiş prognostik değeri gösterebilecek diğer faktörler tümörün evresi, neoadjuvant tedavi sonrası tümörün gerilemesi, cerrahi sınırdaki tümör bulunması, histolojik tip ve perinöronal invazyon olarak sıralanabilir. Bunun dışında klinik ve laboratuvar olarak bazı belirteçler ölçülebilmektedir. Bunlar normal LDH düzeyi, kilo kaybının <%5 olması, performans statusunun 0-1 olması, ALP düzeyinin 2 katından düşük olması, tanı

anında CEA düzeyinin ≤ 50 ng/ml olması, üçten az metastaz odağı ve irinotekan rejimli kemoterapiler alınması gibi faktörler iyi prognostik faktörlerdir (50). Antiepidermal growth faktör inhibitörü gibi tedavilere yanıtları iyi olduğundan dolayı NRAS, BRAF, KRAS ve PI3KCA mutasyonunun olmaması (wild-tip) prognozun iyi olacağının göstergeleridir (51).

Bevasizumab tedavisi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda prognozu gösterebilecek faktörler üzerinde de çalışılmıştır. Preklinik ve klinik birçok araştırmada prediktif ve/veya prognostik birçok marker test edilmiştir. Ancak bu metodlardan hiçbirisi rutin klinik kullanıma girebilecek kadar kesin gösterge olamamıştır. 2011 yılında yayınlanan FAZ III MAX çalışmasının analizinde bevasizumab tedavisinin, düşük VEGF-D düzeyi olan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada düşük VEGFR-1 olanlarda genel sağkalım daha fazla iken bu ilişki hastalıksız sağkalımda tespit edilememiştir (52). Ancak buna benzer yapılan bir diğer çalışmada bu ilişki net olarak saptanamamıştır (53). Üzerinde durulan bir diğer marker CEA düzeyidir. Bir retrospektif analizde başlangıç CEA düzeyinin tümör cevabı ile ilişkili olduğu gösterilmişse de (54) bir başka çalışmada bu ilişki zayıf olarak tespit edilmiştir (55). Klinik olarak gözlenen bir durumda bevasizumab tedavisi sırasında gelişen hipertansiyondur. Yapılan çalışmalarda tedavi toksisitesine bağlı olabileceği düşünülen hipertansiyon gelişen hastalarda tümör cevabı, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım daha yüksek bulunmuştur (56).

Sonuçta şu an için bevasizumab tedavisi alan mKRR'lı hastalarda pratik olarak ölçülebilecek bir prognostik faktör bulunamamıştır. Bu çalışmada ölçülen bütün parametrelerle hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım karşılaştırılarak prognoz açısından bir marker elde edilip edilemeyeceği analiz edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Tedaviler

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde tedavi gören metastatik kolorektal kanserli hastalardan evreleme tetkikleri tedavi öncesi tamamlanmış, metastazı kanıtlanmış, tedavisinde bevasizumab içeren kemoterapi rejimlerini alan ve Karnofsky performans skoru > 70 olan rastgele seçilmiş 35 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastalardaki rutin ölçümlerin ve özellikle tedavi süresince ve sonunda lenfosit sayısı ile bevasizumablı kemoterapiye olan yanıtı açısından prediktif/prognostik bir değerinin olup olmayacağına değerlendirilmesi amaçlandı. Verilen kemoterapi rejimleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Hastalara verilen kemoterapi rejimleri.

Kemoterapi adı	Kemoterapi dozu
XELODA-B	Kapesitabin 1 gr/m ² bid 1–14.gün; Bevasizumab 7.5 mg/kg 1. gün ; 3 haftada bir
FOLFİRİ-B	İrinotekan 180mg/m ² 1.gün; 5-FU 400mg/m ² bolus 1. gün, 2; Folinik asit 200mg/m ² 1. gün , 2; 5-FU 600 mg/m ² (22 saatlik sürekli infüzyon) 1.gün, 2; Bevasizumab 5 mg/kg 1.gün; 2 haftada bir
XELİRİ-B	İrinotekan 200-250 mg/m ² 1.gün; Kapesitabin 1 gr/m ² bid 1–14.gün; Bevasizumab 7.5 mg/kg 1.gün; 3 haftada bir
XELOX-B	Oksaliptin 70 mg/m ² 1-8. gün; Kapesitabin 1 gr/m ² bid 1–14. gün; Bevasizumab 7.5 mg/kg 1.gün ; 3 haftada bir

3.2. İncelenen Parametreler

Çalışma için tüm hastaların tedaviye başlamadan önceki Karnofsky performans skoru, primer tümör yeri, primer metastaz yeri, metastaz yerine tedavi alıp almadığı, serum CEA, serum Laktik dehidrogenaz düzeyi (LDH), serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi, eşlik eden herhangi bir hastalık olup olmadığı, bevasizumab alma süresi, tedavi almadan önceki ve tedavi başladıktan sonraki 3, 6, 9 ve 12. aylardaki hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil ve trombosit sayıları incelenip kayıt altına alındı. Ayrıca bu hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleride hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların geriye dönük dosya taramasında dördüncü kürden sonra, yani tedavinin 2. ayında,

uygun görüntüleme tetkikleriyle yanıtlarının değerlendirildiği, yanıtlı hastalarda tedaviye progresyona kadar aynı bevasizumablı rejimle devam edildiği, yanıt görülmeyen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda tedavinin bevasizumab içermeyen rejimlerle değiştirildiği saptandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hasta verileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşiv kayıt biriminden hasta dosyalarındaki bilgilerin geriye dönük incelenmesi ve medihasta adlı hastane laboratuvar programı kullanılarak elde edildi. Bu veriler ışığında hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri belirlendi. Bu süreler ile tüm parametrelerin ve özellikle lenfosit sayısındaki değişimin bir ilişkisinin olup olmadığı dolayısıyla tedavi takibi ve tedavi prognozu açısından ölçülebilecek herhangi bir değerin olup olamayacağına bakıldı. Veriler SPSS (version 18) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

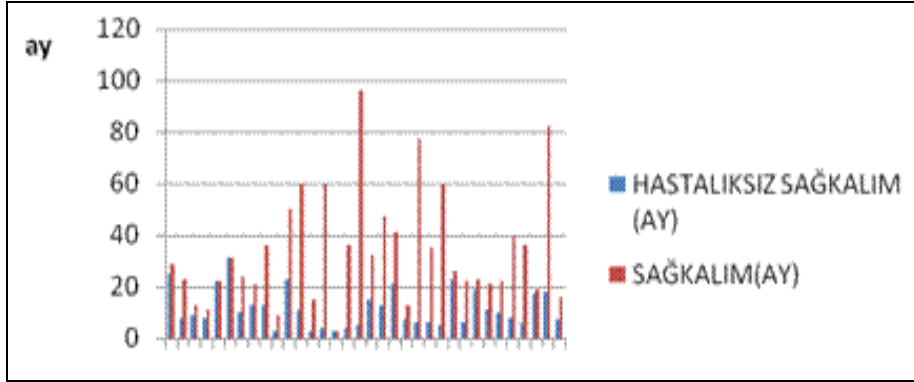
4.1. Genel Bulgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji poliklinik ve yataklı servisinde tedavi görmüş toplam 35 metastatik kolorektal kanserli hasta tez kapsamında değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 58.3 (en büyük 79 yaş, en küçük 29 yaş) idi. Olguların 26'si (%74.2) erkek, 9'u (%25.8) kadındı. Toplam 23 (%65.7) hasta rektosigmoid kanseri, 12 (%34.3) hasta kolon kanseriydi. Hastaların bazal ölçümlerine bakıldığında: CEA ortalama düzeyi 30 ng/mlt (normal aralık 0-4), ortalama serum LDH düzeyi 504 U/L (normal aralık 135-214) ve ölçülebilen hastaların ortalama serum CRP düzeyinin 7.5 mg/dl (normal aralık 0-0.5 mg/dl) olarak saptanmıştır. Hastalara ait bazı demografik özellikler Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

		N	%	Ortalama	En küçük - en büyük
Yaş		35		58.3	29– 79
Cinsiyet	Erkek	26	74.2		
	Kadın	9	25.8		
Tümör lokalizasyonu	Rektosigmoid	23	77.8		
	Rektum	12	22.2		
Metastaz sayısı	Tek karaciğer	18	51.4		
	Karaciğer dışı tek metastaz	10	28.5		
Karaciğer dahil birden çok metastaz		7	20.1		
CEA (ng/ml)				30	1.36- 1623
LDH (U/L)				504	250-1191
CRP (mg/dl)				7.5	0.2– 28

Hastaların sağkalım analizlerinde; progresyonsuz sağkalım süresi 3 ile 31 ay arasında değişmekle birlikte ortanca progresyonsuz sağkalım 11.5 ay, genel sağkalım süresi 3 ile 92 ay arasında değişmiş olup, ortanca genel sağkalım 32.9 ay olarak bulundu (Şekil 4.1.). Hastaların geriye dönük 1 yıllık taramalarında 1 hastada bevasizumab tedavisinin 1. ayında, 2 hastada tedavinin 2. ayında vefat ettikleri görülmüştür. Dolayısıyla bu hastaların 3, 6 , 9 ve 12. aydaki hemogram değerleri ölçülememiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkileri.

4.2. Progresyonsuz Sağkalımı Belirleyen Faktörler

Progresyonsuz sağkalımın yaş, cinsiyet, metastaz tipi, metastaz sayısı ve metastaza olan tedavi ile ilişkisine bakıldığında bu değerlerin progresyonsuz sağkalım ile aralarında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı görüldü. Ancak performans skoru yüksek olanların progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi saptanmazken genel sağkalım açısından anlamlı bulunulmuştur (p değeri: 0.009). Ayrıca ölçülmüş laboratuvar değerlerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde serum CRP, serum LDH, serum CEA düzeyleri ile progresyonsuz sağkalım herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bevasizumab süresi arttıkça hastalardaki progresyonsuz sağkalımın arttığı ancak genel sağkalımın etkilenmediği tespit edilmiştir (sırasıyla, p:0.001; p: 0.968). Hemoglobin değerleri açısından incelendiğinde ise sadece 6. aydaki hemoglobin değeri ortalama değer olan 12.1 gr/dl'den yüksek olanlarla genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmıştır (p: 0.049). Hastalıksız sağkalım ile arasında fark bulunamamıştır. Bunun dışındaki diğer hemogram değerleri ile progresyonsuz ve genel sağkalım arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. 6. aydaki kemoterapi rejimleri kendi aralarında karşılaştırıldığında da FOLFİRİ almış olan hastalarda hemoglobin değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. Hastaların başlangıç hemogram alt grupları ile olan karşılaştırmada ise başlangıç eozinofilisi ortalama değer olan 0.108 bin/mm³'ten yüksek olanların progresyonsuz sağkalımının yüksek olduğu saptanmıştır (p:0.016). Aynı şekilde 6. ve 9. aydaki eozinofil sayısı ortanca

değerinden yüksek olanlarda progresyonsuz sağkalım daha yüksek bulunmuşken (p: 0.049, p: 0.019), genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0.594, p:0.210).

9. ayda ölçülen trombosit sayısı ortalama değeri olan 266.000/ μ L'den yüksek olanlarda ise progresyonsuz sağkalımda anlamlı farklılık saptanmışken (p: 0.016) genel sağkalım ile aralarında bir ilişki saptanamamıştır. Bu tezin çalışma hipotezinin asıl noktalarından biri lenfosit sayısındaki değişim ile progresyonsuz ve genel sağkalım arasında bir ilişki olup olmayacağı idi. Yapılan ölçümlerde lenfosit sayısı ve değişimi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Ancak tedaviye başlamadan yapılan lenfosit sayısı ortalama değeri olan 1811/ μ L'den yüksek olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın bir miktar daha yüksek olabileceği eğilimi gözlenmiştir (p: 0.086) istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Yapılan ölçümlerde genel sağkalımı etkileyen faktörlerin Karnofsky performans skorunun yüksek olması ve 6. ay hemoglobin değerinin ortalama değeri olan 12.1 gr/dL'den yüksek olması olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin ise bevasizumab alma süresi, 0, 6 ve 9. aydaki eozinofil değerlerinin yüksek olması ve 9. aydaki trombosit değerlerinin yüksek olması olarak tespit edilmiştir. Diğer parametreler ise anlamsız olarak değerlendirilmiştir.

4.3. Bevasizumab Yanıtını Ölçebilecek Prediktif / Prognostik Ölçümler

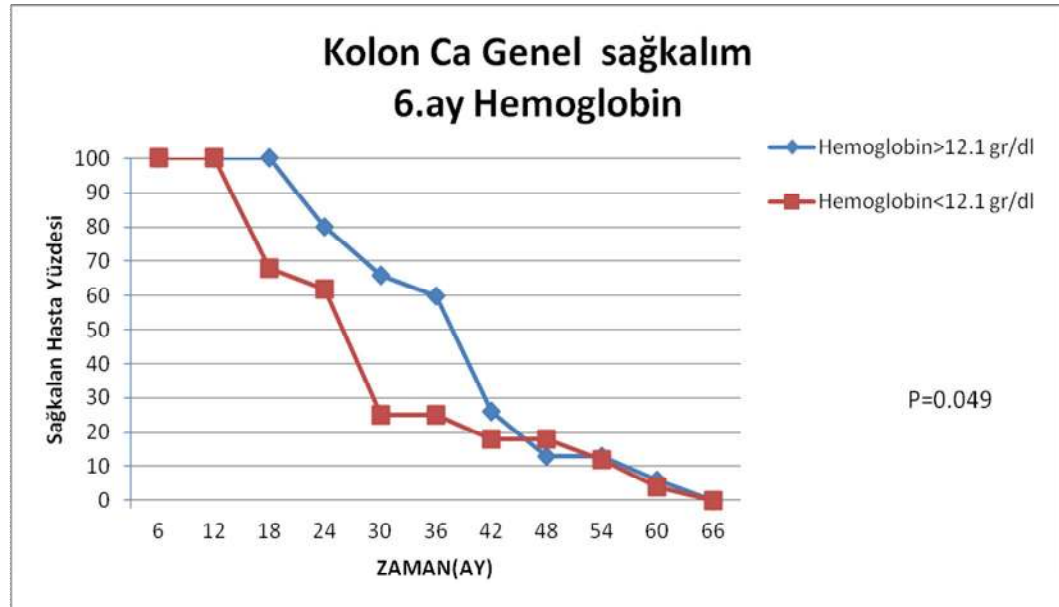
Çalışma amacı olarak bevasizumab tedavisine yanıtı tahmin ettirebilecek anlamlı bir değeri araştırılması yapılmıştır. Yapılan ölçümlerde cinsiyet, yaş, metastaz sayısı ve metastaza olan tedavi, LDH, CEA, CRP gibi ölçümlerin yanıtla bir ilişkisi bulunamamıştır.

Ancak Karnofsky performans durumu yüksek olanlarda genel sağkalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bevasizumab alma süresi 2-24 ay arası olup ortalama 10.9 ay olarak hesaplanmıştır. Bevasizumab alma süresi arttıkça hastaliksız sağkalımın arttığı değerlendirilmiştir. Lenfosit sayısındaki değişimin yanıtla herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır. Tablo 4.2'de yanıtla ilişkili olan parametreler gösterilmiştir. Bu çalışmaya özgü sonuçlardan 6. ay hemoglobin

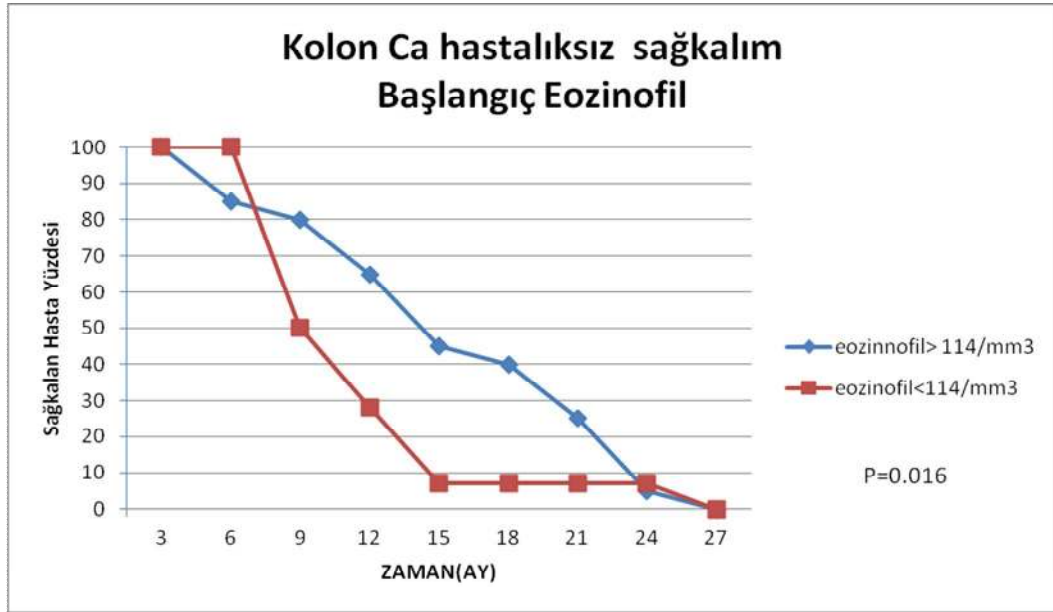
değerinin genel sağkalımla ilişkisi ve 0, 6 ve 9. aylardaki eozinofil değerleri ve 9. ay trombosit değerlerinin hastalıksız sağkalım ile ilişkileri sırasıyla Şekil 4.2, 4.3., 4.4., 4.5 ve Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tedavi yanıtına etki edebilecek parametreler.

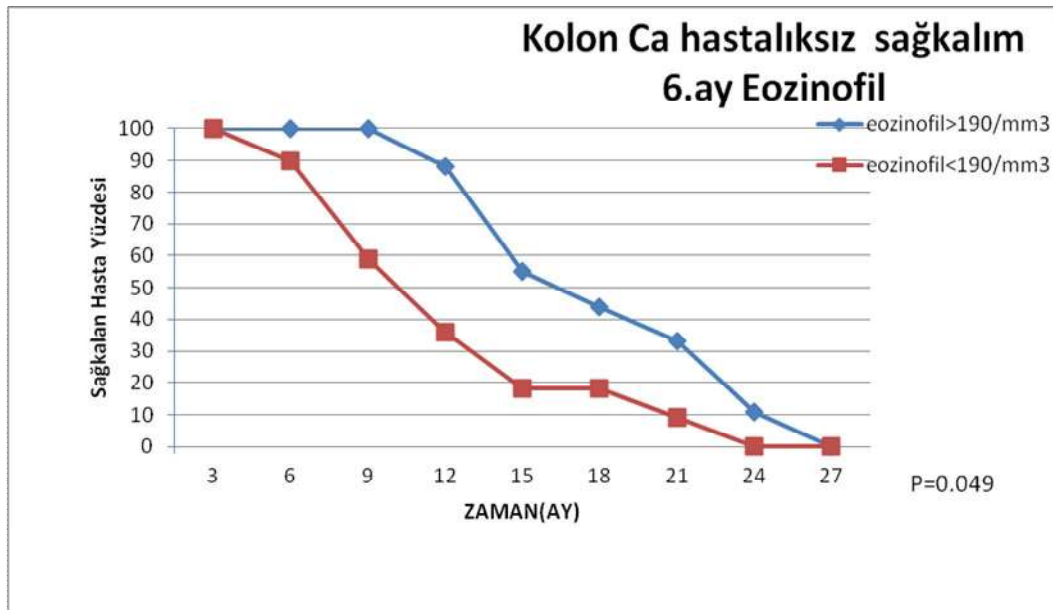
	P değeri
Yaş	0,746
Cinsiyet	0,703
Karnofsky skoru (genel sağkalım için)	0,009
CEA	0,247
LDH	0,293
CRP	0,452
Bevasizumab süresi	0,001
6. ay hemoglobin değeri (> 12.1 gr/dl)	0,049
Başlangıç lenfosit değeri	0,086
6. ay lenfosit değeri	0,210
Başlangıç eozinofil değeri	0,016
6. ay eozinofil değeri	0,049
9. ay eozinofil değeri	0,019
9. ay trombosit değeri	0,019



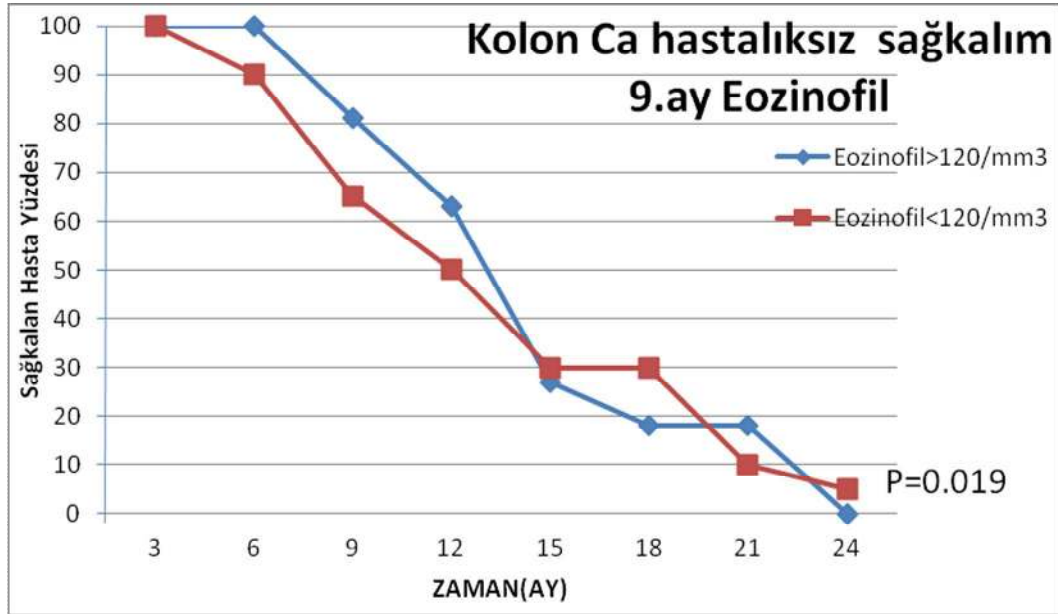
Şekil 4.2. 6. ay hemogram değerleri ile genel sağkalım arasındaki ilişki (Dört hastanın 6.ay hemogram değerlerine ulaşılammıştır).



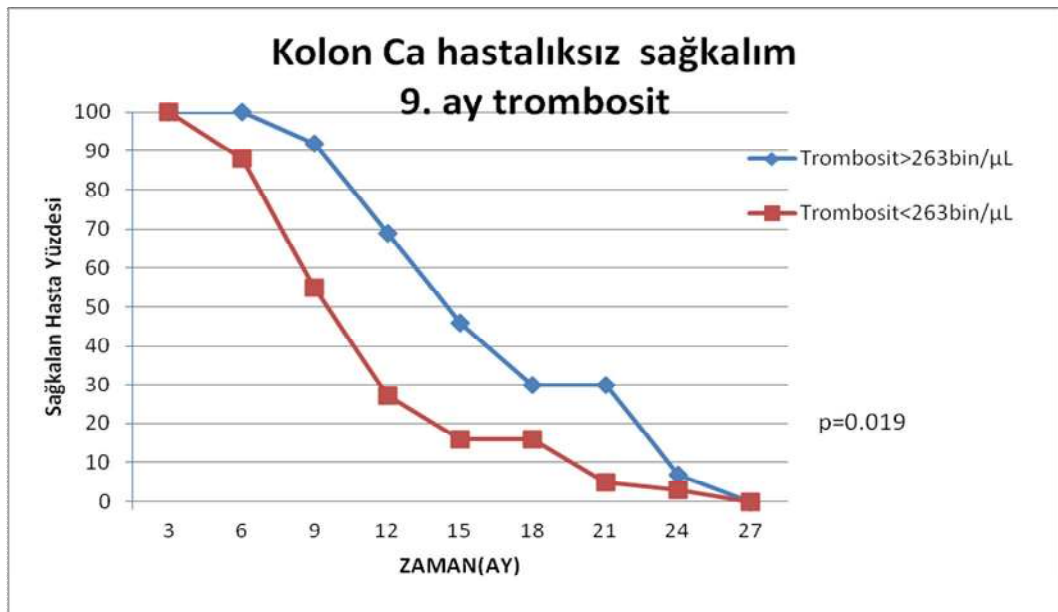
Şekil 4.3. Başlangıç eozinofil değeri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki (Bir hastanın eozinofil değeri ulaşılamamıştır).



Şekil 4.4. 6. ay eozinofil değeri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki (Üç hastanın eozinofil değeri ulaşılamamıştır).



Şekil 4.5. 9. ay eozinofil değerleri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki (Üç hastanın eozinofil değerlerine ulaşılammıştır).



Şekil 4.6. 9. ay trombosit değerleri ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki (Üç hastanın trombosit değerlerine ulaşılammıştır).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Karnofsky performans durumunun yüksekliği ile genel sağkalım artışı belirgindi. Sargent ve ark. yaptığı çalışmada da bu gösterilmiştir (57). Bevasizumab alma süresi uzadıkça hastalıksız sağkalım süresinin artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu değerlendirildi. Benzer şekilde tedavinin 6. ayında ölçülen hemoglobin değerleri ortalama değer olan 12.1 gr/dL'den büyük olanlarda genel sağkalım daha yüksek idi, fakat tedavinin diğer sürelerinde herhangi bir anlamlı farklılığın olmadığı gözlemlendi. Benzer şekilde tedavi başlangıcı, 6. ay ve 9. ay eozinofil değerleri yüksek olanlarda hastalıksız sağkalımın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Trombosit sayısı açısından incelendiğinde ise sadece 9. ay değerleri ortalama değerden yüksek olanlarda hastalıksız sağkalımın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bevasizumab alma süresi ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. A. Grothey ve ark. yaptığı BRİTE çalışması bunun güzel bir örneğidir (58).

Bu çalışmanın çıkış noktasının temel hipotezlerinden birisi lenfosit sayısındaki değişim ile yanıt arasında bir prediktif değer elde edilip edilemeyeceği idi. Çünkü bir monoklonal antikor olan bevasizumabın hedef tümör hücrelerine bağlanması sonrasında gelişecek olan antikor bağımlı hücrel toksisitenin (ADCC) antitümöral etkinlik için önemli olabileceği varsayılmaktaydı. Ancak çalışmamızda böyle bir sonuç gösterilemedi. Yapılan değerlendirmemizde istatistiksel olarak anlamlı olmasada (p: 0.086) başlangıç lenfosit sayısı ortalama değerden yüksek olanlarda hastalıksız sağkalım daha yüksek olma eğilimindedir. Hasta sayımızın yetersiz olması ve takip süresinin az olması bu istatistiksel anlamlılığa erişilememesinde etkili olabilir. Literatürde metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanılan bevasizumab yanıtı ile lenfosit sayısı arasında herhangi bir ilişki olduğunu gösteren veri yoktur. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Lenfosit alt grupları özellikle de doğal öldürücü ve sitotoksik T lenfosit düzeyleri ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Diğer çalışma hipotezlerinden ikisi LDH ve CEA yüksekliği ile sağkalım arasındaki negatif ilişkidir. Diaz R. ve ark. daha önce yaptığı bir çalışmada serum

LDH değerlerinin kolorektal karsinomlu hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaları (59) olsa da bizim çalışmamızda böyle bir sonuç elde edilememiştir ($p=0.293$).

Literatürde Mourtzikou A ve ark. yaptığı çalışmada serum CEA düzeyi ile histolojik tip ve prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (60). Ancak bizim çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamamıştır.

Çalışmamızda çarpıcı olan sonuç eozinofil sayısındaki değişim ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkidir. Literatürde bevasizumab tedavisi almış mKRK'li hastalar ile periferik eozinofil sayısı arasında herhangi bir prognostik faktör ilişkisi olduğuna dair yeterli çalışma yoktur. Eozinofil ile ilgili mevcut çalışmalar daha çok patoloji spesmenlerinde olan tümöral dokunun eozinofilik infiltrasyonu ve bunun daha iyi bir prognozla ilgili olup olamayacağı konusundadır. Bizim çalışmamızda ise tedavi başlangıcında, 6. ve 9. aydaki eozinofil değerleri ortalama değerinden yüksek olanlarda hastalıksız sağkalımın daha yüksek olduğu ancak genel sağkalım ile anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Bu durum paraziter yada enflamatuar süreçlerin kolorektal kanserle savaşında olumlu olabileceğine işaret ediyor olabilir. Yada eozinofillerin ADCC (Antijen bağımlı hücrel sitotoksitesite) için önemli bir akyuvar hücre alt grubu olduğunu düşündürebilir. Çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olması nedeni ile böyle bir ilişkinin olup olmadığı konusunda daha büyük ve çok merkezli ve lenfosit alt gruplarını araştıran araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, tedavi yanıtı için ölçülebilir bir prediktif / prognostik faktörün bilinmesinin özellikle onkoloji pratiğinde çok önemli bir yeri vardır. Lenfosit ve eozinofil sayılarındaki değişimin prediktif bir rolü olup olmadığının ek çalışmalarla incelenmesinin pratik ve klinik açısından bu denli sık görülen bir kanser türü için önemli olabileceği düşüncesindeyiz. Bu halen bevasizumab alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda prognostik önemi gösterilmiş olan bir değer henüz klinik kullanıma girmiş olmaması gerek bevasizumab gerekse diğer monoklonal antikörleri kullanan tedavilerdeki çalışmaların derinleşmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Bevasizumab tedavisi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda rutin olarak ölçülebilen bazı değerler ile tedavi yanıtı arasında anlamlı herhangi bir ilişki saptayamadık. Ancak daha önceki çalışmalarda yer almayan eozinofil düzeyi ile hastalıksız sağkalım arasında bir ilişki olabileceğini gösterdik. Benzer şekilde tedavinin 6. ay hemoglobin düzeyi ile genel sağkalım arasında bir ilişki olabileceğini saptadık. Ayrıca daha önce literatürde olduğu gibi Karnofsky skoru yüksek olanlarında genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş olduk. Bütün bu bilgiler ışığında bütün dünyada sık görülen bir kanser için tedavi yanıtı ve prognozu belirleyebilecek pratik, ucuz ve kullanılabilir prognostik parametrelere ihtiyaç vardır. Bu sebeple daha geniş katılımlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

BEVACİZUMAB KEMOTERAPİSİ ALMIŞ METASTATİK KOLOREKTAL KARSİNOMLU HASTALARIN HEMOGRAM PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİĞİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Bevasizumab metastatik kolorektal kanserde (mKRK) sık olarak kullanılan tedavi üzerine yanıtı kanıtlanmış bir moleküldür. Anjiogenez inhibitörü olan bu monoklonal antikorun patent süresi dolup ucuzladığında gerek antitümöral gerekse pek çok diğer hastalıklarda yaygın olarak kullanılacağı beklenmektedir. Fakat bu kadar sık kullanılan bir tedavinin prognoz açısından ölçülebilir bir değere sahip olması gerekir. Bu çalışmamızda klinik fayda ve prognozu öngörebilecek herhangi bir parametrenin olup olamayacağı konusunda bazı değerleri ölçmüş bulunmaktayız.

Çalışmamıza bevasizumab alan mKRK'li hastalar alınmıştır. Hastalar daha önce bu kemoterapiyi almış olup başlangıç CEA, LDH, CRP düzeyleri ölçülmüştü. Ayrıca bu tedavileri alan hastaların tedavi başlangıcı ve onu takip eden bir yıl boyunca üçer ay aralıklarla ölçülmüş olan hemogram alt gruplarındaki sayısal değişimler kaydedildi. Bir yıllık takip sonunda çeşitli parametrelerin ve özellikle lenfosit sayısındaki değişimin elde edilen hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisine bakıldı.

Çalışmada toplam 35 metastatik kolorektal kanserli hasta tez kapsamında değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 58.3 (en büyük 79 yaş, en küçük 29 yaş) idi. Olguların 26'si (%74.2) erkek, 9'u (%25.8) kadındı. Toplam 23 (%65.7) hasta rektosigmoid kanseri, 12 (%34.3) hasta kolon kanseriydi. Hastalıksız sağkalım süreleri ortalama 11.5 ay (345 gün), genel sağkalım ortalama 34 ay (1020 gün) olarak bulundu. Karnofsky skoru 85'ten yüksek olanların genel sağkalımları 34 aydan daha yüksek bulundu (p: 0.009). Tedavinin 6. ayındaki hemoglobin değeri ortalama değerden daha yüksek olanlarda genel sağkalım daha yüksek bulundu ancak hastalıksız sağkalım arasında fark bulunamamıştır (p:0.049). Tedavinin başlangıç eozinofil değeri ortalama değerden yüksek olanların hastalıksız sağkalımları daha yüksek olarak bulundu (p:0.016). Aynı

şekilde tedavinin 6. ve 9. ayında da aynı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla, p:0.049, p:0.019). Trombosit sayısının 9. aydaki değeri ortalama değerden daha yüksek olanlarda hastalıksız sağkalım daha yüksek olarak bulunuldu (p:0.019). Literatürde bevasizumab kemoterapisi alan kişilerde tedavi yanıtı ile periferik eozinofil sayısı arasında bir ilişki olduğuna dair yeterli veri yoktur. Performans statüsü yüksek olan hastalarda tedavi yanıtının daha fazla olduğu literatürde sık yapılan bir gözlemdir. Klinik fayda açısından ölçülebilecek prediktif/prognostik belirteçler için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Bevasizumab, metastatik kolorektal kanser, prognostik ve prediktif faktörler, lenfosit, eozinofil, hemoglobin.

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TREATMENT RESPONSE AND CLINICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER RECEIVING BEVACIZUMAB-BASED CHEMOTHERAPY

Bevacizumab is monoclonal antibody which has a proven efficacy in metastatic colorectal cancer. Present study is focused on finding readily available parameters that have the ability to demonstrate the success of chemoimmunotherapies which contain bevacizumab.

In the study 35 metastatic colorectal cancer patient which used bevacizumab plus various chemoimmunotherapies are assessed retrospectively. CEA, LDH, CRP, complete blood count parameters were recorded in the beginning and every three months after wards for a period of one year.

Median age of the patients were 58.3 (minimum 29, maximum 79), 26 of the patients were male (72.4%) and 9 were female (25.8). Majority (23 patients) of the tumors were localized in rectosigmoid. Progression free survival was 345 days (11.5 months) and overall survival was 1020 days (34 months). Overall survival was higher in patients whose Karnofsky performance score were above 85% ($p=0.009$).

Overall survival was found to be higher in the patients whose hemoglobin levels at 6 month were higher than the mean level ($p=0.049$). However, the progression free survival of them was not found to be improved significantly. Progression free survival was found to be higher in the patients whose blood eosinophil counts at 0, 6, and 9 months were above the mean levels of corresponding values (p values are 0.016, 0.049 and 0.019 respectively). Another the significant positive relation was found between the platelet level of patients at 9 months and progression free survival ($p=0.019$).

To our knowledge, this is the first report in the literature that demonstrate a positive correlation between progression free survival and eosinophil level for the bevacizumab-based chemoimmunotherapy administered metastatic colorectal carcinoma patients. Another result, positive correlation between overall survival

and Karnofsky performance score has been described in the literature previously. Further studies exploring the relation between survival and leukocyte subsets are urgently needed in monoclonal antibody based treatments.

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

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *J Clin* 2011; 61(2): 69.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *J Clin* 2012; 62(1): 10-29.
4. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113(5): 373.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *J Clin* 2010; 60(5): 277.
6. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2029.
7. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber vegetables, and colon cancer. Critical review and meta-analysis of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(8): 650-61.
8. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323(24): 1664-72.
9. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 294(22): 2849-57.
10. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5(1): 38-52.
11. Giovannucci E, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994; 26(6): 443-52.
12. Flood A, Peters U, Jenkins DJ, Chatterjee N, Subar AF, Church TR, et al. Carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and colorectal adenomas in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5): 1184-92.
13. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: A review. *J Nutr* 2002; 132(8 Suppl): 2350-5.

14. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: A pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 20; 140(8): 603-13.
15. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(7): 725-31.
16. Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(12): 3362-7.
17. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122(5): 327-34.
18. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(13): 948-55.
19. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(4): 611-6.
20. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122(3): 641-5.
21. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 29-38.
22. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326(10): 658.
23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer- A Population Based Study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228-33.
24. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(31): 57-70.
25. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*, Seventh Edition (2010) published by Springer New York.
26. American Cancer Society, Last Medical Review: 03/02/2011.

27. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer. Observations based on individual patient data from 20.898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 872-7.
28. Madi A, Fisher D, Wilson RH, Adams RA, Meade AM, Kenny SL, et al. Oxaliplatin/capecitabine vs oxaliplatin/infusional 5-FU in advanced colorectal cancer: the MRC COIN trial. *Br J Cancer* 2012; 10.1038/bjc.2012.384.
29. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 905-14.
30. Falcone A, Masi G, Brunetti I. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV (FOLFOXIRI) vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). (Supplement), 2006; 24(18): 3513.
31. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. 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.
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevasizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335-42.
33. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. 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.
34. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E. Bevasizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
35. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevasizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3523.

36. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Bevasizumab 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.
37. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L. Phase II randomized trial comparing bevasizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
38. Shen BQ, Lee DY, Zioncheck TF. Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/Flk-1 receptor and protein kinase C signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 3057-63.
39. Granger JP, Alexander BT. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 161-8.
40. BC Cancer Agency Cancer Management Guidelines 1/10 Management Guidelines of Bevasizumab-Related Side Effects Developed, August 2006.
41. Ostendorf T, Kunter U, Eitner F. VEGF mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest* 1999; 104: 913-23.
42. Alvarez Arroyo A, Castilla MA, Gonzalez Pacheco FR. Role of vascular endothelial growth factor on erythropoietin-related endothelial cell proliferation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1998-2004.
43. Taugourdeau- Raymound S, Rouby F, Default A, Jean- Pastor MJ. Bevacizumab-induced serious side effects: A review of the French pharmacovigilance database. The French Network of the pharmacovigilance Centers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012;68 (7) :1103-1107.
44. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, Schiller J, Johnson DH. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevasizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(9): 1416-23.
45. Bennouna J, Borg C, Delord JP, Hussein F, Trillet-Lenoir V, Faroux R, et al. Bevasizumab combined with chemotherapy in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the phase II BEVACOLOR study. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(1): 38-44.

46. Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F. Safety of low-dose aspirin in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of bevasizumab with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (2595 Suppl):2595.
47. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevasizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173-80.
48. Kozloff M, Cohn A, Christiansen N. Safety analysis of first-line bevasizumab plus chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer participating in a US registry trial. *EJC Supplements* 2005; 3(2): 173.
49. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*, 7th edition. Springer, New York 2010.
50. 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.
51. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and prognostic biomarkers for targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 274–81.
52. Weickhardt AJ. Vascular endothelial growth factors (VEGF) and VEGF receptor expression as predictive biomarkers for benefit with bevasizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (155): abstract 3531.
53. Schmoll HJ, Hoff PM, Robertson JD. Association of baseline CEA, VEGF, and soluble VEGF receptor-2 with treatment outcomes in two randomized phase III trials of cediranib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *American Society of Clinical Oncology*. 2011. Abstract number 3590. 47th Annual Meeting.
54. Bramswig KH, Prager GW, Martel A. A predictive role of carcinoembryonic antigen (CEA) for therapeutic efficacy of angiogenesis-targeting therapy in colorectal cancer: novel clinical observation based upon recently discovered CEA biology *J Clin Oncol* 28 (suppl) (2010) abstract 3574.
55. Schmoll HJ, Hoff PM, Robertson JD. Association of baseline CEA, VEGF, and soluble VEGF receptor-2 with treatment outcomes in two randomized phase III trials of cediranib in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 29 (suppl) (2011) abstract 3590.

56. Mir O, Coriat R, Cabanes L. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity *Oncologist* 2011; 16: 1325–32.
57. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff H. 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(20): 3410-1.
58. Grothey A, Sugrue 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.
59. Diaz R, Aparicio J, Girones R, Molina J, Palomar L, Segura A, Montalar J. 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(3): 197-202.
60. Mourtzikou A, Stamouli M. Evaluation of CEA, EGFR, EpCAM and CA 19-9 levels in colorectal cancer patients and correlation with clinicopathological characteristics. *Clin Lab* 2012; 58(5-6): 441-8.