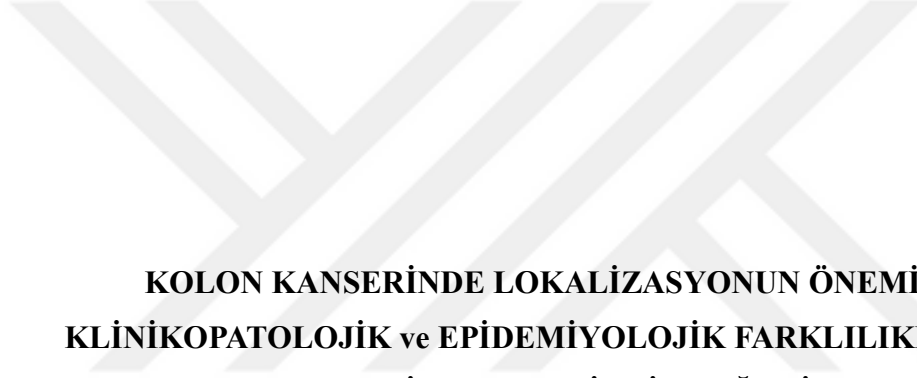




T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**KOLON KANSERİNDE LOKALİZASYONUN ÖNEMİ:
KLİNİKOPATOLOJİK ve EPİDEMİYOLOJİK FARKLILIKLARI,
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ**

**Dr. Esen AKBEL ÖZTEKİN
UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR - 2018



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLON KANSERİNDE LOKALİZASYONUN ÖNEMİ:
KLİNİKOPATOLOJİK VE EPİDEMİYOLOJİK FARKLILIKLARI,
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ**

**Dr. Esen AKBEL ÖZTEKİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN**

DİYARBAKIR - 2018

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. Muhammet Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd.Doç.Dr. Zuhat URAKÇI,

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN hocama;

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana her daim yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER hocama;

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D, Biyokimya A.B.D ve Radyoloji A.B.D başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Varlıklarıyla bana her zaman güç veren ve her zaman yanımda olan başta sevgili annem, babam, kardeşlerim ve eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esen AKBEL ÖZTEKİN

Diyarbakır-2018

ÖZET

Moleküler biyoloji ve genetik yöntemlerin gelişmesi ve günlük pratiğimize girmesiyle kolorektal kanserlerin prognozunu ve tedavi seçimini belirleyen birçok prognostik ve prediktif faktör tanımlanmıştır. Tümörün lokalizasyonu da en güncel prognostik ve prediktif faktör olarak yerini almaya başladı. Bu güncel gelişmeler doğrultusunda biz de bu çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavi edilen kolorektal kanserli hastaları “sağ kolon” ve “sol kolon” olarak yeniden tasnif ederek bunların demografik, epidemiyolojik, klinik özelliklerini, bilinen prognostik ve prediktif faktörlerle olan ilişkilerini ve sağkalım farklarını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda Ocak 2001-Aralık 2017 tarihleri arasında histopatolojik tanı alan, tedavi uygulanan ve takibi yapılan 998 kolorektal kanser tanılı hastanın dosya bilgileri yeniden gözden geçirildi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri, almış olduğu tedaviler ve sağkalımları değerlendirildi. Bunlar arasında metastatik 450 hastadan 301’inin RAS mutasyon durumları ise patoloji laboratuvarında ve Tıbbi Onkoloji Kliniği’nde devam eden bir proje kapsamında, dış bir merkezin akredite genetik laboratuvarında değerlendirildi. Kalan metastatik 149 hastanın preparatlarına ulaşamadığından mutasyon durumları değerlendirilemedi. “RAS Wild” tanımı için hem K-RAS hem de N-RAS geninin normal (Wild) olduğu (mutasyonun olmadığı) hasta grubu, “RAS mutant” tanımı için ise K veya N geninden herhangi biri veya ikisinde mutasyonun olduğu hastalar esas alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 998 kolon kanserli hasta dahil edildi. Bu hastaların % 85’i (850 hasta) sol kolon, % 14.8’i (148 hasta) ise sağ kolon yerleşimli idi. Sol kolon kanserli hastaların %40’ı (342 hasta) inen kolonda, %60’ı (512 hasta) ise rektosigmoid bölgede idi. Sağ kolon kanserli hastaların, %39’u (58 hasta) çıkan kolonda, %60’ı ise (89) transvers kolon lokalizasyonunda idi.

Cinsiyet dağılımına göre; Sol kolon kanserli hastaların %53’ü (453) erkek, %46’sı (397) kadın iken sağ kolon kanserli hastaların %58’i (86) erkek, %41’i (62) kadın idi. Cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızda sağ ve sol kolon arasında bir fark saptanmadı.

Evre bakımından: Sol kolon kanserli hastaların %46'sı evre IV, %15'i evre III, %30'u evre II ve %6'sı evre I olduğu tespit edildi. Sağ kolon kanserli 148 hastanın %38'i evre IV, %20'si evre III, %35'i evre II ve %6'sı evre I olduğu saptandı. Sağ ve sol kolon tümörlü hastalarda evre 4 hastaların sayısı diğer evrelere göre daha yüksekti. Evre 4 olan 450 hastanın (%87)'si sol kolon; (%13)'ü sağ kolon yerleşimliydi. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,259$).

Histolojik grade durumuna göre; Sol kolon yerleşimli hastaların %42'si grade I, %32'si grade II, %26'sı ise grade III olarak değerlendirildi. Sağ kolon kanserinde ise %30'u grade I, %59'u grade II, %11 ise grade III olduğu saptandı. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında histolojik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,66$).

RAS mutasyonu metastatik 301 hastada değerlendirilebildi. RAS mutasyonu değerlendirilebilen olguların %12'si sağ kolon, %88'i ise sol kolon yerleşimli idi. Bu olguların %61'inde RAS normal (wild tip) iken %39'unda RAS mutant saptandı. Lokalizasyona göre dağılım yapıldığında; Sol yerleşimli hastaların %65'inde RAS wild tip, %35'inde RAS mutant saptandı, Sağ kolon kanserli olguların ise %54'ünde RAS wild tip, %46'sında mutant saptandı. Sol kolon ve sağ kolon kanserli hastalarda RAS wild tip hastaların oranı fazlaydı. Sol ve sağ kolon tümörlü hastalara arasında RAS mutasyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,64$).

Sağkalım analizleri; Metastatik hastalarda yapılan multivaryant Cox regresyon analizinde sol kolon kanserinde medyan genel sağkalım (GSK) 32,3 ay (%95 GA 27,8-36,7) iken, sağ kolonda 23,8 ay (%95 GA 16,803-30,971) olarak saptandı. Sol kolonda genel sağkalım sağ kolona göre daha uzun saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0,155$). Metastatik hastalarda progresyonsuz sağkalım (PSK) sol kolonda 11,5 ay (%95 GA 10,6-12,4) bulunurken sağ kolonda 9,2 ay (%95 GA 8-10,5) bulundu. PSK sol kolonda rakamsal daha uzun olmakla beraber istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,114$).

Operabl (Evre I, II, III) olan 548 hastanın %83'ü sol kolon, %17'si ise sağ kolon yerleşimliydi. Sağkalım analizlerinde solda GSK 123,7 ay (% 95 GA 116,459-131,015); sağ kolonda ise 119,1 ay (% 95 GA 106,304-132,058) bulundu. Operabl

hastalarda GSK açısından her iki kolon arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p<0,69$). PS ise solda 49 ay (% 95 GA 35,519-59,650), sağ kolonda 51,6 ay (% 95 GA 40,275-62,953) bulundu. PSK açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,695$).

RAS wild tip 65 hasta aldıkları tedaviler açısından karşılaştırıldı. Bu hastalardan 31'i anti-EGFR içeren tedavi kombinasyonu, 34 hasta ise anti-VEGF içeren kombinasyonu almıştı. PSK, Anti-EGFR alan hastalarda 10,4 ay (%95 7,3-13,4) iken anti-VEGF alan hastalarda 9.7 ay (%95 GA 8,2-11,1) bulundu. RAS wild tip hastalarda bu iki tedavi kombinasyonu karşılaştırıldığında PSK açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,037$).

Genel sağkalım, anti-EGFR alan hastalarda 18,4 ay (%95 GA 11,7-25,1), anti-VEGF alan hastalarda ise 19,3 ay (%95 GA 15,7-22,9) olarak saptandı. Genel sağkalım açısından her iki tedavi kombinasyonu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,635$).

RAS durumu ve tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde; RAS wild tip olguların %86'sı sol kolon yerleşimli, %14'ü ise sağ kolon yerleşimli idi.

RAS wild tip sol kolon kanserli 56 hastanın %46'sı anti-EGFR tedavi alırken, %54'ü anti-VEGF almıştı. Solda anti-EGFR alan hastalarda PS 10,3 ay, anti-VEGF alan hastalarda ise 10,4 ay olarak saptandı. Solda her iki tedavi rejimleri arasında PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,755$). Solda anti-EGFR alan hastalarda GSK 19 ay, anti-VEGF alan hastalarda ise 16,3 ay olarak saptandı. Solda her iki tedavi rejimleri arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,755$).

Sağ kolon kanserli ve RAS wild olan toplam 9 hastanın %56'sı anti-EGFR, %44'ü ise anti-VEGF almıştı. PSK, anti-EGFR alan hastalarda 7,7 ay, anti-VEGF alan hastalarda ise 9,9 ay bulundu. Sağda da her iki tedavi kolu arasında PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,110$). GSK, anti-EGFR alan hastalarda 19 ay, anti-VEGF alan hastalarda ise 20,4 ay bulundu. Sağda da her iki tedavi kolu arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,438$).

RAS wild ve anti-EGFR tedavi alan metastatik kolon kanserli hastalar tümör yerleşimine göre karşılaştırıldığında sol kolonda PSK sağa göre daha uzun saptandı ($p=0.027$).

Univaryant analiz ile yapılan incelemede sol ve sağ kolon tümör yerleşimli hastalarda; evre, T evre, N evre, histolojik grade, RAS mutasyon durumu, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda bölgemizde 998 kolorektal kanserli hasta değerlendirmeye alındı. Sol kolon kanserlerin oranı daha fazlaydı. Genel olarak hem sağ hem de sol kolonda erkek hastaların oranı daha fazla idi.

Evre, grade ve cinsiyet dağılımı açısından sağ ve sol kolon kanserleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sol kolon kanserlerinde GSK ve PSK rakamsal olarak daha uzun ancak anlamlı bulunmadı.

RAS wild tip hastalarda PSK, Anti-EGFR tedavi alan hastalarda 10,4 ay iken anti-VEGF tedavi alan hastalarda 9.7 ay bulundu. Bu iki tedavi kombinasyonu karşılaştırıldığında PSK açısından iki tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

RAS durumu değerlendirilebilen metastatik hastaların %61'inde K-RAS wild tip saptandı. RAS wild tip metastatik sol kolon kanserinde anti-EGFR tedavi alan hastalarda PSK, anti-VEGF kombinasyonu alanlara göre daha uzun saptandı.

Tümör lokalizasyonuna göre kolorektal kanserler değerlendirildiğinde metastatik hastalarda RAS durumuna ve tümör yerleşim yerine göre verilen anti-EGFR ve anti-VEGF tedavilerinin, progresyonsuz sağkalım açısından önemli prognostik ve prediktif faktörler olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, Progresyonsuz sağkalım, Genel sağkalım, Prognostik faktörler, Anti-Egfr, Anti-Vegf, Sağ kolon, Sol kolon, Ras wild tip, Ras mutant tip, N evre, T evre

SUMMARY

Many prognostic and predictive factor was determined by with molecular and genetic method. Recently, tumor location has been beginning the most prognostic and predictive factor it was determined. We aimed to in this study, determine retrospectively the factors affecting the demographic, epidemiological, clinical characteristics and survival of colorectal cancer patients followed up in our clinic and separated all colorectal cancer patients left and right colon patients.

Material and Method: It was retrospectively evaluated the 998 patients with colorectal cancer diagnosed histopathologically, treated and followed up in the Department of Medical Oncology, Medical Faculty of Dicle University between October 2001 and December 2017. We aimed to in this study, determine retrospectively the factors affecting the demographic, epidemiological, clinical characteristics and survival of colorectal cancer patients followed up in our clinic. Of 301 metastatic cancer patients examined inside 450 metastatic patients. Of 149 patients couldn't examined because they hadn't got pathology preparation. Ras mutations analyze determined pathology laboratory and another genetic laboratory. Ras wild type patients was determined N and K-RAS wild type; Ras mutant type was determined N-RAS or K-RAS mutant or all of mutant type.

Results: Tumor localizations; 148 right colon patients 58 (%39) were in the ascending colon, and the remaining of 89 (%60) were in the transverse colon localization. 850 left colon 342 (%40) were in the descending colon, 512 (%60) were in the rectosigmoid region. According to the stage of the 850 left colon patients 393 (%46) stage 4, 134 (%15) stage 3, (%30) stage 2, 59 (6) stage 1 detected. 148 right colon patients 57 (%38) stage 4, 30 (%20) stage 3, 52 (%35) stage 3, 9 (%6) stage 1 detected. It was not significant different between right and left colon tumors for stage ($p < 0,279$). Left colon tumors for stage between themselves was significant statistical meaningfulness was detected ($p < 0,001$). Right colon tumors for stage between themselves was not significant statistical meaningfulness was detected ($p < 0,171$).

Of 450 patients were 393 (%87,3) left colon; 57 (%12,7) right colon localization.

Left colon localization of stage 4 patients overall survival was 32,3 (%95 GA 27,8-36,7) months right colon localization of stage 4 patients overall survival was 23,8 months (%95 GA 16,803-30,971) detected. It was not significant different between right and left colon tumors for progression free survival ($p<0,155$). Right colon localization of stage 4 patients progression free survival was 9,2 months (%95 GA 8-10,5) ;left colon lokalization of stage 4 patients progression free survival was 11,5 months (%95 GA 10,6-12,4) detected.It was not significant different between right and left colon tumors for progression free survival ($p<0,114$).

Stage of 1-2-3 operable 548 patients were 91 (%17) right colon; 457 (%83) left colon localization. Left colon localization of stage 1-2-3 operable group of patients progression free survival was 49 months (% 95 GA 35,519-59,650). Right colon localization of stage 1-2-3 operable group of patients progression free survival was 51,6 months (% 95 GA 40,275-62,953). It was not significant different between right and left colon tumors for progression free survival ($p=0,695$). Stage 1-2-3 operable patients left colon tumor patients were overall survival 123,7 months (% 95 GA 116,459-131,015). Stage 1-2-3 operable patients right colon tumor patients were overall survival 119,1 months (% 95 GA 106,304-132,058). It was not significant different between right and left colon tumors for overall survival ($p<0,69$).

Of 850 left colon patients were 356 (%41) grade 1, 273 (528) grade 2, 218 (%25) grade 3. Left colon patients hystologycal for stage between themselves was significant statistical meaningfulness was detected ($p<0,032$). Right colon tumors of 148 patients 44 (%29) grade 1, 87 (%58) grade 2, 17 (%11) grade 3 for stage between themselves was not significant statistical meaningfulness was detected ($p<0,076$). It was not significant different between right and left colon tumors for stage ($p<0,66$).

Of 301 patients, 35 (12%) and 266 (88%) had right- and left-sided tumors, respectively. In the analysis performed RAS, 184 (61%) RAS wild type patients, 117 (39%) RAS mutant patients had. 65 patients with RAS wild-type tumours were received treatment (31 patients in the anti-EGFRs containing regimens group and 34 patients in the anti- VEGF containing regimens group).

Median PFS was 10,4 months (95% CI 7.3–13,4) in the anti-EGFRs containing regimens group and 9.7 months (8.2–11,1) in the anti- VEGF containing regimens group ($p=0,037$); however, median OS was 18,4 months (95% CI 11.7–25.1) in the anti-EGFRs containing regimens group and 19,3 months (95% CI 15.7–22.9) in the anti- VEGF containing regimens group ($p<0,635$).

The duration of PFS survival analysis was 49.6 month(95% CI 67.023-78.559) and the duration of overall survival was 14.3 month (% 95 27.297 GA–35.317

Conclusion: Male sex were more than female patients colon patients at the our study.

RAS wild type mutations were more than RAS mutant type colon patients at the our study.

N stage, grade, curable surgery were detected significant prognostic factors in the left colon patients.

N stage was detected significant prognostic factors in the right colon patients. In patients undergoing anti-EGFR treatment regimen with left colon tumor and RAS wild type metastasis, the patient was diagnosed longer than the patients receiving the anti-VEGF treatment regimen without progressive survival. In addition, applied to the regime involving anti-EGFR therapy, in the RAS wild type patients with left-sided tumors had a better prognosis than those with right-sided tumors with regards to anti-EGFRs containing regimens.

Anti-EGFR and anti-VEGF therapies had been determined to be the major prognostic factors of the tumor settlement and the RAS mutation type. In the grade-based analyzes, these factors were found to be effective on overall survival, but not effective on progression-free survival.

The placement of T stage, left and right colon showed no effect on both overall survival and progression-free survival in multivariate analysis Anti-Egfr and Anti-Vegf treatments, tumor location and ras mutation type were considered as important prognostic factors. In multivariate analysis with the Stage, N stage and Ras mutation status, these factors were found to be effective prognostic factors on both overall survival and disease-free survival.

Keywords: Colon cancer, Disease-prone survival, General survival, Prognostic factors, Anti-EGFR, Anti-VEGF, Right colon, Left colon, Ras wild type, Ras mutant type, N stage, T stage, Grade



İÇİNDEKİLER

Sayfalar

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Kolon Anatomisi	7
2.1.1. Kalın Bağırsağın Bölümleri	8
2.1.2. Arteryel Beslenme	11
2.1.3. Lenfatik Drenaj	12
2.1.4. Sınırları	12
2.2. Histoloji	13
2.2.1. Tunika Mukoza	13
2.2.2. Tunika Submukoza	13
2.2.3. Tunika Muskularis	14
2.2.4. Tunika Seroza	14
2.3. Kolon Fizyoloji.....	14
2.4. Kolon Adenokarsinomunda Etyoloji	14
2.4.1. Çevresel Faktörler	14
2.4.1.1. Prekanseroz Hastalıklar	16
2.4.1.2. Yüksek Risk Grupları	22
2.5. Klinik	22
2.6. Tanıda Kullanılan Biyokimyasal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri	24
2.6.1. Kolorektal Kanselerde Radyolojik Tanı	24
2.6.1.1. Laboratuvar Bulguları.....	26
2.7. Karsinogenez	27
	27

2.7.1. Onkogenlerin Aktivasyonu	
2.7.2. Tümör Supresor Genlerin İnaktivasyonu	29
2.8. Kolorektal Kanselerde Prognuzu Etkileyen Faktörler	29
2.9. Histolojik Tipleme ve Grade (Diferansiasyon Derecesi)	31
2.10. Evreleme	31
2.11. Cerrahi Tedavi ve Radyoterapi	34
2.12. Kolon Kanseriinde Kemoterapi	34
2.12.1. Metastatik KKK Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar	37
2.12.1.1. Monoklonal Antikorların Etki Mekanizmaları	37
2.12.1.2. VEGF (Vasculer Endotelyal Growth Factor) ve Bevacizumab	38
2.12.1.3. Anti-EGFR Tedaviler: Cetuximab ve Panitumumab	39
2.12.1.4. K-Ras ve N-Ras	40
2.12.1.5. Sağ ve Sol Kolon Tümörlerinin Klinik Ve Moleküler Farklılıkları	Açıdan 43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	45
4. BULGULAR	47
4.1. Sağkalım Analizi	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	65
6. KAYNAKLAR	76

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: Çevresel faktörler	16
Tablo 2: TNM evrelemesi	32
Tablo 3: Prognostik Faktörlerin Dağılım Yüzdeleri	49
Tablo.4: Ras mutasyon durumlarının K-Ras ve N-Ras olarak dağılımı.....	50
Tablo.5: Ras wild tip mutasyonu olan hastalarda kemoterapi ajanlarına göre sağkalım süreleri.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Kolonun bölümleri	2
Şekil 2: T ve N evre.....	32
Şekil 3: Dukes evrelemesi.....	33
Şekil 4: Vegf Yolağı.....	27
Şekil 5: Anti-Egfr ilaçların yolağı	40
Şekil 6: Ras çalışma sistemi	42
Şekil 7: Ras durumuna göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi	58
Şekil 8: Evrelere göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi.....	58
Şekil 9: T evreye göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi.....	59
Şekil 10: N evreye göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi.....	59
Şekil 11: Grade göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi.....	60
Şekil 12: Tümör yerine göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi.....	60
Şekil 13: Evrelere göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi.....	61
Şekil 14: Evreye göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi.....	61
Şekil 15: Tümör yerine göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi	62
Şekil 16: Ras durumuna göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi	62
Şekil 17: T evreye göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi	63
Şekil 18: N evreye göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi	64
Şekil 19: Grade göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi	64

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletler
AJCC	: American Joint Committe on Cancer
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CA19–9	: (Carbohydrate Antigen 19–9) Karbohidrat Antijen 19–9
CEA	: (Carcinoembriyonic Antigen) Karsinoembriyonik Antijen
DNA	: Dezoksiribo Nükleik Asit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	:Endotelyal büyüme faktörü
FAP	: Familyal Adenomatöz Polip
GA	: Güven aralığı
GSK	: Genel Sağkalım
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Colorektal Cancer
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
KRK	:Kolorektal Kanser
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LN	: Lenf Nodu
mKRK	: Metastatik Kolorektal Karsinom
MMR	: Miss Match Repair
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	:National Compherensive Canser Network
NSAİD	:Nonsteroid Anti Enfalamatur İlaç
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
UICC	:Uluslararası Kanser Birliği
US	:Birleşmiş Devletler
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, meme kanseri, prostat ve akciğer kanserinden sonra insidansına en sık rastlanan dördüncü kanser türü olmakta ve tüm kanser türlerinin yaklaşık % 10-15'ini oluşturmaktadır (1).

Son bir kaç dekadan beri, tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, tarama programlarının kullanılmaya başlatılması, yeni cerrahi yöntemlerinin keşfi, yeni radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi yöntemlerinin geliştirilmesiyle kolorektal kanserin daha erken teşhisi ve mortalitesinin azalması sağlanmıştır (2).

Kolon kanseri erken bir aşamada teşhis edildiğinde minimal mortalite ve morbiditesi bulunan cerrahi müdahale ile çoğunlukla tedavi edilebilen bir hastalıktır (3).Kolorektal kanser, dünyadaki kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. %30'dan fazla kolorektal kanser hastasında teşhis sırasında metastaz vardır ve sistemik kemoterapi gerektirmektedir. Olguların bir kısmı ileri aşamada teşhis edilir ve bu olgularda da 5 yıllık sağkalım süresi % 8'i geçmemektedir (4,5).

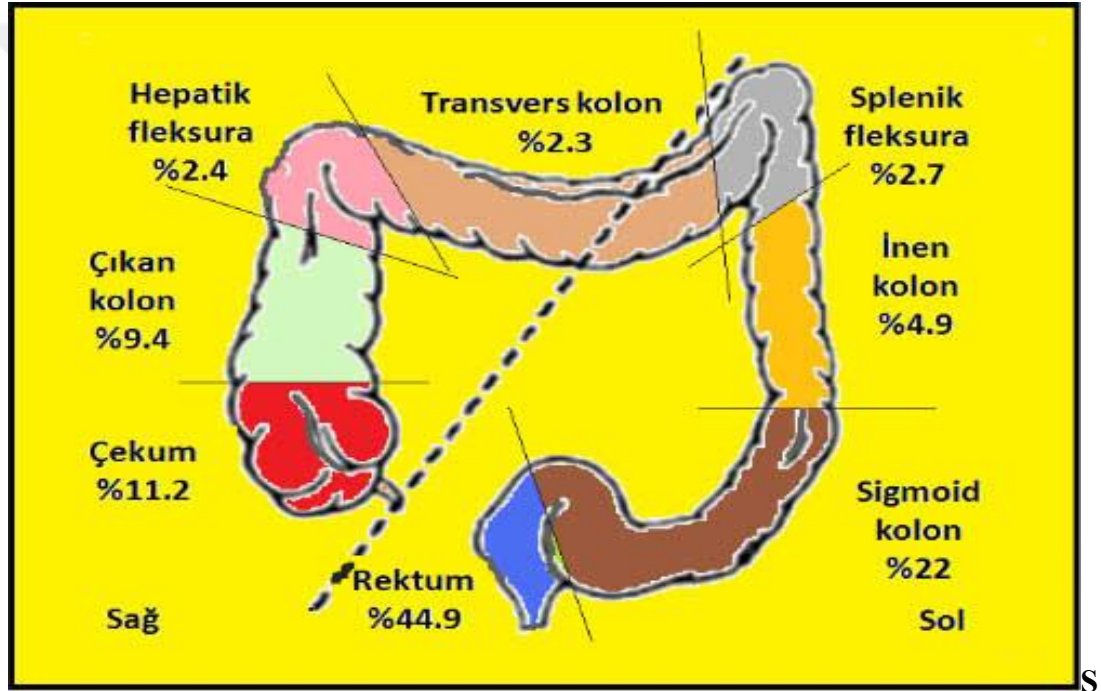
Kolorektal kanser belirtileri ve semptomları bağırsaktaki tümörün konumuna ve vücudun başka yerlerinde yayılıp yayılmadığına (metastazlara) bağlı olarak değişmektedir. Kolon tümörlerinin birçoğu adenokanserlerdir. Adenokanserler dışındaki tümörler tüm kolon tümörlerinin yaklaşık %3 lük bir bölümünü oluştururlar (6).

Klasik olarak, kolon kanseri sol ve distal tarafta daha sık görülmekle birlikte son yıllarda sağ taraf ve proksimal kolon kanseri insidansında da artış görülmektedir (7,8); ancak çoğunlukla kolorektal kanserlerin %50'den daha fazlası splenik fleksuranın distaline (inen kolon veya rektosigmoid bölge) lokalizedir (9,10).

Daha önce kolon kanseri bir bütün olarak değerlendirilmekteydi, ancak yapılan birçok çalışmada sol kolon ve sağ kolon tümörlerinin, gerek embriyolojik köken olarak gerekse diğer bilinen ve yeni ortaya konulan bazı özellikleri ile birbirinden farklı özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Günümüzde de tümör lokalizasyonunun tedavi modalitelerini yönlendirme ve prognoza prediktif etkisini saptamak için araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Çünkü sağ ve sol kolon tümörlerinin klinik ve moleküler yapı açısından birçok farklılık göstermekte olduğu saptanmıştır.

Sağ ve sol kolon tümörlerinin bu farklılıklarına değinirsek;
Kolon kanserini yerleşim yerine göre sağ ve sol kolon olarak ayırmaktayız. Embriyonel(anne karnında) gelişimimiz sırasında bağırsağımız iki farklı bölümden gelişip birleşir. Barsağımızı besleyen damar olan üst mezenterik arter sağ ve sol kolon ayrımını belirler. Rektum, sigmoid kolon, inen kolon sol flexuraya kadar olan kısım sol kolon; çekumdan transvers kolon distaline kadar olan kısım ise sağ kolonu oluşturmaktadır.
Embriyolojik olarak ise sol kolon tümörlerin hindgut; sağ kolon tümörlerin ise midguttan geliştiği saptanmıştır.



Şekil 1: Kolonun Bölümleri

Sağ kolon yerleşimli tümörler daha çok bayanlarda sol kolon yerleşimli tümörler sıklıkla erkek cinsiyette görülmektedir.
Kolorektal kanserlerin yerleşim yerlerine göre semptomları da değişiklikler göstermektedir. Sol kolon yerleşimli tümörler çoğunlukla tıkaçıcı ve annüler lezyonlar şeklinde saptanmaktadırlar. Sol kolon yerleşimli tümörlerde hastalık ön planda obstrüksiyon, dışkı kalibresinde değişiklik, incelme ile kendini gösterirken; sağ

kolon tümörlerinde gizli kanama, demir eksikliği anemisi bulguları olan halsizlik ve yorgunluk semptomları ile hastalar hastaneye başvurmaktadırlar.

Bu anatomik değişim çok yönlüdür; kolon ve rektumun luminal proserinogen ve karsinogenesise farklı yanıtı, tamir genlerindeki kusurlardan ve uyuşmazlıklardan kaynaklanan mikrosatellit instabilitesi, kromozomal instabilite alanları gibi genetik faktörler sol kolon kanseri patogeneğinde rol oynamaktadır. Sol kolon tümörlerinde ise EGFR yolağının (EGFR inhibitör duyarlı fenotip, EGFR/ERBB2, HER2/NEU) primer rolü ön plana çıkmaktadır ve bu yolağın aşırı aktivasyonu ile karakterize kromozomal instabilite, kanser patogeneğinde ön planda rol oynamaktadır.

Sağ kolon tümörlerinde DNA tamir genlerindeki enzim inaktivasyonu nedeniyle oluşan mutasyonlar daha sık gözlenmektedir ve BRAF, RAS, PIK3CA gen mutasyonları karsinogeneşte büyük rol oynamaktadır.

DNA hipermutasyonu, müsinöz histoloji, BRAF mutasyonların ve moleküler farklılıkların varlığının, yapılan çalışmalarda sağ kolon tümörlerinin prognoz olarak sol kolon tümörlü hastalara göre daha kötü seyretmesine neden olduğu saptanmıştır.

Karsinogeneşte rol oynayan bu mutasyonların özelliklerini irdelersek;

K-Ras ve N-Ras mutasyonu: Hücre içi zarına bağlı olan dış uyaranla aktive olan hücre içi sinyaller yollayarak hücre çoğalmasına neden olan KRAS proteininde mutasyon meydana gelmesi, pek çok kanser tipinde karşımıza çıkmaktadır. Metastatik kolon kanserlerinin de %40'ında bu genetik mutasyon mevcuttur. KRK'da gözlenen en yaygın mutasyonların K-ras geninin 12. ve 13. kodonları üzerinde olduğu bilinmektedir. Kodon 12, 13 veya 61'deki mutasyonlar; ras protoonkogenlerinin onkogenlere dönüşmesine neden olur ve bu durum, otonom hücre büyümesi ve çoğalmasıyla sonuçlanır. Ras gen mutasyonlarının, kolorektal tümörlerin oluşumunda başlatıcı olay olduğu düşünülmüş, ras gen mutasyonlu adenomların ras gen mutasyonsuz adenomlardan daha hızlı ilerleyerek tümöre yol açtığı saptanmıştır(12).

Hastaların yaklaşık %10'u, KRAS geninin farklı bölgelerinde mutasyon taşıyorken (ekson 3 ve 4) bir kısımda NRAS'ın (ekson 2, 3 ve 4) diğer bölgelerinde mutasyonlar taşırlar. KRAS ve NRAS'ın, EGFR sinyal transdüksiyonu yolundaki ileri basamaklarda yer aldığı göz önüne alındığında, EGFR'nin Panitumumab ve Cetuximab gibi anti-EGFR monoklonal antikorlarıyla kısıtlanmasında KRAS veya

NRAS mutasyonuna uğramış tümörler üzerindeki etkisi minimumdur. Panitumumab ve Cetuximab, anti-EGFR monoklonal antikordur; EGFR'ye tutunurlar ve EGFR üreten hücrelerin proliferasyonunu ve yaşamalarını bloke ederler (EGFR, kolon kanserinde aşırı proliferasyona neden olur). En son NCCN yönergelerinde, Anti-EGFR monoklonal antikordun en son endikasyonu, K-RAS (ekson 2, 3 ve 4) ve N-RAS (ekson 2,3 ve 4) genlerinin analizini içermektedir.

Metastatik kolorektal kanser (mKRC) tedavisi de gen mutasyonlarının önemi anlaşıldıkça tedavi giderek zenginleşmiş ve son on yılda oldukça gelişmiştir. Bu süre boyunca, tek ajan 5-fluorourasil (5FU) kemoterapiden kombinasyon kemoterapisine ve daha yakın zamanda monoklonal antikordun dahil edilmesine kadar tedavi seçenekleri gelişmiştir. Bu nedenle, KRC, ortalama genel sağkalımın 2 yılı geçtiği ve 5 yıllık sağkalımın % 10 olduğu kronik bir hastalığa dönüşmüştür.

Son yıllarda epidermal büyüme faktörü reseptörü olan EGFR'nin sinyal iletim yolağı üzerinde etkili olduğu ve epitel tümörlerinin bir alt grubunun gelişiminde rol oynadığı gözlenmiştir. EGFR; büyüme, farklılaşma, migrasyon ve apoptozu içeren birçok hücresel proliferasyon süreçlerine katılır. EGFR aşırı ekspresyonunun kolorektal kanserdeki tümör progresyonunu aktive ettiği ve bu tümörlerin % 25-77'sinde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir. EGFR aşırı ekspresyonunun genellikle kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle; son yıllarda birçok EGFR hedefli ajan geliştirilmiştir. En iyi yanıtları sergileyen iki ajan, EGFR'ye yönelik iki monoklonal antikordur: cetuximab ve panitumumab (anti-EGFR terapisi veya EGFR inhibitörleri olarak bilinir). Bu antikordun, kemoterapi rejimleri ile beraber uygulandığında yüksek yanıt oranları sunmakta olduğu gözlenmiştir.

Cetuximab, kolorektal kanserli hastalarda antitümör aktivite sergileyen bir kimerik anti-EGFR monoklonal antikordur. Panitumumab, bunların arasında, EGFR için oldukça seçici olan IgG2 monoklonal antikordur ve kolorektal kanser hastalığının tedavisinde önemli faydalar göstermiştir. Antikord EGFR-ligand bağlanmasını bloke edebilir ve reseptörün içselleşmesine neden olabilir, bu da tümör büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlanır. Panitumumab ayrıca EGFR ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonunu da azaltır.

RAS proteinleri EGFR sinyallerinin transdüksiyonunda önemli bir rol oynayan GTP bağlayıcı proteinlerin bir süper familyasına aittir. EGFR'nin uyarılması RAS

proteinlerinin aktivasyonuna neden olur. Maalesef, RAS genlerindeki mutasyonlar birçok kanserde sıklıkla ortaya çıkmaktadır (kolorektal kanserlerde >% 30). Ras genlerinde mutasyon yoksa buna Ras wild tip; varsa mutant tip olarak adlandırmaktayız.

Günümüzde yapılan bazı klinik çalışmalarda Ras Wild tip tümörleri olan hastaların anti-EGFR tedavisine yanıt verebildiği anti-EGFR tedavisine yanıt vermeyen % 30-40 hastanın da Ras mutant tip olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, Ras mutasyonları olan kişilerde hücre yüzeyi üzerindeki EGFR reseptörlerini bloke etmek için kullanılan anti-EGFR ilaçları, tedaviye cevap verememektedir. Bu nedenle anti-EGFR sınıfı ajanların tüm ilaçlarının kullanımında Ras genetik durumunun test edilmesi önemlidir. Bu mutasyonun kolorektal kanserli hastaların büyük çoğunluğunda görülmemesinin (Ras Wild tip), standart tedavi rejimdeki hastaların büyük çoğunluğu için gerekli klinik faydayı sağlayabileceği son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13,14).

Anti-EGFR tedavisine karşı birincil direnç diğer genetik belirleyicileri belirleme çabası doğmasına neden olmuştur (13,14). Son çalışmaların sonuçları, EGFR sinyal yollarına ait diğer moleküllerin mutasyonlarının anti-EGFR tedavisine karşı dirence neden olabileceğini göstermektedir. Bu moleküllerden biri RAS'a benzer şekilde EGFR'nin sinyal yolağındaki gibi iletim tipi etki gösteren BRAF'dır.

BRAF geninden de bahsederek, mitogen-aktivated protein kinaz hücre içi sinyala yolunda (MAPKs) rol alan serin / treonin kinaz aktivitesine sahip bir proteini kodlar. Etkisini ras üzerinden gerçekleştirerek hücre bölünmesini kontrol eder. Cilt kanseri malign melanomda, kalın bağırsak (kolorektal) kanserlerde, papiller tirod kanserinde somatik BRAF gen mutasyonları saptanmaktadır.

BRAF geni 7. kromozomun uzun kolu (7q34) üzerinde yer alır ve 18 ekzondan oluşur. BRAF mutasyonuna sahip hastalarda genel olarak hastalığın daha agresif seyrettiği bilinmekle birlikte, V600-dışı BRAF mutasyonuna sahip 4. evre kolon ve rektum kanserinde hastalık gidişatının (prognoz) çok daha iyi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, sadece bu mutasyonun pozitifliğine bakılarak yorum yapılmamalı, mutasyonun hangi kodonda yer aldığı da dikkate alınmalıdır.

Solid tümörlerde Ras/Raf/MAPK sinyal yolağının; VEGF ekspresyonunu artırdığı ve anjiogenezin negatif düzenleyicilerini baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle RAS ve

BRAF genlerindeki aktive edici mutasyonlar MAPK yolağı aracılığı ile VEGF ve diğer anjiojenik faktörleri arttırdığından anti-anjiojenik tedavilere yanıtızsızlık söz konusu olabilir. Bu sorunun yanıtını bulmak yani RAS ve BRAF mutasyonlarının prognostik etkisini ve anti-VEGF tedavi cevabına prediktif etkisini değerlendirmek için, çoğu birinci basamak tedavilere bevacizumabın eklendiğı büyük çalışmaların retrospektif analizi olmak üzere çeşitli çalışmalar da yapılmıştır(94).

Bunlardan ilki; metastatik KRK'in ilk sıra tedavisinde IFL'ye bevacizumab eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığını gösteren AVF2107 çalışmasının verilerinin İnce ve ark tarafından RAS, BRAF ve P53 mutasyonlarının prognostik prediktif değerleri araştırmak amaçlı yaptıkları retrospektif analizidir. Bu çalışmada kemoterapiye bevacizumab eklenmesinin faydasının bu mutasyonlardan bağımsız olduğu bulunmuştur. Daha sonra yine AVF2107 çalışmasının verilerinin diğ er bir retrospektif analizi yapılmış ve yine RAS mutasyon durumunun prognostik değ eri ortaya konmuş ve prediktif değ eri olmadığı bulunmuştur.

Günümüzde lokalizasyona göre monoklonal antikor tedavisinin sağ kalım üzerine olan etkisini saptamak için yapılan klinik çalışmalar mevcuttur.

Örneğin, PRIME, CRYSTAL çalışmasında Ras Wild tip mutasyonuna sahip sol kolon yerleşimli hastalar anti-egfr ilaçlarla tedavi edilmiş ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

FIRE-3/CAIO, CALBG çalışmalarında da sol kolon Ras Wild tip mutasyona sahip olan hastalarda anti-egfr tedavi rejimleri alan hastalarda anti-veg f tedavi rejimi alan hastalara göre yaşam süresinin yaklaşık 5 ay uzun olduğu saptanmıştır (11).

CRYSTAL ve FIRE-3 çalışmalarında Ras Wild tip mutasyona sahip sol kolon tümörlü hastalarda anti-egfr monoklonal antikorlarının sağkalıma etkisi amaçlı araştırılmış ve hastalara folfiri (5-fu, irinotekan, lökoverin) kt rejimine ek olarak cetuximab monoklonal antikor da verilmiş ve sol kolon tümörlü hastalarda sağ kolon tümörlü hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$ $p<0,05$) (11).

Son yıllarda Ras wild tip sol kolon tümör yerleşimi olan anti-egfr monoklonal antikor tedavi kombinasyonları ile yapılan tedavinin genel sağkalımı arttırdığı görülürken sağ kolon tümörlerinde bu tedavi yararı gösterilememiştir(11,13,14).

Şunu da belirtmek gerekir ki; yapılan analizler de moleküler subgrup ve tedavilerin heterojenitesi nedeniyle de sınırlı kalmaktadır.

Kolorektal kanserlerinde, lokalizasyon dışında, genel olarak değerlendirdiğimizde prognostik faktörler arasında; cinsiyet, tümör grade,TNM evrelemesi,evre grup,yaş,küratif cerrahi uygulanıp uygulanmadığı,uygulanan kt tedavi tipleri de önemli rol oynamaktadır.

Moleküler biyoloji ve genetik yöntemlerin gelişmesi ve günlük pratiğimize girmesiyle hastalığın prognozunu ve tedavi seçimini belirleyen birçok prognostik ve prediktif faktör tanımlanmıştır. Tümörün lokalizasyonu da en güncel prognostik ve prediktif faktör olarak yerini almaya başladı.

Bu güncel gelişmeler doğrultusunda biz de bu çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavi edilen kolorektal kanserli hastaları “sağ kolon” ve “sol kolon” olarak yeniden tasnif ederek bunların demografik epidemiyolojik özelliklerini ve farklarını, klinik özelliklerini ve bilinen prognostik ve prediktif faktörlerle olan ilişkilerini ve sağkalım farklarını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Anatomisi

Kolon (kalın bağırsak) ileoçekal valvden,çekumdan başlamakta ve karın boşluğundaki ince bağırsak kıvrımlarını çerçevelemektedir ve rektumda sona ermektedir.Kalın bağırsaklar yaklaşık 1,5–1,8 m uzunluğunda ve 6–8 cm çapındadır. Kalın barsaklarımız embriyogenez sırasında umblikal halkanın eksik bir şekilde dönmesi durumunda kısaltılabilir ve oldukça esnek bir şekilde uzanabilir.Kalın barsaklar çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır. Çıkan kolon, retroperitoneal olarak karın boşluğunun sağ tarafında ikincil olarak bulunur ve karaciğerin alt tarafında sağ kolik yaya doğru hareket eder.Buradan transvers kolon, sol kolik fleksurayı oluşturan dalaktan intraperitoneal olarak devam eder.Bu kısım mezokolon tarafından karnın arka duvarına tutturulmuştur ve bu nedenle çok esnektir. Büyük bağırsak vücudun sağ tarafından, karnın üst kısmında, sol taraftan ise karın boşluğu boyunca sarılır. Karın sağ yanından başlayan kalın bağırsak, ileoçekal sfinkter vasıtasıyla ince bağırsağın ileumuna bağlanır. İleoçekal sfinkterden, kalın bağırsak, üste ve altına uzanan transvers "T" yi oluşturur. Geniş bağırsağın alt bölgesi, vermiform apendikte sona eren çekum olarak bilinen kısa bir çıkmaz segment oluşturur.Üst bölge karnın sağ tarafında tırmanan yükselmekte olan iki nokta olarak içi boş bir tüp oluşturur. Sadece diyafragmanın alt kısmında, çıkan kolon, karaciğer fleksiyonunda vücudun ortasına doğru yaklaşık 90 derece döner ve çapraz kolon olarak karında devam eder. Karnın sol tarafında, transvers kolon splenik fleksiyonda yaklaşık 90 derece döner ve karnın sol tarafını inen kolon olarak aşağı doğru uzatır. İnen kolonun sonunda, bağırsak düzleştirmeden önce S şeklinde sigmoid kolonu oluşturmak için kalın bağırsak sigmoid fleksiyonda hafifçe bükülür.Rektum, anüsde son bulan geniş bağırsağın son segmentidir. Gastrointestinal kanalı geri kalanında olduğu gibi, kalın bağırsak dört dokudan oluşur. Mukoza olarak bilinen en içteki tabaka basit kolumnar epitel dokusundan yapılıdır. İnce bağırsakta bulunan villuslardan yoksun olan ince bağırsağın mukozası pürüzsüzdür.Birçok mukozal bezi, bağırsak yüzeyini yumuşatmak ve kaba gıda parçacıklarından korumak için bağırsağın içi boş lümenine mukus salgılar.Mukozanın etrafında, kalın bağırsağın diğer katmanlarını destekleyen,

submüköz olarak bilinen kan damarları, sinirler ve bağ dokusu tabakası bulunur. Muskularis tabakası submukozayı kuşatır ve kalın bağırsak hareket ettiren birçok visseral kas hücresi içerir.

Muskularisteki düz kas bantlarının sürekli olarak daralması, kalın bağırsakta haustra olarak bilinen yumaklı, çantaya benzer yapılar üretir. Son olarak, seroza en dıştaki katmanı oluşturmaktadır.

Seroza, basit bağırsak epitel dokusunun ince bir tabakası olup, mukus içerikli sıvıyı salgılar ve kalın bağırsağın yüzeyini yumuşatır, kolonu karın organları ile çevresindeki kaslar ve alt gövdenin kemikleri arasındaki sürtünmeden korur. Kalın bağırsak mukozasında villus yoktur. Kas katmanı düz kas liflerinden oluşur. Kas lifleri her yere eşit olarak dağıtılamaz. Kas lifleri sağlam bir yapıda üç şerit oluşturmak üzere üç yerde toplanır. Bu çizgilere teniae coli denir. Apendiks hariç, bu yapı kalın bağırsağın rektuma kadar olan kısmında bulunur (15,16,17).

2.1.1. Kalın Bağırsağın Bölümleri

Çekum (caecum): Kalın barsağın ince bağırsakla birleştiği kısımda yer alır 6–7 cm uzunluğunda kalın barsağın en geniş kısmıdır. Kalın bağırsağın başlangıcı olduğu düşünülen bir intraperitoneal kesedir. Genellikle vücudun sağ tarafında bulunur. Çekum ileumdan köken alır ve kalın bağırsaktaki çıkan kolona bağlanır. İleoçekal valf (ICV) veya Bauhin valfi ile ileumdan ayrılır. Ayrıca, kolondan sefokoksik kavşak ile ayrılır. Çekum genellikle intraperitoneal iken, çıkan kolon retroperitonealdir. Çekumun başlıca fonksiyonları bağırsak sindiriminin ve emiliminin tamamlanmasından sonra kalan sıvıları ve tuzları emmek ve içeriğini yağdan zengin safra sıvıları ile, mukus ile karıştırmaktır. Çekumun iç duvarı, su ve tuzların emilmesi için kullanılan kalın bir mukoza zarfından oluşur. Bu mukozanın altında kas dokusunda çalkantılı ve yoğrulma hareketleri üreten derin bir katman bulunur. Vermiform apendiks tipik olarak, ileoçekal vena'nın altında 2 cm'lik posteromedial yüzeyden kaynaklanır. Çekumun üst kenarı ileoçekal ostium ile tanımlanır. Düz kasdan oluşan üst ve alt kapakçıklar ileoçekal kapağı oluşturan ostium çevresindeki lümene çıkıntı yapar.

Colon ascendes (Çıkan Kolon): 10–15 cm kolon bölümü olup karın boşluğunun sağ tarafı boyunca yukarı doğru uzanır. Kolik ven karşısında karaciğerin

sağ lobunun altında, safra kesesinin sağında, yukarı doğru geçer;burada aniden ileri doğru ve sola doğru bükülür ve kolonu çaprazlar.Ön yüzeyini ve yanlarını örten periton ile karın posterior duvarı temas halindedir; arka yüzeyi iliakus, kuadratus lumborum, transvers abdominis aponörotik kökenli gevşek areolar dokusu ile bağlantılıdır. Çıkan kolona parasempatik innervasyon vagus siniri tarafından verilir. Sempatik innervasyon, göğüs splankinik sinirleri tarafından sağlanır.

Colon transversum(Enine Kolon): Enine kolon, dalağın hemen altında dik açılı bir dönüş alır (sol kolik veya dalak fleksiyonu, frenoksik ligaman tarafından diyaframa yapıştırılır) ve en sola doğru sol kısımda dikey olarak uzanan aşağıya doğru sola dönerek kolona dönüşür.

Colon descendens(İnen Kolon):Sol karın boşluğundadır.Yaklaşık 25 cm uzunluğundadır. Retroperitoneumda arkasında; böbrek, üreter ve gonadal damarlarla ilişkisi vardır; duodenumun C döngüsüyle de (ikinci bölüm) ilgilidir.

Colon sigmoideum(Sigmoid Kolon):Kalın bağırsakların son kısmı olan rektum ve anüsten önceki kısım olup, S şeklinden dolayı bu ismi almıştır. Sigmoid kolon 7 santim genişliğinde ve 40 santim uzunluğundadır. Kalın bağırsaklarda suyu, iyonları ve vitaminleri emilen dışkının atılmak üzere toplanmasını ve rektum ve anüse yönlendirilmesini sağlar. Ayrıca bağırsak gazlarının toplanarak dışkıdan bağımsız bir şekilde çıkarılabilmesine olanak sağlar. Böylece bağırsakların hem katı hem de gazlı içeriği rahatlıkla çıkartılabilir

Rectum: Kalın bağırsağın sigmoid kolondan sonra gelen bölümüdür. Yetişkin insan rektumu yaklaşık 12 santimetre (4,7 inç) uzunluğundadır ve sigmoid kolondan sonuna kadar rektosigmoid birleşim noktasında, üçüncü sakral omurga seviyesinde veya sakral burun kısmında başlar. Rektum alt gastrointestinal kanalın bir parçasıdır. Rektum, sigmoid kolonun bir devamı olup, anüse bağlanır. Rektum sakrumun şeklini izler ve rektal ampulla adı verilen genişleşmiş bir bölümde sona erer, burada dışkılar anal kanal vasıtasıyla serbest bırakılmadan önce saklanır.Kolonun diğer bölümlerinden farklı olarak rektumda taeniae coli yoktur. Rektum S3 sigmoid kolon ile bağlanır ve pelvik taban kasları arasından geçerken anal kanala bağlanır.Kas tabakası rektum bölümünde daha çok gelişmiştir. Rektum mukozasında enine plaklar bulunur. Rektumun dış açıklığı anüs olarak adlandırılır.

Canalis analis: Anal kanal, kalın bağırsağın uç kısmıdır. Rektum ve anüs arasında, pelvik diyafram seviyesinin altında bulunur. Sağ ve sol ischioanal fossa arasındaki perineumun anal üçgeninde yatar. Anal kanal üç bölüme ayrılmıştır. Zona sütunları kanalın üst yarısıdır ve basit kolumnar epitel ile kaplanmıştır. Anal kanalın alt yarısı, pektin hattın altında, Hilton'un beyaz çizgisi ile ayrılmış iki bölgeye ayrılır. Sırasıyla tabakalı skuamoz keratinize olmayan ve tabakalı skuamoz keratinize epitelin sıralı olduğu zona hemorajika ve zona cutanea iki kısımdır. İnsanlarda anorektal kavşaktan anüse uzanan yaklaşık 2.5 ila 4 cm uzunluğundadır. Aşağıya ve geriye doğru yönlendirilir. İç kısım istemsiz ve dış istemli sfinkterler ile çevrilidir ve lümeni anteroposterior kesik şeklinde kapatır. Endodermalden cilt benzeri ektodermal dokuya iç yüzey geçişiyle rektumdan ayırt edilir. Anal kanal üst ve alt olmak üzere iki eşit olmayan bölüme ayrılmıştır. Üst 2/3 uzunluğuna kıvrımlara veya tunika mukoza çevrelemesine sahiptir. Mukozası basit kolumnar epitel ile kaplanmıştır. Alt uçları anal valvlar olarak adlandırılan mukozal zarfları ile birleştirilir. Anal kanalın üst 2/3'ü inferior mezenterik arterin bir dalı olan üst rektal arter tarafından verilir. Anal kanalın alt 1/3 kadarı, deriyle karışan tabakalı skuamoz epitel ile kaplanmıştır. Anal kanalın alt üçte biri, iç pudental arterin bir dalı olan alt rektal arter tarafından verilir.

2.1.3.Arteriyel Beslenme

Kalınbarsağın; Arteriyel kolon kaynağı, üst mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (IMA) dallarından gelir. Bu iki sistem arasındaki akış, tüm uzunluğu boyunca paralel uzanan bir "marjinal arter" vasıtasıyla sağlanır. Enine kolon hem orta bağırsakta hem de arka bağırsaklardan köken almıştır ve bu nedenle superior mezenterik arter ve inferior mezenterik arterin dalları tarafından beslenir:

- Sağ kolik arter (üst mezenterik arterden)
- Orta kolik arter (üst mezenterik arterden)
- Sol kolik arter (inferior mezenterik arterden)

Çölyak Trunk; çölyak gövde abdominal aortadan diyafragmanın altına kadar uzanır ve üç dala ayrılır. Bu dallardan biri olan hepatik arter, sindirim organlarına kan tedarik etmek için üç dala daha ayrılır. Bu dallardan gastroduodenal arter, karın mide ve ince bağırsağın yakındaki duodenumuna kan tedarik eder.

Üst mezenterik arter, abdominal aortdan çölyak gövdesine kadar uzanır ve ince bağırsağın ve proksimal kalın bağırsağın çoğuna oksijenlenmiş kan sağlar. Bağırsaklarının birçoğunda kan akışı sağlamak için beş ana dal oluşturur. İnferior pankreatikoduodenal arter, pankreasa ve duodenumun distal ucuna kan sağlayan ilk ve en küçük dalıdır.

Ardından bağırsak arterleri jejunal ve ileal gruplara ayrılabilir. Jejunal arterler jejunumun dokularını besler ve mezenter boyunca birbirine bağlı bir ağ oluştururlar.İleuma gelen kan, ileum ulaşmadan önce mezenterde birbirine bağlı birkaç kemer oluşturan ileal arterler tarafından sağlanır.Bu kemerler, bağırsaklara kan akışının kesilmesini önlemek için kan dolaşımını sağlar. Üst mezenterik arterin sonraki kolu, ileokolik arter, terminal ileum, çekum ve apendiks için kan sağlar. Ardından sağ kolik arter, artan kolona kan akışı izler. Sonunda orta kolik arter, üst mezenterik arterin son dalını oluşturur ve transvers kolona kan akışı sağlar. İnferior mezenterik arter, abdominal aortadan alttaki mezenterik artere kadar bölünür.Geniş bağırsak kan sağlamak için üç dala ayrılır.Sol kolik arter, inen kolonun dokularına kan sağlarken, sigmoid arter sigmoid kolona kan sağlar. Rektumun üstün bölgelerine akan kan, rektumu iç anal sfinkter seviyesine kadar tedarik eden üstün rektal arter tarafından sağlanır. Rektuma ve iç anal sfinkterin altındaki anüse kan akımı bağırsakların diğer bölgelerine kan akışından farklıdır.

Bu noktanın altında, pelvisteki internal iliyak arterden çıkan orta ve alt rektal arterler anüse kan verilir. Kan akış modelindeki bu değişiklik,bu bölgenin embriyonik gelişimi ile bağlantılıdır ve anüs, dahili olarak yerleştirilmiş endodermal doku ve dış ektodermal doku arasındaki sınırı temsil etmektedir. Rektumun proksimal kısmı 2/3 inferior rektal arter, IMA'nın üst ve orta rektal arterleri ve internal iliyak arter, internal pudental arterin distal kısmı tarafından beslenir. Venler arterleri izler ve aynı venöz yapılara dökülür. Rektumda vasküler yapılara bağlı porto-caval anastomozlar vardır.

2.1.4.Lenfatik Drenaj

Kolon submukoza ve muskularis mukazada lokalize lenfatik kanallarla çevrelenmiştir. Çıkan kolonun lenfatik damarları ileokolik düğümlerde son bulurken

transvers kolonun lenfatik damarları sağ kolikte ve orta kolik düğümlerde sona erer. Hepsi üst mezenterik düğümlere girerler.

İnen kolonun lenfatik damarları sol kolon düğümlerine girerken sigmoid kolonun lenfatik damarları sigmoid düğümlere girer. Hepsi inferior mezenterik düğümlerde biter. Alt mezenterik düğümler ve üst mezenterik düğümler pre-aortik düğümlerin bir parçasıdır. Efferentler bağırsak lenf nodlarına geçer ve daha sonra cisterna chyli'ye veya lenf nodlarının abdominal konfüzyonuna girerler. Sisterna chyli, torasik kanalın içine akar. Lenfatiklerde arterleri takip ederek ilerlerler.

2.1.5. Sinirleri

Kolon, duvardaki farklı sinir pleksuslarından oluşan kendi sinir sistemini içerir. Sempatik sinirler, kalın bağırsakta peristaltikleri inhibe ederken, parasempatikler onu uyarır. Sağ kolaya giden sempatik lifler, omuriliğin altıncı torasik segmentinden kaynaklanır. Rektum ve anal kanala ait düz kas, omuriliğin S2, S3 ve S4 seviyelerinden gelen parasempatik sinirler, pelvik, splanikler sinir sayesinde, rektum ve anal kanalı kontraksiyon veya sıkıştırmayı, dışkılamada yardımcı olmayı sağlar. Sempatik sinirini oluşturan omuriliğin (hipogastrik sinir) T11-L2 seviyelerinden etkilenir ve bu, rektum ve anal kanalı uyarır. İç anal sfinkter sinirleri omuriliğin S2, S3 ve S4 seviyelerinden parasempatik sinirler çıkar ve bunlar iç anal sfinkterin rahatlamasına neden olur ve bu, rektum ve anal kanal kanalı söz konusu olduğunda, dışkının anüs üzerinden geçmesine izin verir. Omuriliğin T11-L2 seviyelerinden sempatik sinirler ise sfinkterin kasılmasını sağlarlar. İç anal sfinkterimiz kontrolümüz dışında işlev görür. Bu istemsiz kontrol olarak adlandırılır, yani otomatik (refleks) bir şekilde çalışır. Dış anal sfinkter, spinal kordun S2, S3 ve S4 seviyelerinden spinal sinirler olup pudendal siniri oluştururlar. İskelet kası, bilinçli olarak kontrol edilebilir. Sakral parasempatiklerin uzantıları splenik fleksura bölgesine hipogastrik pleksuslardan çıkmaktadır (17,18).

2.2. Histoloji

Kalın barsak duvarı dört katman içermektedir. Bunlar Mukoza (üç katmanlı), Submukoza (üç derinlik seviyesine bölünebilir), Muskularis propriası (kas tabakası)

ve seroza. Mukoza ise epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır (19,20).

2.2.1. Tunika Mukoza

Kalın barsak duvarı dört katman içermektedir. Bunlar Mukoza (üç katmanlı), Submukoza (üç derinlik seviyesine bölünebilir), Muskularis propriası (kas tabakası) ve seroza. Mukoza ise epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır (19,20).

Lamina propriada kollajen lifler, düz kas demetleri, sinirler, kapillerler ve lenfatikler arasında seyrek dağılım gösteren lenfosit, plazma hücresi, histiosit ve mast hücreleri yer almaktadır. Lamina propriada, germinal merkezleri olan, boyutları değişebilen lenfoid foliküller bulunabilir.(19,21)

Muskularis mukoza, kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir(19,21).

2.2.2.Tunika Submukoza

Hücrel içerik olarak lamina propriaya benzer gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır;yapısında nöral pleksusu (Meissner) bulunur (19,21).

2.2.3.Tunika Muskularis

İçte sirküler, dışta longitudinal kas tabakaları mevcuttur ve bu tabakaların arasında miyenterik (Auerbach) pleksusu yer alır (19,21).

2.2.4.Tunika Seroza

Tek sıralı yassılaştırmış ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli kan damarları ve lenfatikler içermektedir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarmaktadır (19,20,21).

2.3. Kolon Fizyoloji

Kolon, sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmakta daha fazla işleve sahiptir. Bu organ suyu ve kloru emer; potasyum, bikarbonat mukus salgılar ki, bu belli karbonhidratların, proteinlerin sindirimi için ve K vitamininin bakteriyel

üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir. Günde yaklaşık 1500 ml kadar kimus ileoçekal valvden kalın barsağa geçer. Bu kimustaki su ve elektrolitlerin çoğu kolonda absorbe olur, genellikle 100 mm'den daha az sıvı feçesle atılır. Ayrıca iyonların hemen hepsi absorbe olduğu için, 1 günde yaklaşık 1 mEq az sodyumklorür iyonu feçesle kaybedilir.

2.4. Kolon Adenokarsinomunda Etyolojisi

Çeşitli faktörler KKR gelişimine sebep olabilir. Kolorektal kanserler hem kalıtsal (~%5), hem de sporadik (~%95) olarak ortaya çıkar. Bu kanserlerin etyolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve prekanseröz hastalıklar rol oynamaktadır (30).

2.4.1. Çevresel Faktörler

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde çok görülürken Asya ve Afrika da daha azdır. Risk faktörleri arasında yaşlılık, erkek cinsiyet, yüksek yağ alımı, alkol kırmızı et, işlenmiş etler, obezite, sigara içimi ve fiziksel egzersiz eksikliği sayılabilir. İki ya da daha fazla birinci derece akrabasında (bir ebeveyn ya da kardeş gibi) aile geçmişi olanlar, hastalığa yakalanma riski iki ile üç kat daha fazladır ve bu grup vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur.

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık yarısının yaşam tarzı faktörlerine bağlı olduğu ve tüm vakaların yaklaşık dörtte birinin önlenebilir olduğu tahmin edilmektedir. Sürveyansı artırmak, fiziksel aktivite yapmak, lifi yüksek bir diyet tüketmek ve sigara içmek ve alkol tüketimi azaltmak kolon kanseri riskini azaltır. Kolorektal kanseri önlemeye yönelik şu andaki diyet tavsiyeleri arasında tahıl, meyve ve sebze tüketiminin artırılması ve kırmızı et ve işlenmiş etlerin alımının azaltılması bulunmaktadır. Ayrıca, yulaf, meyve ve sebzeler tarafından sağlanan koruyucu etki de bulunmaktadır.

Daha yüksek fiziksel aktivite de önerilir. Fiziksel egzersiz kolondaki mütevazı bir azalma ile ilişkilidir ancak rektal kanser riski taşımamaktadır. Yüksek düzeyde fiziksel aktivite, kolon kanseri riskini yaklaşık% 21 azaltmaktadır. Uzun süreli düzenli olarak oturmak, kolon kanserinde daha yüksek mortaliteye neden olur. Riski

düşürmesine rağmen, düzenli egzersiz yapılması tamamen kolorektal kanser riskini ortadan kaldırmaz.

Normal vücut ağırlığı korunarak kolon kanseri riski azaltılabilir. Aspirin ve selekoksib, yüksek risk altında olanlarda kolorektal kanser riskini azaltmaktadır. D vitamini alımı ve kan seviyeleri, kolon kanseri riskini daha da düşürür. Taze sebzeler, bol ve kaba fiber gıdalar, vitaminler A, C, E, Beta Karoten ve selenyum, kalsiyum ve balık yağı gibi antioksidanların dışkıda mutajenlerin üretimini azaltıp ve dolayısıyla kolon adenomalarını önlediği tespit edilmiştir. (31,32).

DNA'nın metilasyonu, sentez ve tamirinde görevli olduğu bilinen folat da kolon mukozası gibi hızlı çoğalan dokularda DNA'nın karsinogenik hasarını engelleyebilmektedir.

Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda diyetle eklenen folatın kolorektal adenom ve kanser riskini azalttığı gösterilmiştir(33).Kalsiyumun, iyonize yağ asitlerini ve sekonder safra asitlerini bağlayarak etki ettiği ifade edilmektedir(33,34).

Kalsiyumun ayrıca adenomatöz polipli olan yaşlı hastaların mukozasında ornitin dekarboksilazın artmasını önlediği ve ornitin dekarboksilaz enziminin, poliamin biyosentezinde ve karsinogeneizde etkili olduğu belirtilmektedir (33,34).

Tablo 1:Çevresel faktörler

ARTTIRAN FAKTÖRLER	AZALTAN FAKTÖRLER
Yüksek kalorili diyet	Yüksek fiberli diyet
Aşırı kırmızı et tüketimi	Antioksidan vitaminler
Çok kızartılmış kırmızı et	Taze sebze ve meyve
Yüksek satüre yağ	NSAID
Aşırı alkol kullanımı	Kalsiyum
Sedanter yaşam ve obezite	
Sigara	

2.4.1.1.Prekanseroz Hastalıklar

Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları:

Polip, içi boş bir organın lümenine çıkıntı yapan herhangi bir kitle olarak tanımlanır. Kolorektal polipler, makroskopik görünüşü sabit (düz, doğrudan mukozal

tabakadan kaynaklanır) veya pedunkülleşmiş (mukozadan bir fibrovasküler sapla uzanan) olarak sınıflandırılabilir. Kolorektal polipler ayrıca histolojik olarak neoplastik veya non-neoplastik (hiperplastik, hamartomatöz veya enflamatuar) olarak sınıflandırılabilir. Neoplastik polipler, kolorektal kanser gelişiminde bir aşamayı temsil eden habis bir potansiyele sahip olduklarından önceliklidirler. Bu nedenle, bu polipleri kaldırmak için basit bir poliklinik prosedürü kolorektal kanser gelişimini kesebilir; kolorektal kanserleri hastalık ve ölümü engellemek için yeterince erken bir aşamada tanımlamak gerekir. Bir polipte invaziv karsinom ortaya çıktığı zaman, tedavinin yeterliliğini sağlamak için dikkatli olunması gerekir.

Çoğu neoplastik polipler kansere dönüşmese de, kolorektal karsinomaların çoğunun adenomatöz poliplerden evrimleştiği kabul edilmektedir; bu dönüşüme yol açan olayların dizisi adenoma-karsinom dizisi olarak adlandırılır. Çoklu gastro-intestinal polip gelişimini destekleyen sistemik bir sürecin varlığı 'polipozis' olarak adlandırılır. Herediter gastro-intestinal polipozis sendromları tüm kolorektal kanser vakalarının yaklaşık % 1'ini oluşturur ve ekstra kolon tümör spektrumu ile ilişkilidir. Kanserlerin erken tespiti ve bir gözetim programı başlatmak için, bu sendromların erken teşhisi ve doğru sınıflandırılması önemlidir.

Her biri kendi genetik temeli ve karakteristik polip dağılımı, klinik tablo ve malignite riski olan birkaç polipozis sendromu tanımlanmıştır. Kolorektal kanser, kolondaki veya rektumdaki epitelyal lezyon hücrelerindeki anormal hücrelerden de gelişebilir. Anormal hücrelerin bu alanı displazi olarak adlandırılır ve Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi bağırsaktaki enflamatuar hastalıkları olan insanlarda daha sık görülür. (35,36)

İltihabi Barsak Hastalıkları: İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), kolorektal kansere (KRK) yol açan önemli risk faktörlerinden biri olarak yaygın olarak kabul edilmektedir.

İBH, sadece ailevi adenomatöz polipozis (FAP) ve kalıtsal nonpolipozisli kolorektal kanser sendromu (HNPCC) arasında KRK için üçüncü en yüksek riskli durumdur. Aslında KRK ülseratif kolitle ilişkili ölümlerin altıncı nedenini oluşturur. Kolorektal mukozanın prekanseröz ve tümöral lezyonlarında kripta tabanında yer alan hücrelerin hiperproliferasyonuna neden olan faktörler arasında, iltihabi barsak

hastalıkları özellikle ülseratif kolit ve chron hastalığı bulunmaktadır. İBH ile ilişkili KRK için tanımlanan en önemli ve iyi bilinen risk faktörleri hastalık süresi ve miktarıdır.

Kolitin derecesi, KRK'nin gelişimi için süre ile birlikte önemli bir risk faktörüdür. Primer sklerozan kolanjit (PSK) ise, İBH ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilen kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır.

PSK ile komplike olan İBH'li hastalarda artmış KRK riski gözlenmiştir. İBH'de KRK patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu patogenezi de hem genetik hem de çevresel faktörler katkıda bulunur ve İBH'de neoplastik değişikliklerden sorumlu faktörler ise genetik istikrarsızlık, epigenetik alterasyon, mukozal inflamatuvar mediatörler tarafından bağışıklık cevabı ve oksidatif stresdir. Sporadik KRK gelişimiyle ilişkili genetik değişikliklerin birçoğu aynı zamanda kolitle ilişkili KRK'de rol oynar. Oksidatif stres, protein ve nükleik asitlere saldırarak kolon karsinogenezinin patogenezi de katkıda bulunur ve denaturasyona neden olur ve bazı modifikasyonları, çift baz lezyonları ve kromozom kırıkları gibi değişiklikler yapar. Bağırsak mikrobiyoteri İBH'da kolorektal neoplazinin gelişmesine katkıda bulunmuş olmasına rağmen, bağırsak mikrobiyotomuyla indüklenen karsinogenezin mekanizması halen net değildir (35,36).

Kalıtımsal faktörler ve ailede kolorektal kanser varlığı

Ailevi kolon polipozisi (Familial adenomatous polyposis- FAP)

Hereditary yassı adenom sendromu (Hereditary flat adenoma syndrome)

Tüm kolon kanserlerinin % 2 ile % 5'i, Lynch sendromu, ailesel adenomatöz polipozis, MUTYH ile ilişkili polipozis ve belirli hamartomatöz polipozis koşulları gibi iyi tanımlanmış kalıtsal sendromların belirlenmesinde ortaya çıkar. Her birinin kendi içinde kolon kanseri riski yüksektir. Sendromların yanı sıra, kolon kanserlerinin üçte biri kadarında, muhtemelen kalıtım ile ilişkili ailesel risk artışı ortaya çıkar. Bu seviyede kalıtım için daha az nüfuz eden fakat muhtemelen daha sık olan duyarlılık genleri tanımlanmıştır.

Bu odak oluşturan genlerin açıklanması, doğru risk değerlendirmesi ve daha hassas tarama yaklaşımları sağanmasına yardım eder. Sık görülen malignitelerden kolorektal kanser (KRK) ailesel olguların büyük kısmında yer sahibidir. Öngörülen ve benzer çalışmalar, tüm KRK vakalarının yaklaşık % 30'unun hastalığın kalıtsal bir

formu olduğunu tahmin etmektedir. Olguların yaklaşık%5'i, iyi karakterize edilmiş, oldukça penetrant kalıtsal mutasyonlar ve klinik sunumlarla ilişkilidir.

Kalan KRK'lerin %20-30'unun etyolojileri tam olarak anlaşılamamıştır. Bunların da, muhtemelen, daha az penetrant olan fakat iyi tanımlanmış sendromlarla ilişkili olanlardan daha yaygın olan tek genlerdeki değişikliklerden kaynaklanıyor olmaları mümkündür.

Örnekler, metabolizmayı düzenleyen genlerdeki ortak polimorfizmleri veya çevresel veya diğer genetik faktörler tarafından düzenlenen genleri içerir. Kalıtsal KRK'lerin, çoklu duyarlılık lokuslarında ilave etkilere sahip değişikliklerden kaynaklanması muhtemeldir. Kalıtsal KRK'ların genetiğinin kesin bir şekilde anlaşılması, risk altındaki bireylerin belirlenmesi, kanser süreyansının ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi ve daha iyi tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için önemlidir.

KRK sendromları, klinik, patolojik ve daha yakın zamanda genetik bulgulara dayanarak tanımlanır.

Adenomatöz polipleri ifade eden durumlar, Lynch sendromunu (kalıtsal nonpolipozisli kolorektal kanser [HNPCC] olarak da bilinir), ailesel adenomatöz polipoz (FAP), zayıflatılmış FAP ve MUTYH ile ilişkili polipozu (MAP) içerir. Hamartomatöz polipler, Peutz-Jeghers sendromunda (PJS) ve juvenil polipozis sendromunda (JPS) primer lezyonlardır. Son olarak, hiperplastik polipozis (HPP) önemli bir kanser riski olan ve alışlagelmiş bir durumdur ve diğer koşullardan ayırt edilmelidir. Bu koşulların tümü otozomal resesif olan MAP ve nadiren kalıtsal olan HPP dışında kalıtsal otozomal dominant bozukluklardır. Zayıflatılmış FAP ve MAP, çeşitli adenomlarla ilişkilidir, bu nedenle fenotipleri sadece birbirleri ile değil aynı zamanda Lynch sendromu, sporadik polipler ve diğer polipozis sendromlarıyla da karışabilir. Her ne kadar klinik benzerlikler varsa da, her sendromun belirgin kanser riskleri, karakteristik klinik özellikleri ve ayrı genetik etyolojileri vardır.

Lynch sendromlu bireylerin kanser türleri, özellikle kolon ve endometrial yatkınlıkları vardır. Sendrom, tüm KRK'lerin %2-%4'ünü oluşturur. Etkilenen kişiler genel popülasyona göre daha sıklıkla kolonik adenom geliştirebilirler ancak polipozis nadirdir. Ömür boyu KRK riskinin% 50-80 olduğu tahmin edilmektedir. Histolojik olarak, kanserler çoğunlukla az diferansiye, müsinözdür. Aynı zamanda, DNA uyuşmazlığı onarımı (MMR) genlerinin ayarlanmasında ortaya çıkan, kanserlerin bir

özelliği olan mikroseviyede yüksek düzeyde mikstatellite instabilitesi (MSI-H) ile karakterize genetik mutasyon görülmektedir. Endometriyal kanserler de, Lynch sendromuyla ilişkili en yaygın ekstra kolonik malignitedir. Yaşam boyu risk, % 40-60 iken bu risk Lynch sendromlu kadınlarda KRK için tahmin edilen riskle karşılaştırılabilir veya hatta daha yüksektir. Lynch sendromu tüm endometriyal kanserlerin yaklaşık% 2'sinden sorumludur. Lynch sendromu ile ilişkili diğer kanserleri de mide, over, safra, üriner sistem, ince bağırsak, beyin ve pankreas oluşturmaktadır.

Lynch sendromu, hMSH2, hMLH1, hMSH6 ve hPMS2 dahil olmak üzere DNA MMR'sinde yer alan bir gen sınıfında çok mutasyonunun sonucudur. MMR sistemi, DNA replikasyonu sırasında oluşan tekli baz uyumsuzluklarını ve ekleme-silme döngülerini düzelterek genetik istikrarın korunması için gereklidir. hMSH2 ve hMLH1'deki mutasyonlar, Lynch sendromu vakalarının% 90'ına denk gelmektedir; hMSH6'daki mutasyonlar yaklaşık% 10'u oluşturur ve nadir durumlarda hPMS2'de mutasyonlar saptanır. Lynch sendromunun klinik tanılarına yardımcı olmak için, aile öyküsünün analizi, tümör testi, mutasyon tahmin modelleri ve genetik testler gibi çeşitli araçlar mevcuttur.

Sporadik kolon kanseri vakalarının 1. derece akrabalarında kolorektal kanser görülme sıklığı 2 ile 3 kat artmıştır. Sporadik kolorektal kanserlerin ancak %5 kadarı 40 yaş altındaki, %8 i de 50 yaş altındaki insanlarda görülmektedir ve 50 yaşın üzerinde olmak kolorektal kanser gelişimi bakımından önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Klinikte kolorektal kanser vakalarının %75 i 50 yaş üzerindeki insanlarda görülür. Ailesinde kolorektal kanser varlığı öyküsü olmayan 50 yaş üzerindeki bir insanda ömür boyunca kolon kanserine yakalanma oranı %5 civarındadır.

Gardner Sendromu: Bu sendromda görülen adenomlar, kolondaki multipl poliplerin kolondaki tümörlerle birlikte karakterize otozomal dominant bir polipozom formudur. Ekstra kolonik tümörler kafatasının osteomaları, tiroid kanseri epidermoid kistler, fibromalar ve etkilenen bireylerin yaklaşık% 15'inde desmoid tümörlerin oluşumunu içerebilir. Kolondaki sayısız polipler kolon kanseri gelişimine yatkındır; eğer kolon çıkarılmazsa, kolon kanseri görülme olasılığı önemli ölçüde artar. Polipler aynı zamanda mide, duodenum, dalak, böbrekler, karaciğer, mezenter

ve ince bağırsakta da büyüyebilir. Az sayıda olguda, serebellumda da polipler görülmüştür. Gardner sendromuyla ilgili kanserler genellikle tiroid, karaciğer ve böbreklerde görülür. Polip sayısı yaşla birlikte artar ve kolonda yüzlerce ve binlerce polip gelişebilir. Gardner sendromuna, kromozom 5q21'de (kromozom 5'de bant q21) bulunan adenomatöz polipozis kolide (APC geni) mutasyon neden olur. Bu gen, aynı zamanda, kolon kanserine yatkınlık gösteren daha yaygın bir hastalık olan ailesel adenomatöz polipozide (FAP) mutanttır.Genetiği anlamada araştırdığımız nüanslar göstermiştir ki,bu genetik bozukluklar birden fazla kanser olgusunu içinde barındırarakgenetik bir sendroma dönüşmüştür.Gardner sendromu gastrointestinal sistem adenomatöz polipleri, desmoid tümörler, osteomalar, epidermoid kistler, lipomlar,diş yapısı anomalileri ve periampuller karsinomlardan oluşur.Sendromun görülme sıklığı eşit cinsiyet dağılımı ile 1:1,025'dir. Bu sendrom da otozomal dominant ailesel polipozis coli geni (APC) kromozomu tarafından belirlenir (19,20).

Turcot Sendromu:Turcot sendromu, hücrelerin anormal hale geldiği ve polip olarak adlandırılan kitleler oluşturduğu bir durumdur.Turcot sendromlu kişilerde mukus oluşturan hücrelerden oluşan kolondaki polipler, artmış kolorektal kanser riski ve beyin kanseri riski bulunan çok sayıda adenomatöz kolon polipi bulunur. Beyin kanseri türü genellikle Turcot sendromunun Lynch sendromuna veya FAP'ye daha fazla benzemesine bağlıdır.Turcot sendromunda beyin tümörlerinin en yaygın iki türü de görülür. Glioblastoma, bu tür beyin tümörü, Lynch sendromu özelliklerine sahip ailelerde yaygın olarak bulunan agresif bir astrositoma formudur.Medulloblastoma, beyin tümörünün bu türü beyindeki granüler hücrelerden başlar.Medulloblastom genellikle çocuklarda görülür ve FAP özellikli ailelerde sık görülür.

Hamartamatöz Polipozis Sendromları

Peutz-Jeghers Sendromu:Peutz-Jeghers sendromu, gastrointestinal sistemde iyi huylu hamartamatöz poliplerin gelişimi ve dudaklardaki hiperpigmente maküller ve oral mukoza (melanoz) ile karakterize otozomal dominant bir genetik bozukluktur.Bu sendrom çeşitli genetik bağırsak polipoz sendromlarından ve çeşitli hamartamatöz polipozis sendromlarından biri olarak sınıflandırılabilir. 25.000 ile 300.000 doğumda yaklaşık 1 insidansa sahiptir. Mukokutanöz lezyonlar ağızda, ellerde ve ayaklarda hiperpigmentasyona neden olur. Oral pigmentasyonlar vücudun

ilk ortaya çıkar ve böylece erken tanıda önemli bir rol oynar. İntraoral olarak, diş eti, sert damak ve yanağın içinde görülürler.

Familyal Juvenil Polipozis: Juvenil polipozis sendromu gastrointestinal sistemde birden fazla genç polip görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Polipler, mukozadan kaynaklanan anormal büyümelerdir. Bunlar genellikle 20 yaşından önce görülmeye başlar ancak juvenil terimi, etkilenen kişinin yaşına değil, polip türüne karşılık gelir. Juvenil Polyposis Sendromunda bulunan poliplerin çoğunluğu non-neoplastik, hamartomatöz, kendi kendini sınırlayan ve iyi huyludur, ancak adenokarsinoma riski artar.Kanser bakımından risk taşır. Polipler benigndir ancak malignite ortaya çıkabilir. Jüvenil polipozis sendromlu hastalarda tüm yaşam süresince kolorektal kanser riski% 39'dur (19,20).

2.4.1.2.Yüksek Risk Grupları:

Kolorektal kanser öyküsü olanlar (Daha önce opere edilip takip edilenler)

En az iki, birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü olanlar

Kolonik adenomatöz polipleri olanlar

Meme, over yada endometrium kanser öyküsü olanlar

Radyoterapi hikayesi olanlar

İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar

Familyal adenomatozis polipozisi olanlar

Lynch I-II sendromlu hastalardır(35,36).

2.5.Klinik

Kolorektal kanserler yavaş büyüyen neoplazmlar olup özellikle çekum ve sağ kolondaki tümörlerin semptomatik hale gelmesi uzun süre almaktadır. Genellikle bu bölgedeki kanserlerin ilk bulgusu demir eksikliği anemisi şeklinde kendisini gösteren gizli kanamadır. Kolorektal kanser belirtileri ve semptomları bağırsaktaki tümörün konumuna ve vücudun başka yerlerinde yayılıp yayılmadığına (metastaz) bağlıdır. Klasik uyarı işaretleri şunları içerir: Kabızların kötüleşmesi, dışkıda kan kaybı, dışkı kalibresinde azalma (kabızlık), iştahsızlık, kilo verme ve 50 yaş üstü bireylerde bulantı veya kusmadır.

Çabuk yorulma,halsizlik,çarpıntı,baş dönmesi ve anjina pectoris gibi anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Rektal kanama veya anemi, 50 yaşın üzerindeki hastalarda

yüksek riskli özellikler iken, kilo kaybı ve bağırsak alışkanlığındaki değişiklikler gibi yaygın olarak tanımlanan diğer semptomlar tipik olarak sadece kanama ile ilişkili olduğunda geçerlidir. Kolon kanserlerinde epigenetik değişiklikler sıktır ve yüzlerce geni etkiler. Örneğin, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda olan mikroRNAlar adı verilen küçük RNA türleri vardır. Bu mikroRNA'lar (veya miRNA'lar) proteinleri kodlamazlar, ancak protein kodlayan genleri hedefleyebilir ve ekspresyonlarını azaltabilirler. Bu miRNA'ların ekspresyonu epigenetik olarak değiştirilebilir. Genellikle sporadik kanserler için Karsinogenez ve Neoplazmada özetlendiği gibi, DNA onarımında eksiklik, bazen bir DNA onarım geninde bir mutasyona bağlı olduğu halde DNA onarım genlerinin ekspresyonunu azaltan veya sessizleştiren epigenetik değişikliklerden dolayı daha sık görülür.

Kolorektal kanser tanısı, kolonoskopi veya sigmoidoskopi sırasında olası tümör gelişimine şüphe uyandıran kolon bölgelerinin örneklenmesiyle lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak yapılır. Bir doku örneğinin mikroskopik incelemesi ile teyit edilir. Hastalık yaygınlığı genellikle göğüs, karın ve pelvisin BT taraması ile belirlenir. Bazı olgularda PET ve MR gibi diğer potansiyel görüntüleme testleri kullanılabilir. Kolon kanseri evrelemesi, radyoloji ve patoloji üzerine kuruludur. Tüm diğer kanser türlerine gelince, tümör evrelemesi, lenf nodu metastazı varsa ve nerede varsa başlangıçtaki tümörün ne kadar genişlediğini ve daha uzak organlarda genellikle karaciğer metastazı olup olmadığını değerlendiren TNM sistemini temel alır. Tümörün mikroskopik hücresel özellikleri bir biyopsi veya ameliyattan alınan doku analizinden raporlanmaktadır. Bir patoloji raporu, hem tümör hücreleri hem de tümörün sağlıklı dokulara nasıl istila ettiği dahil olmak üzere tümör dokusunun mikroskopik özelliklerinin bir açıklamasını içerir. Kolon kanserinin en yaygın şekli adenokarsinomdur. Diğer nadir türler ise lenfoma ve skuamöz hücreli karsinomayı içerir. Tüm kolon için yerleşimlere bakarsak; sağ tarafındaki kanserler (çıkan kolon ve çekum) ekzofitik olma eğilimindedir, yani tümör bağırsak duvarındaki bir konumdan dışa doğru büyür. Bu çok nadiren dışkı tıkanıklığına neden olur ve anemi gibi semptomlar gösterir. Sol taraflı tümörler ise çevresel olma eğilimindedir ve barsak lümenini belirgin olarak tıkayabilir ve daha ince kalibre dışkılama ile sonuçlanabilir. Kolorektal kanserden kaynaklanan metastazdan şüphelenilen vakalarda, doğru tanıyı belirlemek için immünohistokimyasal çalışmalar kullanılır.

Kolorektal kanserde daha spesifik olarak eksprese olan ve tanısal belirteçler olarak kullanılabilen proteinler sitokeratin 20, CDX2, SATB2 ve CDH17'dir. Çoğu (% 50) kolorektal adenom ve (% 80-90) kolorektal kanser tümörünün siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini aşırı derecede eksprese ettiği düşünülmektedir. Bu enzim genellikle sağlıklı kolon dokusunda bulunmaz, ancak anormal hücre çoğalmasını tetiklediği düşünülmektedir. Kolon kanserinin ileri evresinde halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık ve ateş yanında peritona yayılım sonucunda malign asit ortaya çıkabilir. Karaciğer metastazları nedeniyle sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık, akciğer metastazları nedeniyle de öksürük ve dispne bulunabilir (37).

2.6.Tanıda Kullanılan Biyokimyasal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.6.1.Kolorektal Kanselerde Radyolojik Tanı

Akciğer Grafisi: Kolorektal karsinomlar karaciğerden sonra en sık akciğere metastaz yaparlar. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir (39).

Baryumlu Kolon Grafisi:Digital radyografi cihazları ile yapılan çift kontrast yöntemle saptanabilen en küçük polip çapı 2 mm olarak ölçülmüştür. En etkin primer başvurulması gereken radyolojik görüntüleme yöntemidir (38,39).

Ultrasonografi (USG): Batın içi kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazların saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (39,40).

Bilgisayarlı Tomografi:BT taraması, kolon kanserinin evrelemesinde yadsınamaz bir rol oynamaktadır. BT taraması, tümörün alanını, tümörün büyüklüğünü ve lokal bölgesel ve metastatik yayılımı belirlemenize yardımcı olur ve bu da cerrahi planlamaya rehberlik etmenize yardımcı olabilir. Duvar invazyonu, mezenter içine tümör yayılımı ve lenf nodu ve uzak metastazların varlığı hasta prognozunu etkileyen önemli faktörlerdir.Bilinen kolon kanserli hastalarda BT'nin bugünkü rolü tartışmalıdır. Çok dedektörlü teknolojinin kullanmaya başlamadan önce BT'nin erken dönemde değerlendirilmesine dayanan preoperatif kolon kanseri evrelendirmesinin

genel doğruluk oranları %48-77 arasında değişmektedir. Anjiyografi ile BT'nin birlikte yapıldığı dinamik BT'de karaciğerdeki metastazların saptama oranı %95'lere ulaşmaktadır. Tetkikin tek dezavantajı barsak duvarı katmanlarında invazyon derinliğini ayırt edememesidir (40).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Lokal tümör ekstansiyonu, lokalizasyon, T evresi, potansiyel çevresel rezeksiyon alanları, mezorektal fasyal tutulum ve ektramural veya venöz invazyonun doğru teşhisi, tedavi stratejisini tanımlamak için gereklidir. Bu nedenle, lokalizasyonu tanımlama, toplam ekstansiyonun belirlenmesi ve tümörün peritoneal yansıma ile ilişkisi nedeniyle yüksek doğruluk nedeniyle, MR, başlangıç evrelemede önerilen yöntemdir (22). Ayrıca, anorektal kavşak ile tümörün distal kısmı arasındaki mesafenin ölçülmesinde MRI doğrudur. Ayrıca, tümörün uzunluğunu belirlemek için de BT'den üstündür. Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan evreleme başarısızlıklarının çoğu, T2 evresi ve borderline T3 evresinin aşırı evrelemenin hataların başlıca nedeni olarak ayrımında görülür (39,40).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Pelvisteki nüks tümör ile fibröz dokuyu ayırt etmekte kullanılır. Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kanserli hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulunduğu yerde aktivite tutulumu olacaktır (40).

PET ve CT küçük rekürrensleri veya lenfadenopatilerdeki tümör odaklarını gösterebilir.

Helikal CT ise artefaktların azolması ve birçok planda üç boyutlu görüntü verebilmesi ile farklı avantajlar sunmaktadır (41).

Endoskopik İncelemeler: Endoskopik tetkik öncesi iyi bir barsak temizliği yapılması şarttır. Endoskopi ile direk tanı ve inceleme için biopsi alınabilir.

Rektosigmoidoskopi:Linea dentata'nın 20-25 cm proksimalindeki lezyonlar görüntülenebilir. 40 yaş altı düşük riskli bireylerin taraması için uygundur.

Fleksibl Sigmoidoskopi:Kolorektal kanserlerin % 50 si bu bölgede olduğu için double kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir.

Kolonoskopi:Optik kolonoskopi, diğer tarama testlerinin doğruluğunun ölçülmesine dayanan kriter standart olmaya devam etmektedir.Koloskopinin kanserli ve prekanseröz lezyonları saptamadaki duyarlılığının% 95'ten büyük olduğu tahmin edilmektedir. Kolonoskopinin önemli bir avantajı prosedür sırasında poliplerin eksize edilmesidir.Bununla birlikte,dezavantaj olarak nispeten daha yüksek bir maliyeti vardır ve bilinçli sedasyon gerektirir.(42).

2.6.1.1.Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar tetkiklerinde; kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, dışkıda gizli kan, Siasyltransferaz, Galaktosiltransferaz II, Procalcitonin, CEA, CA-19-9, CA 50, CA 242, TPA (Tissue polipeptit antijen) ve TPS (Tissue polipeptit spesifik antijen) dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19-9 ve TPA dır.

Primer tümörün rezeksiyonundan önce CEA düzeyi tespit edilirse prognoz açısından yol gösterici olabilir. Karsino embriyonik antijen (CEA), Karbonhidrat antijen(CA) 19-9, CA 50 ve CA 195, KRK'lerde tümör belirteçleri olarak kullanılmaktadır.Fakat benign hastalıklarda (diabetik nefropati, romatizmal gibi) ve akciğer, mide ve pankreas gibi kolon dışı malignitelerde de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.Ayrıca bunların hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir ve radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir (39). Karsinoembriyonik antijen(CEA) sigara içenlerde yüksek değerlerde görülebilir. Bu markera Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda preoperatif evrelemede ve postoperatif takiplerde bakılmalıdır.

Küratif cerrahi sonrası CEA düzeyi 6-8 hafta sonra normale dönmelidir.Eğer postoperatif CEA düzeyi yüksek seyretmeye devam ederse yeterli rezeksiyon yapılmamış ya da nüks olabileceğini göstermektedir(44,45,46).

Primer tümörün rezeksiyonundan önce CEA düzeyi tespit edilirse prognoz açısından yol gösterici olabilir. Karsino embriyonik antijen (CEA), Karbonhidrat antijen(CA) 19-9, CA 50 ve CA 195, KRK'lerde tümör belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Fakat benign hastalıklarda (diabetik nefropati, romatizmal gibi) ve akciğer, mide ve pankreas gibi kolon dışı malignitelerde de artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca bunların hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir ve radyolojik tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir(39).

Karsinoembriyonik antijen (CEA) sigara içenlerde yüksek değerlerde görülebilir. Bu marker; Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda preoperatif evrelemede ve postoperatif takiplerde bakılmalıdır.

2.7. Karsinogenez

Kolon kanserinin kromozomal instabilite (CIN), CpG ada metilator fenotipi (CIMP) ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) olmak üzere üç farklı mekanizmanın bir kombinasyonundan ya da bunların bir kombinasyonundan ortaya çıkabilir. Ayrıca, tümör supresor genlerin mutasyonel inaktivasyonu ile onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.

2.7.1.Onkogenlerin Aktivasyonu

Onkogenler, yapısal ve işlevsel açıdan heterojen bir gen grubudur ve protein ürünleri, pleiotropik olarak hareket eder ve hücre içindeki çoklu kompleks düzenleyici basamaklarını etkiler. Onkogenler hücre çoğalmasını, büyümesini ve farklılaşmasını, ayrıca hücre döngüsünün ve apoptozun kontrolünü düzenlemektedir. Kanserojenlerin ürünleri, büyüme faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri, sinyal transdüserleri, transkripsiyon faktörleri ve apoptoz regülatörlerinin yanı sıra kromatin yeniden modelleyicileri de içerir.

Proto-onkogenin aktif onkogenlere dönüştürülmesi için çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Onkogen etkinleşmesinin kantitatif formları arasında, farklı bir promotörün kontrolü altında bir büyüme düzenleyici gen oluşturan, genin uygun olmayan ekspresyonuna neden olan gen, aktif bir kromatin alanına çarpma (gen amplifikasyonu) veya translokasyon gibi faktörler yer alır. Niteliksel formlar nokta

mutasyonlarını veya kimerik bir genin yeni bir ürününün üretimini içerir. Karsinogenezde, onkogenlerin mutasyonel değişikliklerle aktive olması gerekir. Bunlar ya tek nokta mutasyonu şeklinde veya aşırı ekspresyon şeklinde olur (47).

Kolon tümörlerinde en sık izlenen onkogenler; c-myc ve c-Ki-ras'tır. Daha nadir olarak etkilenenler c-src, c-myb ve c-erb-b2'dur(48).

K-ras mutasyonları kolorektal kanserler ve adenomlarda yoğun şekilde çalışılmış ve bugüne kadar 3.000'den fazla nokta mutasyonu bildirilmiştir. En yaygın mutasyonlar, kodon 12 ve 13'te meydana gelir, yaklaşık% 80 kodon 12'de ve% 20 kodon 13'te görülür. Kodonlarda 61 ve 146'daki aktive edici mutasyonlar da bildirilmiştir, ancak bunların% 10'undan daha azını oluştururlar mutasyonlar. K-ras mutasyonu, sporadik kolorektal kanserlerde yaklaşık% 40-60 oranında ve tübüler ve villöz adenomlarda tespit edilmiştir.

Adenomların yaklaşık%50'sinde K-ras mutasyonlarının tanımlanması, bunun malignite gelişiminde erken bir olay olduğuna ve K-ras'daki nokta mutasyonlarının küçük adenomların habis hale getirilmesi için gerekebileceğine dair bir öneri getirmiştir. Bununla birlikte, ras'taki mutasyonlar, normal kolorektal mukozada, anormal kriptlerde (anormal tüp benzeri bezlerin adenomatöz polipler ve kanser için bilinen en erken morfolojik öncüler olarak düşünülen kümeler) ve hiperplastik poliplerde bulunurken, önemi bilinmiyor. Kolorektal adenomların ve kanserin K-ras mutasyonları ile bildirilen klinik ilişkileri çok değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlikler, varsayımsal kanserojen ajanlara maruz kalma konusundaki coğrafi ve beslenme çeşitliliğini veya bu araştırmalarda farklı analiz tekniklerini kullanmayı gerektirmektedir.

Protoonkogenler hücrede uyarı iletiminde ve hücre büyümesinin kontrolünde rol oynayan genlerdir. Bu genlerin uygunsuz aktivasyonları hücre yüzeyinden nükleusa gelecek mesajların anormal iletimine, anormal hücre proliferasyonuna ve sonuçta tümör oluşumuna yol açar. Ras geni bugüne kadar üzerinde en çok durulmuş olan onkogendir.

İnsanda hücre içi uyarı iletimini düzenleyen bir nükleotidi (guanin) bağlayan proteini kodlayan 3 ras geni mevcuttur:(K-ras, N-ras ve H-ras).

K-ras geni 12.kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %65 inde bir ras geninde (genellikle K-ras) nokta mutasyonu

saptanmaktadır. Ras mutasyonlarının çoğu adenom gelişiminin orta dönemlerinde oluşmaktadır. Ras geni mutasyonu kolon karsinomları ve 1cm den büyük adenomlarının yaklaşık yarısından fazlasında görülürken 1 cm den küçük adenomların ancak %10 nunda ras geni mutasyonuna rastlanmaktadır.

Ras protoonkogeninin tek başına aktivasyonu karsinom oluşumu için yeterli görünmemekle birlikte küçük adenomun büyük adenoma dönüşümü sürecinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.7.2.Tümör Supresor Genlerin İnaktivasyonu

Onkogenlere göre bu genler resesif aktivite paterni gösterirler. Nokta mutasyon, delesyon, ya da her ikisinde de her 2 allelin inaktivasyonu gereklidir (50). FAP sendromu APC tümör supresor geninde nokta mutasyon sonucu gelişir. APC geni germline kalıtılır ve 5. kromozoma lokalizedir (5q21)(51). DCC (deleted in colorectal cancer) geni, kromozom 18'de yerleşen bir tümör supresor geni olup, KRK'lerin %73, adenomaların ise %11'inde aktivedir(52).

Kromozom 18q kaybı hücreler arasındaki ilişkinin bozulmasına ve böylece tümör büyüme ve invazyonuna katkıda bulunur(53).

2.8.Kolorektal Kanselerde Prognozu EtkileyenFaktörler

Hücrel dizilime ve tümör dokusundaki tübül oluşum derecesine göre gradleme sistemi yapılır ancak evrensel sabit bir kriter oluşturulmamıştır. Kolorektal kanserlerde tümör muskularis propriayı tamamen penetre etmemişse 5 yıllık survi % 95, tamamını penetre etmiş, fakat lenf nodu yayılımı yoksa 5 yıllık survi % 80, nodal metastaz varsa 5 yıllık survi % 20-40'dır. Kolorektal kanserlerin prognozu çok sayıda klinik ve patolojik parametrelerle ilişkilidir. Bunlar;

Patoloji

Histopatolojik olarak primer KRK'lerin %90-95'ini adenokarsinomlar oluşturur ayrıca lenfoma, karsinoid ve sarkomlar da kolonda bulunabilmektedir. Az differansiye veya andifferansiye olanların prognozu kötüdür.

Yaş: Tümör çok genç ve yaşlılarda görüldüğünde prognoz kötüdür.

Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir. Lokal yayılım; Mukoza ve submukozada sınırlı olanlarda da prognoz iyidir. regional lenf nodlarına metastaz yapmış veya barsak duvarını aşmış invazyonu olan tümörlerde prognoz kötüdür.

Perforasyon: Barsak duvarında aşırı tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyon kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Mikroskopik tip ve Grade: Mikroskopik grade ve prognoz arasında belirgin ilişki bulunmuştur. Mikroskopik subtiplerinden müsinöz karsinom, signet ring cell karsinom, küçük hücreli karsinom diğer olağan adenokarsinomlarından daha kötü prognozludur.

Müsin ilişkili antijenler: Müsinle ilişkili sialasyl-Tn ve sialsyl Lewis antijeni eksprese eden kolorektal karsinomlar çok agresiv klinik seyirli bulunmuştur.

İnflamatuvar reaksiyon: Stromanın eozinofiller ve S100 protein pozitif dendritik hücrelerle infiltrasyonu, Crohn hastalığındakine benzer özellikteki peritümöral lenfositik infiltrasyon iyi prognozla ilişkilidir.

Vasküler ve perinöral invazyon; Ven invazyonu olduğunda 5 yıllık yaşam belirgin azalır. Perinöral invazyon ilerlemiş bir hastalığın işaretidir ve genellikle kötü bir patolojik bulgudur. Lenf damar invazyonu daha az önemlidir.

Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayıldığında 5 yıllık yaşam oranı düşer. Lokalizasyon ve lenf nod tutulumunun yaygınlığı önemlidir. Tümörün hemen komşuluğunda tutulan nodlar dışında lenf nodu tutulumu varsa kür çok nadirdir. Apikal nod tutulumu kötü prognozu gösterir. Çok sayıda lenf nodu tutulumu olduğunda prognoz iyi değildir. Lenf nodu tutulumu derecesi ve tümörün boyutları arasında korelasyon bulunmuştur.

Kromozom 18q'nun allelik kaybı: Bu karyotipik değişiklik kolorektal karsinomun güçlü negatif prognostik işaretidir.

Tümör belirleyiciler: Kolorektal karsinomlar için 6 değişik tümör belirleyicisinden bahsedilmektedir. Bunlar TPA (tissue polipeptit antijen) , CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, ve TPS (tissue polipeptit spesifik antijen)'dir. En sık kullanılanları CEA, CA 19- 9, ve TPA'dır. TPA ve TPS tümör DNA'sının S fazını dolayısıyla proliferasyon hızını gösterir. CEA, CA 19-9 ve TPA primer tümörün tanısı, nükslerin saptanması ve gerek cerrahi gerekse adjuvan tedaviye tümörün verdiği cevabın gösterilmesinde rol oynar. İlk ameliyatta safra kesesi içinden alınan sıvıda yapılan CEA ölçümlerinde yüksek değer tespit edilmesi gizli karaciğer metastazlarının ortaya konulmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca ameliyat sonrası yapılan kolonoskopik tetkiklerde anastomoz kenarlarından alınan biyopsilerde, human metallo panstimulin'in (MPS-1) yüksek oluşu kolon tümörünün daha agresif kimliği olduğunu ortaya koyar. Adenomatöz polipi olanların rektal biyopsilerinde tirozinaz artışının kanser gelişmesinin en erken belirtisi olduğu bildirilmektedir(54,55).

Tümör hücrelerinin DNA indeksi: Flow sitometre ile tümör hücrelerinin DNA indeksi ortaya konulabilir. Bu hücreler daha ziyade diploid nükleuslu olup aneuploid nükleuslu tümörlere göre daha az metastaz yaparlar. İleri evre tümörlerin aneuploid olma eğilimi vardır. Bazı çalışmalarda tümörün klinikopatolojik evresinden bağımsız olarak DNA indeksinin prognostik değeri olduğu ortaya konulmuştur(56,57).

2.9. Histolojik Tipleme ve Grade (Diferansiasyon Derecesi)

Adenokarsinom (iyi, orta, kötü diferansiye), Müsinöz adenokarsinom, Taşlı yüzük hücreli karsinom (skiröz tip, lenfangiozis tip), skuamöz diferansiasyon gösteren karsinom (adenoskuamöz, saf skuamöz), saydam hücre komponentli karsinom, bazaloid (kloakogenik) karsinom, koriokarsinomatöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom, nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom, nöroendokrin tümörler (karsinoid tümör, nöroendokrin, küçük hücreli karsinom).

En fazla görülen kanser tipi adenokarsinom olup, tüm tümörlerin %85 'ini oluşturur. Histolojik grade sağ kalım üzerinde önemli prognostik bir faktör olarak gösterilmiştir. Hücresel dizilime ve tümör dokusundaki tübül oluşum derecesine göre gradleme sistemi yapılır ancak evrensel sabit bir kriter oluşturulmamıştır.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evrelendirme sistemi:Kolon kanserlerinin differansiyasyon derecesi, histopatolojik olarak evresi olarak belirtilir ve prognostik önemi vardır (58).

Grade X: Diferansiye derecesi bilinmeyen

Grade I: İyi diferansiye (Low grade)

Grade II: Orta dercede diferansiye (Intermediate grade)

Grade III: Kötü diferansiye (High grade)

Grade IV: Undiferansiye (High grade)

2.10.Evreleme

Kolorektal kanserlerde ilk kez patolojik evrelendirmeyi Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmıştır. Sınıflandırma kanserin direkt yayılımı ve lenfatik tutulum üzerine dayanır (59).

Kolorektal kanserler doğrudan komşuluk yolu ile yayılmasının yanı sıra lenfatikler ve kan damarları yolu ile uzak organlara yayılabilmek potansiyeli taşır. KRK'lerin metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olup, bunun haricinde periton, akciğer ve overlere metastatik yayılım gösterebilmektedir. Santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kaviteye olan metastazlar olabilmektedir ancak nadir görülür.

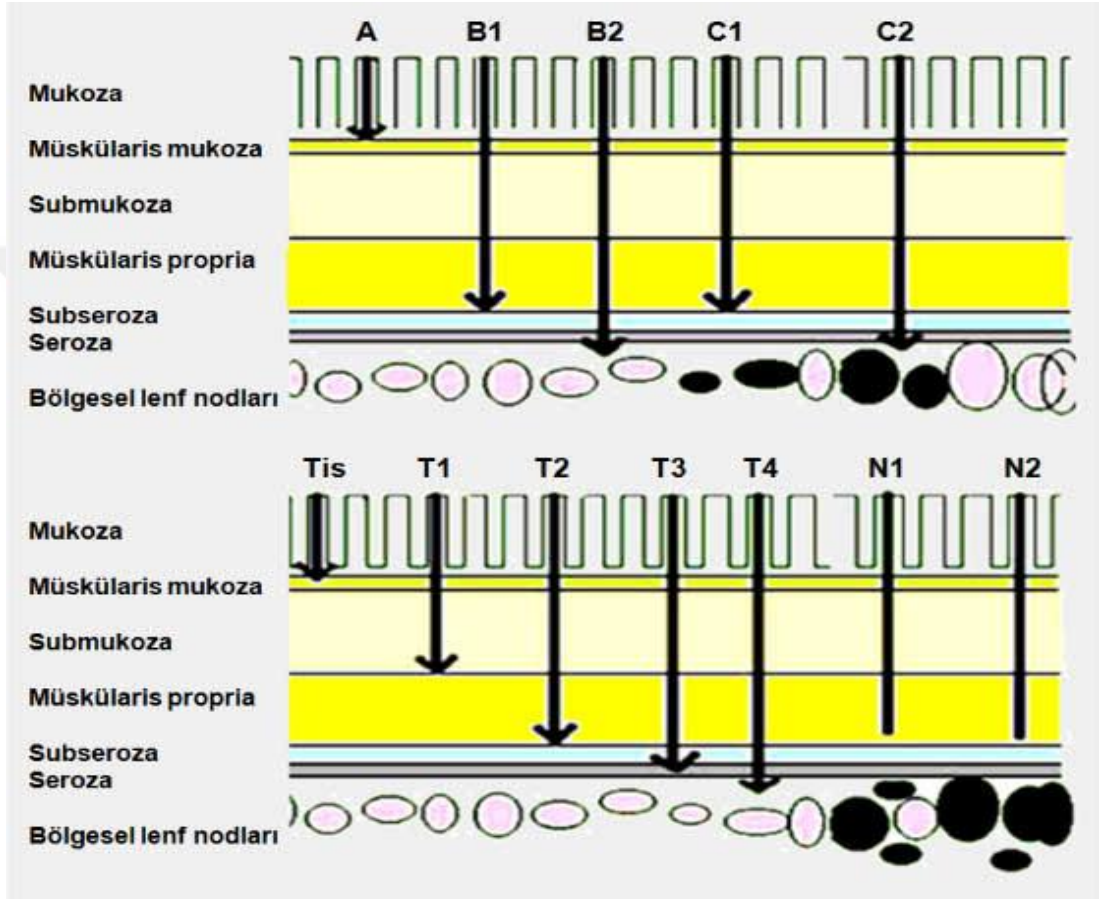
1954 yılında AsterColler tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir. 1967 Yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan stage D yi eklemiştir.

Günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) tarafından yapılan TNM evrelemesi sıklıkla kullanılmaktadır. Kolorektal kanserlerde yapılan bu evreleme sistemlerine göre 5 yıllık yaşam oranları hesaplanabilmektedir(59).

Tis: İnsitu karsinom
T1: Submukoza invazyonu
T2: Müskülaris propriaya invazyon
T3: Seroza invazyonu
T4: Komşu organ invazyonu

N0: Lenf nodu tutulumu yok
N1: 1 – 3 lenf nodu tutulumu
N2: >4 lenf nodu tutulumu
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

Şekil 2: T ve N evre



Şekil 3: Dukes Evrelemesi

Tablo 2:TNM evrelemesi

Evre	TNM	Dukes sınıflaması	Tümör invazyon derecesi	5 yıllık yaşam
0	T0,M0,N0		Gözle görülür tümör yok	
I	T1,N0,M0	A	Tümör mükülaris mukoza ve submukozaya sınırlı	%97
I	T2,N0,M0			%90
II	T3,N0,M0	B1	Tümör mükülaris propria ya sınırlı	%78
II	T4,N0,M0	B2		%63
III	T1-4,N1,M0	C1	Tümör serozaya ulaşmış, komşu organ tutulumu olabilir	%56-65
III	T1-4,N2,M0	C2		%26-37
IV	T1-4,N1-2,M1	D	Uzak metastaz var	%1

2.11.Cerrahi Tedavide Radyoterapi

Kolorektal kanserlerin % 50 si bu bölgede olduğu için double kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir. Kolorektal kanserlerin % 50 si bu bölgede olduğu için double kontrastlı baryum enema ile birlikte yapılırsa kolonoskopiye alternatif olabilir.

2.12.Kolon Kanserinde Kemoterapi

İleri evredeki kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni bir ilaç gurubu da vasküler endothelial growth factor (VEGF) ve epidermal growth factor (EGRF) reseptörlerine karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikorlardır (Bevacizumab (Avastin) ve cetuximab). Bu ilaçlarla yapılan tedavilerin uzun süreli etkilerinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.Tedavide iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Ancak verilen bu monoklonal tedavilerinin de yan etkileri mevcuttur. Hipertansiyon, kanama, tromboz oluşumu ve proteinüri (idrarda protein görülmesi)

başlıca yan etkileridir. Bevacizumab arteryel tromboembolik olaylar, barsak perforasyonu veya ciddi kanamaları içeren ciddi yan etkilere neden olabilir.

Kolon kanserinde radyoterepi özellikle rektum tümörlerinin tedavisinde tercih edilir. Rektum tümörlerinde adjuvan kemoterapi ve postoperatif radyoterapinin kombine edilmesi evre II ve III tümörlerde kansere bağlı ölümü %35 oranında azaltabilmektedir (64,65,66,67).

Metastatik hastalığı olanların büyük bir kısmının rezektabilite (kürabl) şansı bulunmamaktadır. Bu olgularda medyan sağkalım sadece 6 ay olmaktadır. Yaptığımız tedavilerin amacı, tümörün ilerlemesini yavaşlatmak ve hastalara olabildiğince uzun makul bir yaşam kalitesi sağlamaktır(68). Metastezektomi yapılamayan karaciğer metastazları redyofrekans enerji uygulaması veya hepatik arter kateterizasyonu aracılığı ile yapılan kemoterapi ile küçültülebilirler ancak bu tedavilerin hayatta kalım süresini anlamlı olarak artırmadığı gösterilmiştir.

Son zamanlarda, metastatik hastalıkta FOLFOX (5-FU ve folinik asite oxaliplatin eklenmesi) ya da FOLFIRI (5-FU ve folinik asite irinotekan eklenmesi) birçok hastada tercih edilen tedavi rejimi olmuştur. Bu tedavi rejimleri ile medyan sağkalım 15–20 aylara çıkmıştır (68).

İrinotekan, oksaliplatin, lökovorin ve florourasil, kapesitabin gibi kemoterapi ilaçları, tümör hücrelerinin gelişimini farklı yollarla durdurmak için kullanılır. Bazıları, tümör hücrelerini öldürürken bazıları bu hücrelerin çoğalmasını engeller. Kolon kanserinde hedefe yönelik tedavi olarak uygulanan bevasizumab, bir yandan tümör hücrelerinin gelişip yayılmasını engellerken, bir yandan da kemoterapinin etkinliğini artırarak tümör hücrelerinin yok edilmesini kolaylaştırır. Sonuçta, uygulanan kemoterapilere eklenen akıllı ilaçlarla verilen kombine tedavilerde amaç, daha fazla tümör hücrelerini yok etmektir (69).

Bu amaçla, rutin pratiğimizde dördüncü evre kolon kanseri hastalarımız; temel olarak verdiğimiz irinotekan ve oksaliplatin'e ek iki yardımcı ilaç (5FU, lökovorin) ve yanı sıra bir akıllı ilacın ilavesi ile tedavi edilmektedir.

Bu tedavi rejimleri, kemoterapilerin baş harflerinden oluşan FOLFOX (oksaliplatin, 5FU, lökovorin) ve FOLFIRI (irinotekan, 5FU, lökovorin) isimleri ile tanınır. Yıllar içinde akıllı ilaçların keşfi ile bu kombinasyonlara akıllı ilaçlar da ilave edilerek tedavi rejimlerinin etkisi belirgin olarak arttırılmıştır. Dördüncü evre bir hastaya ilk

olarak bu tedavilerden birisi seçilir ve yanıt verdiği sürece hastaya uygulanır. Görüntüleme sonucunda, hastalıkta ilerleme bir başka deyişle verilen tedaviye yanıt alınmadığı ortaya çıktığında diğer rejime geçilir ve bu kemoterapi rejimlerine hastanın ve sahip olduğu tümörün özelliklerine göre yukarıda tanımlanmış akıllı ilaçlardan biri ilave edilerek başarı arttırılmaya çalışılır(69,70).

Bu yıl Amerika’da ASCO GI kongresinde yayınlanan önemli bir çalışmada, ileri evre kolon kanserinde, yukarıda tanımlanan dört kemoterapi ilacından oluşan kemoterapi rejimi (FOLFOXIRI; oksaliptin, irinotekan, 5FU, lökovorin) ile bevasizumab tedavisi, rutin kullandığımız üçlü tedavi rejimi ve bevasizumab tedavisi ile kıyaslanmıştır. Yaklaşık 3 yıl boyunca 75 yaş altı, ileri evre kolon kanseri olan hastaların bir kısmına çoklu tedavi olarak bevasizumab ile dörtlü kemoterapi tedavisi verilirken, bir kısmına bevasizumab ve üçlü kemoterapi tedavisi (FOLFIRI) uygulanmıştır. Elde edilen verilere göre, daha yoğun olan çoklu tedavilerde verilen ilaç sayısı arttıkça ortaya çıkan toksisitenin yönetilebilir olduğu ve bu tedavinin 75 yaş üstü veya genel sağlık durumu iyi olmayan 70-75 yaş arası hastalara uygun olmadığı belirtilmiştir(70).

Ancak yapılan çalışma, bevasizumab ve dörtlü kemoterapi tedavisinin, genel sağlık durumu iyi olan 75 yaş altı ileri evre kolon kanseri hastalarda, 5 yıllık genel yaşam süresini iki kat arttırdığını göstermiştir. Bu da,söz konusu tedavi şeklinin tolere edebilen ileri evre kolon kanseri hastalar için kıymetli bir seçenek olduğunu göstermektedir(70).

Biyolojik ajanların rolü (cetuximab, panitumumab ve bevacizumab) hızla araştırılmaktadır.

Cetuximab ve panitumubab EGFR’ye karşı, bevacizumab ise VEGF’ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır. Bevacizumab’ın FOLFOX veya FOLFIRI ile kombine edilmesi ortalama sağkalımı bu tedavilerin tek başlarına kullanımına göre 2 ila 5 ay uzatmaktadır (68,69,71).Bu yüzden birçok onkolog metastatik hastalığın başlangıç tedavisinde bu kombinasyonlardan birini kullanmaktadır.

FOLFOX veya FOLFIRI (genellikle bevacizumab ile birlikte) ile progresyon olan olgular alternatif diğer bir rejime cevap verebilmektedir. Bu hastalarda ortalama sağkalım 20 ayın üzerine uzatabilir. Birinci ve ikinci basamak tedavi vermemize rağmen progresyon saptamışsak anti-EFGR ajanlar olan cetuximab

ve panitumumab kullanabiliriz. 2008’de yapılan bir çalışmada wild tip K-ras mutasyonu olan hastalarda medyan sağkalımı 5 ay uzattığı bildirilmiştir(71). Bu yüzden, anti-EFGR tedavisi düşünülen hastalarda K-ras mutasyon analizi yapılmalıdır. Cetuximab’ın FOLFOX ve FOLFIRI ile kombinasyon edilmesiyle sağkalımda orta düzeyde bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bunların bevacizumab içeren rejimler ile karşılaştırıldığı çalışmalar sürmektedir(72,73).

2.12.1. Metastatik KRK Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar

2.12.1.1. Monoklonal Antikorların Etki Mekanizmaları

Tedavi edici monoklonal antikorlar (mAb), çoğunlukla kanser, anti-enfeksiyöz ajanlar ve immünomodülatör ilaçlar olarak kullanılır ve ilaç endüstrisinde araştırma ve geliştirme alanlarının en aktifleri arasındadır.

Bu ilaç sınıfı, birleştirilmemiş antikorlar veya antikor fragmanları, antikor-ilâç konjugatları, radyo-immüno-konjugatlar ve bispesifik/trispesifik molekülleri içerir. Terapötik antikorların etkinliği, antikorların nötrleştirme, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksik (ADCC) aktivite veya komplemente bağlı sitotoksik (CDC) aktivitesi gibi çeşitli doğal fonksiyonlardan kaynaklanır veya antikor bir ilâç taşıyıcı taşıyıcı olarak kullanılabilir(74). Monoklonal antikorlar hücre yüzeyinde yer alan reseptörleri birbirleriyle bağlantılandırarak aktive edebilme yeteneğine sahiptirler.

Birçok terapötik antikor, hedef moleküllerinin patofizyolojik fonksiyonlarını bloke etmek için nötrleştirmeyi kullanır. Bu durumda antikorlar, hücre yüzeyinde eksprese olan ligand veya reseptöre bağlanır ve hedef sinyal yolunu bloke eder. Bu ligandlar veya reseptörler aracılığıyla tümördeki sinyal azaldığında, hücresel aktivitenin kaybolması, proliferasyonun engellenmesi, pro-apoptotik programlar aktif hale getirilmesi veya hücreler sitotoksik ajanlara resensitize edilebilir.

ADCC'yi tetiklemek için bir antikorun Fv bağlanma alanı bir hedef hücrenin yüzeyinde ifade edilen spesifik bir antijene bağlanır. Antikor, daha sonra, Fc'ye bağlanabilen çeşitli reseptörleri eksprese eden immün efektör hücreleri (makrofajlar ve NK hücreleri gibi) işe alabilir ve böylece hedef hücrenin çözülmesi için bağışıklık efektör hücrelerini harekete geçirir. CDC, C1 kompleksi antikor-antijen kompleksine bağlandığında, kompleman proteinlerinin bir kaskadını aktive ederken ve membrana saldıran bir kompleks oluşturduğunda tetiklenir. Bu, hedef hücrenin

lizisiyle sonuçlanır.Hem ADCC hem de CDC, konak bağışıklık sisteminin bileşenlerini içeren etkileşimlerdir ve kanser için geliştirilen terapötik antikörlerin arasında, muhtemelen birden fazla mekanizmayı (ADCC, CDC ve nötralize edici işlevler) farmakolojik eylemlerinde kullanan ürünler bulunmaktadır.

Antikörler, radyoizotoplara, toksinlere, ilaçlara veya sitokinlere konjuge edildiğinde ilaç dağıtım taşıyıcıları olarak uygulanabilir.Bu konjugatların konvansiyonel ilaçlara göre avantajı,sitotoksik ajanların normal hücrelere zarar vermeden direkt olarak ve daha yüksek lokal konsantrasyonlarda tümör dokularına ulaşabilmesidir.Çeşitli mononükleer hücreler ve lökositler taşıdıkları Fc reseptörleri aracılığıyla (FcR) böyle antikör ile kaplanmış tümör hücrelerini fagosit ederek ya da öldürücü granüllerini boşaltarak imha ederler.

Fc reseptörleri transmembran yerleşimli proteinler olup, IgG moleküllerine spesifik olanlar FcγR olarak adlandırılır (74,75).

2.12.1.2.VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) ve Bevacizumab

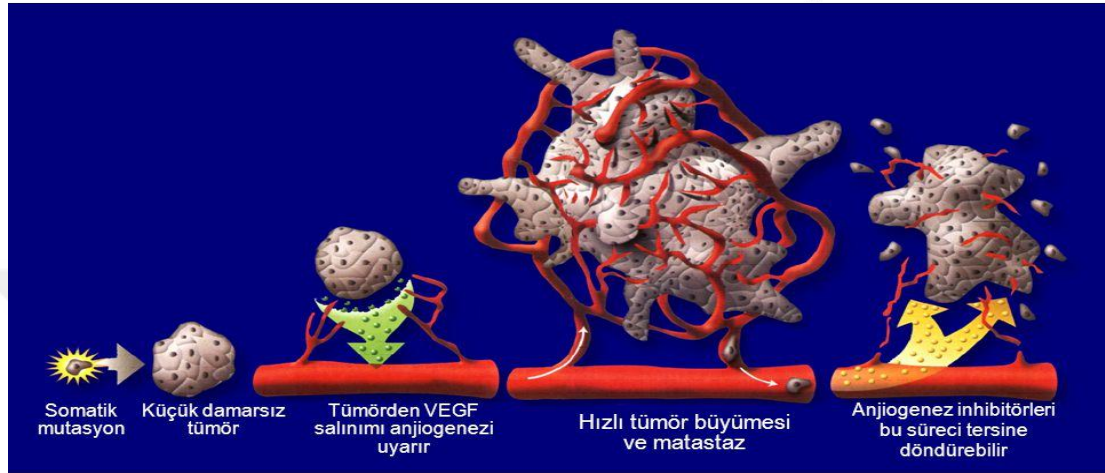
Bevacizumab, bir anti-VEGF hümanize monoklonal antikördür. VEGF'ye bağlanır ve VEGF'nin reseptörleri (VEGFR-1 ve -2) ile birleşmesini engeller ve ardından VEGF'in sinyal iletimini bloke eder.

VEGF, anjiyogenezisi kontrol eden ana faktördür ve ekspresyonu çoğu insan tümöründe artar ve tümör proliferasyonu ve metastazı ile ilişkilidir.Bu nedenle, bevacizumab, kolorektal kanser, skuamöz hücreli karsinom, meme kanseri hariç küçük hücreli dışı akciğer kanseri için onaylanmıştır.Terapötik olarak,bevasizumab ile VEGF nin transduze ettiği tüm sinyaller engellediğinden,normal organlarda ve tümörlerde de anjiyogenez inhibe etmiş olur. İntravenöz enjeksiyonla bevacizumab ile tekrar tekrar tedavi edilen sinovirüs maymunlarında; epifiz bezi büyüme plağı, yumurtalık ve rahim üzerinde çeşitli patolojik advers etkiler oluşmuştur.Epifizyel büyüme plağındaki lezyonlar, büyüme çizgisinin ve kondrosit hiperplazisinin lineer kesilmesi ile karakterize edilmiştir.Yumurtalıkta; duraksayan foliküler gelişmeye ve uterusu endometrial proliferasyonda ve adet döngüsünde azalmaya neden olmuştur.Tümör hücreleri de endotel hücreleri için mitojenik olan ve mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin oluşumunu stimüle eden VEGF gibi faktörler

salgılar.Sonuç olarak da tümör hücrelerinin bu özellikleri kullanılarak ilaçlar geliştirilmiştir.



VEGF Yolunun inhibisyonu



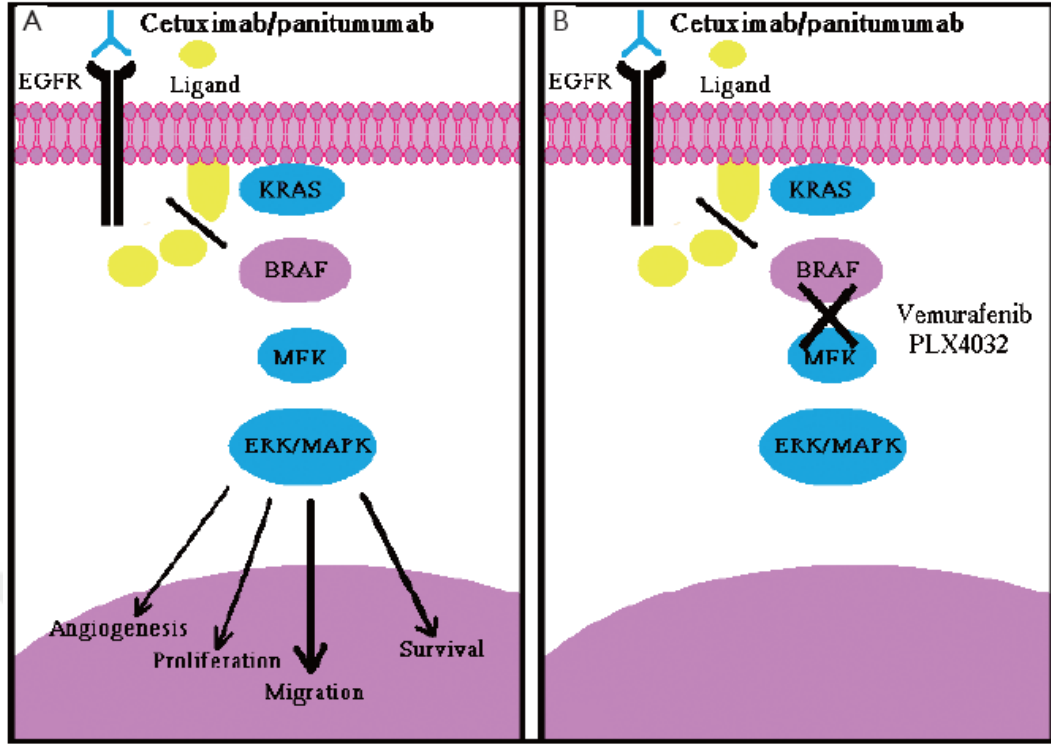
Şekil 4: Vegf Yolağı

2.12.1.3.Anti-EGFR Tedaviler: Cetuximab ve Panitumumab

EGFR (diğer adıyla HER-1), rekombinant insan / fare kimerik anti-EGFR monoklonal antikor'dur. Cetuksimab, seçici olarak EGFR'ye bağlanır, EGFR'nin ligandı, EGF ile birleşmesini engeller ve daha sonra EGF'nin sinyal iletimini bloke eder. EGFR, epitelyal dokularda eksprese olan ve bir reseptör görevi gören bir transmembran glikoproteindir.

EGFR'nin EGF'ye bağlanması, reseptör dimerizasyonunu ve tirozin otofosforilasyonunu indükler ve hücre proliferasyonuna ve diferansiyasyona neden olur. EGFR, normal dokularda ve ayrıca kolorektal kanser de dahil olmak üzere birçok solid tümörde eksprese edilir. Bu nedenle, cetuksimab, baş boyun kolorektal kanseri ve skuamöz hücreli karsinoması için onaylanmıştır (79).

Panitumumab EGFR'yi hedef alan tamamen insan sekanları içeren bir monoklonal antikordur. Bu antikor aynı zamanda metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır(80).



Şekil 5: Anti-Egfr ilaçların yolağı

2.12.1.4.K-Ras ve N-ras

K-RAS geni, Kirsten sıçan sarkomu virüsü olarak tanımlanan onkogen'e karşılık gelen proto-onkogendir ve gen ürünü bir p21 GTPaz olarak bulunur. Normal KRAS proteini doku sinyalizasyonunda önemli bir işlev görür ve KRAS geninin mutasyonu birçok kanserin gelişimine neden olmaktadır. Ras altfamilyasının diğer üyeleri gibi, KRAS proteini de bir GTPazdır ve birçok ekstrasellüler mitojenik sinyallerin iletiminde rol alır. Sitoplazma zarının içinden efektör moleküllere sinyal iletimini sağlayan intrinsek GTP-az aktivitesine sahip bir protein kodlar. KRAS, C terminalinde bir izopren grubunun bulunması nedeniyle genellikle hücre zarlarına bağlanır. Memeli hücrelerinde KRAS geninin, alternatif ekson 4'ün (sırasıyla ekson 4A ve 4B) kullanılması sonucunda ortaya çıkan iki protein ürünü bulunmaktadır: K-Ras4A ve K-Ras4B, bu proteinlerin C-terminal bölgesindeki farklı yapıları vardır ve bunlar plazma zarı dahil olmak üzere hücresel membranlara lokalize farklı mekanizmalardır.

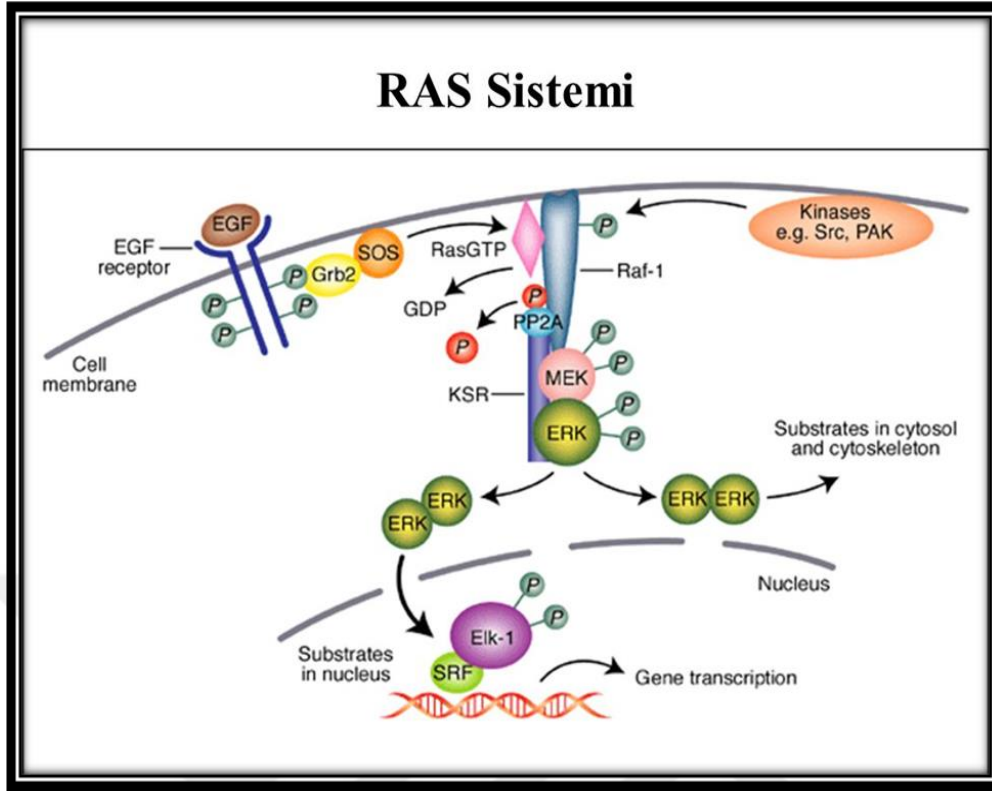
KRAS proteini bir moleküler açma / kapama düğmesi gibi davranır. Alosterik olarak aktive edildiğinde, büyüme faktörlerinin çoğaltılması için gerekli proteinleri ve c-Raf ve PI3-kinaz gibi diğer hücre sinyalleme reseptörlerini görevlendirir ve etkinleştirir.

KRAS, GLUT1 glukoz taşıyıcısını upregüle eder, böylece kanser hücreleri oksijen kullanmadan anaerobik glikolizle büyüme ve çoğalmaya devam eder. KRAS aktif durumundaki GTP'ye bağlanır. Aynı zamanda nükleotidin terminal fosfatını kesen ve onu GSYİH'ye dönüştüren dahili bir enzimatik aktiviteye sahiptir.

GTP'nin GSYİH'ya dönüştürülmesi üzerine KRAS devre dışı bırakılır. Dönüşüm hızı genelde yavaş olmakla birlikte, GTPaz aktive edici protein (GAP) sınıfının yardımcı bir proteini olan RasGAP gibi çarpıcı bir şekilde arttırılabilir. Buna karşılık KRAS, bağlı nükleotid (GSYİH) serbest bırakılmasını zorlayan Guanine Nükleotid Değişim Faktörü (GEF) sınıfının proteinlerine (SOS1 gibi) bağlanabilir.

Daha sonra KRAS, sitozolda bulunan GTP'yi bağlar ve GEF, ras-GTP'den salınır. Ras ailesinin diğer üyeleri arasında HRAS ve NRAS bulunur. Bu proteinlerin hepsi aynı şekilde düzenlenir ve hücredeki etki alanlarında farklı görünürler.

NRAS onkogenleri de, RAS gen familyasının üyeleridir. K-RAS (ekson 2), kolon kanserlerinin yaklaşık %40'ında mutasyona uğrar ve neticede gen sürekli "açık" konumdadır. Hastaların yaklaşık %10'u, KRAS geninin farklı bölgelerinde mutasyon taşıyorken (ekson 3 ve 4) bir kısmında NRAS'ın (ekson 2, 3 ve 4) diğer bölgelerinde mutasyonlar taşırlar. KRAS ve NRAS'ın, EGFR sinyal transdüksiyonu yolundaki ileri basamaklarda yer aldığı göz önüne alındığında, EGFR'nin Panitumumab ve Cetuximab gibi anti-EGFR monoklonal antikorlarıyla kısıtlanmasında KRAS veya NRAS mutasyonuna uğramış tümörler üzerindeki etkisi minimumdur. Panitumumab ve Cetuximab, anti-EGFR monoklonal antikorlardır; EGFR'ye tutunurlar ve EGFR üreten hücrelerin profilerasyonunu ve yaşamalarını bloke ederler (EGFR, kolon kanserinde aşırı üreme gösterir). En son NCCN yönergelerinde, Anti-EGFR monoklonal antikorların en son endikasyonu, K-RAS (ekson 2, 3 ve 4) ve N-RAS (ekson 2,3 ve 4) genlerinin analizini içermektedir.



Şekil 6:Ras çalışma sistemi

EGFR (diğer adıyla HER-1) bir transmembran glikoprotein reseptörüdür. EGFR'nin external Cetuximab kimerik bir antikordur, yani hem insana ait hem de fareye ait protein sekansları içerir. Bu antikor kolorektal kanser ve skuamöz hücre kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır(79).

Panitumumab EGFR'yi hedef alan tamamen insan sekanları içeren bir monoklonal antikordur. Bu antikor aynı zamanda metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır(80).

Kolorektal karsinomlarda spesifik K-Ras ve N-Ras mutasyon tipi araştırıldığında, Kodon 13'te mutasyonu bulunan tümörlerin lokal veya uzak metastaz yapmazken Kodon 12 mutasyonu bulunan tümörler ise perikolonik perirektal lenf nodlarına metastaz yapmamaktadır. Ancak uzak hematogen yayılım gösterebilmektedirler. Mutant Ras'ın varlığı hastaların kemoterapiye iyi yanıt vermeyeceğini gösterebilir. Ancak metastatik, K-Ras ve N-Ras mutasyonu olmayan kolorektal kanserlerde Cetuximab tedavisine iyi yanıt alınmaktadır(90,91).

Moleküler tedaviler KRK tedavisinde son varılan nokta olarak gözlenmektedir. Bir tirozin kinaz reseptörü olarak EGFR, KRK hücrelerinin büyüme ve sağkalımları ile ilgili yolların önemli bir düzenleyicisidir.

K-RAS ve N-RAS mutasyonunun, metastatik kolorektal tümörlü hastaların tedavisinde EGFR'yi inhibe eden ilaçlar için klinik yanıt açısından negatif prediktif değeri olduğu saptandıktan sonra, bevacizumab kullanılmış ve bu amaçla retrospektif çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda bevacizumabın etkinliğini predikte edebilecek bir biyomarker tespit edilememiştir. Ancak RAS mutasyonundan bağımsız olarak bevacizumabın hastalıklı sağkalımı ve tüm sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır(92,93).

2.12.1.15.Sağ ve Sol Kolon Tümörlerinin Klinik Ve Moleküler Açısından Farklılıkları

Sağ ve sol kolon tümörlerinin bu farklılıklarına değinirsek;

Kolon kanserini yerleşim yerine göre sağ ve sol kolon olarak ayırmaktayız. Embriyonel(anne karnında) gelişimimiz sırasında bağırsığımız iki farklı bölümden gelişip birleşir. Barsağımızı besleyen damar olan üst mezenterik arter sağ ve sol kolon ayrımını belirler. Rektum, sigmoid kolon, desending kolon sol flexuraya kadar olan kısım sol kolon; çekumdan transvers kolon distaline kadar olan kısım ise sağ kolonu oluşturmaktadır. Embriyolojik olarak ise sol kolon tümörlerin hindgut; sağ kolon tümörlerin ise midguttan geliştiği saptanmıştır.

Sağ kolon yerleşimli tümörler daha çok bayanlarda sol kolon yerleşimli tümörler sıklıkla erkek cinsiyette görülmektedir.

Kolorektal kanserlerin yerleşim yerlerine göre semptomları da değişiklikler göstermektedir. Sol kolon yerleşimli tümörler çoğunlukla tıkaçıcı ve annüler lezyonlar şeklinde saptanmaktadırlar. Sol kolon yerleşimli tümörlerde hastalık ön planda obstrüksiyon, dışkı kalibresinde değişiklik, incelme ile kendini gösterirken; sağ kolon tümörlerinde gizli kanama, demir eksikliği anemisi bulguları olan halsizlik ve yorgunluk semptomları ile hastalar hastaneye başvurmaktadırlar.

Bu anatomik değişim çok yönlüdür; kolon ve rektumun luminal proserinogen ve karsinogenesise farklı yanıtı, tamir genlerindeki kusurlardan ve uyumsuzlıklardan

kaynaklanan mikrosatellit instabilitesi ve kromozomal instabilite alanları gibi genetik faktörler sol kolon, rektum kanser oluşumunda rol oynamaktadır.

Sağ kolon tümörlerinde DNA tamir genlerindeki enzim inaktivasyonu nedenli oluşan mikrosatellit instabilitesi daha sık gözlenmektedir ve BRAF, RAS, PIK3CA gen mutasyonları karsinogeneizde büyük rol oynamaktadır.

DNA hipermutasyonu, müsinöz histoloji, mikrosatellit instabilitesi, BRAF mutasyonların ve moleküler farklılıkların varlığının, yapılan çalışmalarda sağ kolon tümörlerinin prognoz olarak sol kolon tümörlü hastalara göre daha kötü seyretmesine neden olduğu saptanmıştır.

Sol kolon tümörlerinde ise EGFR yolağının (EGFR inhibitör duyarlı fenotip,EGFR/ERBB2,HER2/NEU) primer rolü ön plana çıkmaktadır ve bu yolağın aşırı aktivasyonu ile karakterize kromozomal instabilite ön planda kanser patogeneizinde rol oynamaktadır.

Sağ ve sol kolon tümörlerindeki bu genetik farklılığa dayanarak tedavi modalitelerimizi yönlendirmeye başlanmıştır. Günümüzde lokalizasyona göre monoklonal antikor tedavisinin sağ kalım üzerine olan etkisini saptamak için yapılan klinik çalışmalar mevcuttur.

Son yıllarda Ras wild tip sol kolon tümör yerleşimi olan anti-egfr monoklonal antikor tedavi kombinasyonları ile yapılan tedavinin genel sağkalımı arttırdığı görülürken sağ kolon tümörlerinde bu tedavi yararı gösterilememiştir (11,13,14).

Şunu da belirtmek gerekir ki; yapılan analizler de moleküler subgrup ve tedavilerin heterojenitesi nedeniyle de sınırlı kalmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2001-Aralık 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne kolorektal kanser tanıları ile başvuran 998 hasta alındı. Bu hastaların verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Çalışmamız 23.06.2017 tarihinde 195 sayılı etik kurul onayı olarak sürdürüldü.

Klinik kayıtlardan hastaların yaş, cinsiyet, primer tümörün yerleşim yeri, primer tümöre cerrahi yapıp yapılmadığı, tümör evresi, tümör lokalizasyonu, metastatik organ ve doku sayısı, kombine kullanılan kemoterapi şeması, RAS gen mutasyonu analiz sonuçları, tedaviye başlama tarihi ve hastalık progresyon tarihi, sağ kalım durumu bilgileri kaydedildi. Tümör lokalizasyonu olarak hastalar sağ ve sol kolon olmak üzere hastalar iki gruba da ayrıldı. Rektum, sigmoid kolon, inen kolon sol flexuraya kadar olan kısım sol kolon; çekumdan transvers kolon distaline kadar olan kısım ise sağ kolon tümörlü hastalar olarak belirlendi.

Metastatik hastaların RAS mutasyon durumları patolojide ve Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde devam eden bir proje kapsamında akredite olan, bir dış merkezin genetik laboratuvarında değerlendirildi. Kalan metastatik 149 hastanın preparatlarına ulaşamadığından mutasyon durumları değerlendirilemedi. "RAS Wild" tanımı için hem K-RAS hem de N-RAS geninin normal (Wild) olduğu (mutasyonun olmadığı) hasta grubu, "RAS mutant" tanımı için ise K veya N geninden herhangi biri veya ikisinde mutasyonun olduğu hastalar esas alındı.

K-RAS mutasyonu parafin bloktan DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra elde edilen DNA, Cobas RAS Mutasyon Test Kiti kullanılarak eş zamanlı PCR yöntemi ile (Real Time PCR), pozitif ve negatif kontroller eşliğinde analiz edildi. Kodon 12, kodon 13 ve kodon 61'te yapılan toplam 19 bölgenin analiz sonucuna göre mutasyon yok (wild tip) veya mutasyon var (kodon belirtilerek) olarak raporlandı.

Primer sonlanım noktası olarak belirlenen PSK (Progresyonsuz sağkalım), tedaviye başlama tarihinden itibaren radyolojik olarak progresyona veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyon bulgusu olarak RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı.

RECIST kriterlerine göre hastalık progresyonu; bir veya daha fazla yeni metastatik lezyonun ortaya çıkması veya metastatik lezyonların en uzun çapının toplamından en az %20 daha fazla büyümesi olarak tanımlanmaktadır.

Hastaların evrelemesi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf nodu ve metastaz durumunu kullanarak oluşturduğu TNM evrelemesi ile yapıldı.

Evreleme işlemi için toraks BT veya MR ve gerekli durumlarda kemik sintigrafisi veya PET BT kullanıldı. Hastaların tedavi değerlendirmesi multidisipliner ekiple (Tıbbi onkolog, Genel cerrahi, Gastroenteroloji ve Radyasyon onkolog) kararlaştırıldı. Veriler SPSS 16 yazılım programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildi ve istatistiki testler gene bu program üzerinde yapıldı. Çalışmada sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı ya da preoperatif tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak alınmıştır.

Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiş olup, son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalar, hastane otomasyon sisteminden ve nüfus müdürlüğünün verilerine ulaşarak tespit edilmeye çalışıldı. Hastane otomasyon sistemi ve nüfus müdürlüğü verilerinden sonuçlarına ulaşamayan hastalar ise aranarak son durumları hakkında bilgi alındı. Progresyona kadar geçen süre; tedavi başlangıcından,progresyon gelişinceye veya başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Genel sağkalım ise; histopatolojik tanı tarihinden ölüm tarihi veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Prognostik faktör olabilecek histolojik tip, evre, tedavi rejimi gibi değişkenler Log rank testi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier sağkalım analizi yapılarak hesaplandı. P değerinin 0.05 den küçük olması istatistiki anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 459 (%46)'sı kadın, 539 (%54)'ü erkek olmak üzere toplam 998 hastadan elde edilen veriler kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 54 olarak saptanmıştır. Hastaözellikleri, prognostik faktörlerin sayısal bulunma yüzdeleri tablo 3'de belirtilmiştir.

Histolojik Grade: Histolojik grade göre değerlendirilmeye alınan 998 hastanın 307 (%31)'i grade 1, 599 (%60)'ı grade 2, geriye kalan 84 (%9)'u grade 3 olarak değerlendirildi.

Tümör Lokalizasyonu: Mevcut hastalar arasından değerlendirilmeye alınan 634 hastadan 510 (%51)'i rektosigmoid de lokalize, 342 (%34,2)'si inen kolonda lokalize, 58 (%5,8)'i çıkan kolona lokalize ve geriye kalan 89 (%8,9)'u transvers kolonda lokalize olarak tespit edildi. Sağ kolon hastalar 148 (%14,8)'i sol kolon hastalar 850 (%85)'ini oluşturmaktaydı.

T Evre: Mevcut hastalardan T evresine bakılan 998 hastanın 659 (%66)'sı T 3, 236 (%24)'ü T4, 93 (%9)'ü T2 ve son olarak 12 (%1)'i T1 olarak tespit edildi.

N Evre: Mevcut hastalardan N evresine bakılan 906 hastanın 307 (%31)'i N1, 248 (%25)'i N2, 3 (%0,3)'ü N3 olarak tespit edildi.

Evre: Mevcut hastalardan evresine bakılan 998 hastanın 66 (%6,6)'sı evre I, 313 (%31)'ü evre2, 166 (%17)'si evre 3, 453 (%45)'i evre4 olarak tespit edildi.

Uygulanan Cerrahi: Değerlendirilmeye alınan 796 hastanın 510'una (%64) küratif cerrahi yapılmış, 123 (%15)'ine palyatif amaçlı cerrahi müdahale yapılmış.

Adjuvan Tedavi: Mevcut hastalardan 998 hastanın 509 (%51)'i tedavi almışken 400 (%40)'ı tedavi almamıştır.

Adjuvan kemoterapi tipi:Mevcut hastalardan 998 hastanın 491 (%49)'u tedavi almamış, 141 (%14,1)'i 5fufa, 245 (%24,5)'i folfox, 66 (%6,6)'sı xelox, 9 (%0,9)'u folfiri+bevasizumab, 3 (%0,3)'ü folfiri+cetuximab, 34 (%3,4)'ü rt+5fu tedavisi almıştır.

Metastazda uygulanan kemoterapi tipi: Mevcut hastalardan 335 hastanın 43 (%12,8)'i cetuximab, 289 (%86,3)'ü bevasizumab, 2 (%0,6)'sı panitumumab tedavisi almıştır.

Ras Durumu: Metastatik 450 hastanın 301'inde ras mutasyonu bakıldı.180 hasta (%61) ras wild,121 hasta (%39) ras mutant tip hastalardı.

Nüks ve Son Durum: Mevcut hastalardan 998 hastanın 854 (%85,4)'ü nüks varken 146 (14,6)'sında nüks yoktu.

Çalışmada incelenen hastaların 517 (%52)'si sağken;482 (%48)'i ölmüştür.

Tablo 3:Prognostik Faktörlerin Dağılım Yüzdeleri

Hasta Özellikleri (n=998)	N(%) 998	Sağ kolon 148 (%14,8)	Sol kolon 850 (%85)	P
Yaş Medyan değer	54 (11-94)	53 (19-88)	52 (11-94)	
Cinsiyet Kadın Erkek	459 (%46) 539 (%54)	62 (%42) 86(%58)	397 (%47) 453 (%53)	0,278
Evre I Evre II Evre III Evre IV	66(%6,6) 313 (%31,3) 166(%16,6) 450(%45)	9(%6) 52(%35) 30 (%20) 57 (%39)	59 (%7) 264 (%31) 134 (%16) 393 (%46)	0,259
T1 T2 T3	12 (%1,2) 93 (%9,3) 659 (%65,9)	3(%2) 16(%11) 90 (%61)	9(%1) 80 (%9) 569 (%66)	0,436
N1 N2 N3	327 (%32,7) 248 (%24,8) 3 (%0,3)	65(%44) 54(%36) 29 (%20)	356 (%41) 273 (%28) 218 (%25)	0,355
Grade 1 Grade 2 Grade 3	307 (%31) 599 (%60) 84 (%9)	44 (%30) 87 (%59) 17 (%11)	356 (%42) 273 (%32) 218 (%26)	0,66
RAS mutasyonu bakılan evre-4 hasta sayısı:301 RAS wild RAS mutant	180 (%61) 121 (%39)	19 (%54) 16 (%46)	174 (%65) 92 (%35)	0,064
Cerrahi Küratif Palyatif	673 (%67,3) 123 (%12,3)	99 (%66) 19 (%13)	571 (%67) 104 (%12)	0,333
Adjuvan Kemoterapi Var Yok	508 (%51) 49 (%5)	54(%36) 37(%25)	264 (%31) 193 (%22)	0,567
Nüks durumu Var Yok	855 (%86) 143 (%14)	28(%18) 12(%8)	134 (%15) 616 (%72)	0,781
Son durum Sağ Ölüm	516 (%52) 482 (%48)	72(%49) 76(%51)	383 (%45) 467 (%55)	0,418
Evre 4 hastalarda (n:450) Progresyonsuz sağkalım		9,2 ay (8-10,5)	11,5 ay (10,6-12,4)	0,114
Evre 4 hastalarda (n:450) Genel sağkalım		23,8ay(16,803- 30,971)	32,3 ay (27,8-36,7)	0,155

Evre 1-2-3 operable hastalarda (n:548) Progresyonsuz sağkalım		51,6 ay (40,2-62,9)	49 ay (35,5-59,6)	0,695
Evre 1-2-3 operable hastalarda (n:548) Genel sağkalım		110,2 ay (95,1-125,2)	123,7 ay (116,4-131,0)	0,69

Tablo.4.Ras mutasyon durumlarının K-Ras ve N-Ras olarak dağılımı

	Toplam 301 metastatik hasta	%100
RAS Wild	180	%61
K-RAS Wild	85	%47
K-N RAS Wild	95	%53
RAS Mutant	121	%39
K-RAS m	60	%50
K ve N RAS m	12	%10
K-RAS m,N-RAS w	33	%27
K-RAS w,N-RAS m	16	%13

Tablo.5.Ras wild tip mutasyonu olan hastalarda kemoterapi ajanlarına göre sağkalım süreleri

	RAS Wild tip tüm hastalar (n:65)		Sol kolon tümörlü hastalar		Sağ kolon tümörlü hastalar	
	Anti-egfr ajan içeren tedavi alan hastalar (n:31)	Anti-vegf ajan içeren tedavi alan hastalar (n:34)	Anti-egfr ajan içeren tedavi alan hastalar (n:26)	Anti-vegf ajan içeren tedavi alan hastalar (n:30)	Anti-egfr ajan içeren tedavi alan hastalar (n:5)	Anti-vegf ajan içeren tedavi alan hastalar (n:4)
Progresyonsuz sağkalım	10,4 ay	9,7 ay	10,3 ay	10,4 ay	7,7 ay	9,9 ay
P değeri	0,037		0,755		0,110	
Genel sağkalım	18,4	19,3	19,02	16,3	19,02	20,4
P değeri	0,635		0,755		0,438	

Ek olarak bu tabloda belirtmediğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz veri ise; RAS wild tip ve anti-EGFR tedavi alan metastatik kolon kanserli hastalar tümör yerleşimine göre karşılaştırıldığında sol kolonda PS sağa göre daha uzun saptanmasıydı (p=0.027).

Sağ Ve Sol kolon Tümör Yerleşimi Esas Alınarak Elde Edilen Veriler

Çalışmaya katılan toplam 998 hastanın (%85)'i 850'si sol kolon (%14,8)'i 148'i sağ kolon olarak ayrılmıştır.

Yaş: Sol kolon tümörlü hastaların median yaş ortalaması 52 (11-94) iken; sağ kolon tümörlü hastaların median yaş ortalaması 53(19-88) olarak saptanmıştır.

Cinsiyet: 850 sol kolon tümörlü hastanın 453 (%53)'ü erkek, 397 (%46)'sı kadın olarak; 148 sağ kolon tümörlü hastanın 86 (%58)'i erkek, 62 (%41)'i kadın olarak tespit edildi. Sol kolon tümörlü hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,433$). Sağ kolon tümörlü hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,621$). Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,278$).

Histolojik Grade: Histolojik grade'e göre değerlendirilmeye alınan 850 sol kolon tümörlü hastanın 356 (%41)'i grade 1, 273 (%28)'i grade 2, geriye kalan 218 (%25)'i grade 3 olarak değerlendirildi. Sağ kolon tümörlü 148 hastanın 44 (%30)'u grade 1, 87 (%59)'si grade 2, 17 (%11)'i grade 3 olarak değerlendirildi ($p<0,076$). Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında histolojik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,66$).

T Evre: T evresine bakılan 850 sol kolon tümörlü hastanın 569 (%66)'sı T 3, 80 (%9)'u T2, 9 (%1)'i T1 olarak tespit edildi. Sol kolon tümörlü hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde T evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,391$). 148 sağ kolon tümörlü hastanın 9 (%6)'sı T 3, 16 (%10)'u T2, 3 (%2)'si T1 olarak tespit edildi. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında T evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,435$).

N Evre: N evresine bakılan 850 sol kolon tümörlü hastanın 356 (%42)'si N1, 273 (%32)'si N2, 218 (%26)'sı N3 olarak tespit edildi. 148 sağ kolon tümörlü hastanın 65 (%44)'ü N1, 54 (%36)'sı N2, 29 (%20)'si N3 olarak tespit edildi. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında N evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,355$).

Evre: 850 sol kolon tümörlü hastanın 393 (%46)'sı evre 4, 134 (%16)'sı evre 3, (%31)'i evre 2, 59 (%7)'si evre 1 olarak tespit edildi. Sol kolon tümörlü hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). 148 sağ kolon tümörlü hastanın 57 (%39)'u evre 4, 30

(%20)'ü evre 3, 52 (%35)'i evre 2, 9 (%6)'sı evre 1 olarak tespit edildi. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,259$).

Ras Durumu: RAS mutasyonu bakılan metastatik 301 hastanın %88'i sol kolon %12'si sağ kolon tümörlü hastalardı. RAS durumlarına bakıldığında, 184 (61%) hasta RAS wild tip, 117 (39%) RAS mutant tipti. Sol kolon tümörlü 266 hastanın 174'ü (%65)'i ras wild tip, 91 (%35)'i ras mutant; 35 sağ kolon tümörlü hastanın 19 (%54)'ü ras wild, 23 (%46)'sı ras mutant tip olarak saptandı. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında ras mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,064$).

Nüks ve Son Durum: 850 sol kolon tümörlü hastanın 134 (%16)'sında nüks varken 616 (%72)'sinde nüks yoktu. 148 sağ kolon tümörlü hastanın 28 (%18)'inde nüks varken, 12 (%8)'inde nüks yoktu. Sağ ve solon tümörlü hastalarda nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,781$). Mevcut hastalardan 850 sol kolon tümörlü hastanın 383 (%45)'i sağken 467 (%55)'i ölü olarak saptandı. 148 sağ kolon tümörlü hastanın 72 (%49)'u sağken, 76 (%51)'i ölü olarak saptandı. Sağ ve solon tümörlü hastalar karşılaştırıldığında son durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,418$).

Adjuvan tedavi durumu: Ras wild-tip mutasyonu olan 65 hasta tedavi rejimlerine göre değerlendirildi. 31 hasta anti-EGFR ajan içeren tedavi, 34 hasta ise anti-VEGF ajan içeren tedavi almaktaydı.

Ortalama progresyonsuz sağkalım 10.4 ay (95% 7,3–13,4) anti-EGFR ajan içeren tedavi alan hasta grubunda 9,7 ay (8.2–11.1) olarak anti-VEGF tedavi alan hasta grubunda saptandı ($p=0.037$).

Ortalama genel sağ kalım 18,4 ay (95% 11.7–25.1) anti-EGFR ajan içeren tedavi alan hasta grubunda ve 19,3 ay (95% 15.7–22.9) anti- VEGF ajan içeren tedavi alan hasta grubunda saptanmıştır ($p=0,635$).

Ras wild tip metastazı olan sol kolon tümörlü ve tedavisinde anti-Egfr tedavi rejimi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağ kalım anti-Vegf tedavi rejimi alan sağ kolon tümörlü hastalara göre daha uzun saptandı($p=0,027$).

4.1. Sağkalım Analizi

Evre 4 olan 450 hastanın 393 (%87)'si sol kolon; 57 (%13)'ü sağ kolon yerleşimliydi.

Yapılan multivaryant cox regresyon analizinde evre-4 sol kolon tümörlü hastalarda genel sağkalım 32,3 ay (%95 GA 27,8-36,7) saptanırken evre-4 sağ kolon yerleşimli tümörlerde bu oran 23,8 ay (%95 GA 16,803-30,971) olarak saptandı.Evre-4 sol kolon tümörlerinin genel sağkalım süresi sağ kolon kanserlerine göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak her iki kolon yerleşimi arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,155$). Evre-4 sağ kolon tümörlü hastalarda progresyonsuz sağkalım 9,2 ay (%95 GA 8-10,5) saptanırken sol kolon yerleşimli tümörlerde bu oran 11,5 ay (%95 GA 10,6-12,4) olarak saptandı.

Evre-4 sol kolon tümörlerinin progresyonsuz sağkalım süresi evre-4 sağ kolon kanserlerine göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak her iki kolon yerleşimi arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,114$).

Evre 1-2-3 operable olan 548 hastanın 91 (%41)'i sağ kolon; 457 (%42)'si sol kolon yerleşimliydi. Sol kolon yerleşimli evre 1-2-3 operable hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 49 ay (% 95 GA 35,519-59,650) idi. Sağ kolon yerleşimli evre 1-2-3 operable hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 51,6 ay (% 95 GA 40,275-62,953) idi. Progresyonsuz sağkalım açısından sağ ve sol kolon yerleşimli operable hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,695$). Evre 1-2-3 operable toplam 548 hastanın 457 (%83) sol kolon tümörlü hastada genel sağkalım 123,7 ay (% 95 GA 116,459-131,015); 91 (%17) sağ kolon yerleşimli hastalarda ise 119,1 ay (% 95 GA 106,304-132,058) idi. Genel sağkalım açısından evre 1-2-3 operable hastalarda arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,69$).

Tüm kolorektal kanserli hastalar için genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olduğu düşünülen faktörlerden univaryant analiz ile p değeri $<0,005$ in altında bulunanlar multivaryant analize alındı (evre,k-ras mutasyon

durumu,N evre). Bunların içinden evre, N evre ve K-ras mutasyon durumu hem genel sağkalım hemde progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

Yapılan multivaryant cox regresyon analizde analizde tüm kolorektal kanser tanıli hastalar içinevrenin hem genel sağkalım hemde progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadık ($p<0.000$, $p<0.000$).

Yapılan multivaryant cox regresyon analizde tüm kolorektal kanser tanıli hastalar için N-evrenin hem genel sağkalım hemde progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadık ($p<0.007$, $p<0.024$).

301 hastada 35 (12%) ve 266 (88%) sağ kolon ve sol kolon yerleşimli tümörlerkarşılaştırıldı. RAS durumlarına bakıldığında, 180 (61%) hasta RAS wild tip, 121 (39%) RAS mutant tipti. RAS wild-tip mutasyonu olan 65 hasta tedavi rejimlerine göre değerlendirildi.31 hasta anti-EGFR ajan içeren tedavi,34 hasta ise anti-VEGF ajan içeren tedavi almaktaydı.

Ortalama progresyonsuz sağkalım 10·4 ay (95% GA 7.3–13·4) anti-EGFR ajan içeren tedavi alan hasta grubunda 9.7 ay (8.2–11·1) olarak anti-VEGF tedavi alan hasta grubunda saptandı($p=0.037$).

Ortalama genel sağ kalım 18·4 ay (95% GA 11.7–25.1) anti-EGFR ajan içeren tedavi alan hasta grubunda ve 19.3 ay (95% GA 15.7–22.9) anti- VEGF ajan içeren tedavi alan hasta grubunda saptanmıştır ($p=0.635$).

Ras wild tip metastazı olan sol kolon tümörlü ve tedavisinde anti-Egfr tedavi rejimi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağ kalım anti-Vegf tedavi rejimi alan sağ kolon tümörlü hastalara göre daha uzun saptandı($p=0.027$).

Tüm hastalar açısından değerlendirildiğinde ras mutasyon durumu hem genel sağkalım hem de progresyon bağımsız sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olarak tespit edildi ($p<0.005$ $p<0.000$).

Yapılan multivaryant cox regresyon analizde tümör lokalizasyonunun gerek genel sağkalım ve gerekse progresyonsuz sağkalım süresi bakımından anlamlı istatistiksel farklılık yapmadığı görüldü (sırasıyla $p<0,155$, $p<0,568$).

Evre

Evre ile genel sağ kalım analizi incelendiğinde evre 1’de GSK 137 ay (% 95 GA 79,540-135,982 evre 2 analiz edilemedi, evre 3’de medyan GSK 107 ay (% 95 GA 79,540-135,982), evre 4’de medyan GSK 41,331 ay (% 95 GA 17,9-33,4) olarak izlenirken hastaların tüm evrelerin medyan GSK 70,8 ay (% 95 GA 48,830-67,332) olarak tespit edildi. Evre ile genel sağkalım arasında anlamlı farklılıklar vardı ($p<0.000$).

Evre ile progresyonsuz sağkalım süresi analizi incelendiğinde evre 1’de medyan PFS 83,7 ay (% 95 GA 65,3 -87,8) , evre 2’de medyan PFS 53,454 ay (% 95 GA 43,135–63,770) , evre 3’de medyan PFS 36,304 ay (% 95 GA 25,541–47,066) ,evre 4’de medyan PFS 11,15 ay (% 95 GA 10–11,879) olarak izlendi.Evre ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı farklılıklar vardı ($p<0.000$).

T Evre

T evre ile sağ kalım analizi incelendiğinde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi($p<0.4$, $p<0.08$). Ancak medyan değere ulaşılmadığından analiz edilemedi.

N Evre

N evre ile genel sağ kalım analizi incelendiğinde N0’de medyan değere ulaşılmadığından analiz edilemedi. N evre ile progresyonsuz sağkalım analizi incelendiğinde N0’de medyan PSK 54,669 ay (% 95 GA 45,271 -64,068), N1’de medyan PSK 38,045 ay (% 95 GA 26,510 -49,580) , N2’de medyan PSK 34,300 ay (% 95 GA 0,000–105,994) olarak izlendi. N evre ile sağ kalım analizi incelendiğinde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı farklılıklar vardı($p<0.007$, $p<0.024$).

Grade

Grade 1 hastalarda medyan GSK 65,084 ay (% 95 GA,43,970-86,197); grade 2 hastalarda medyan GSK 42,222 ay (% 95 GA 34,959-53,485); grade 3 hastalarda medyan GSK 39,228 ay (% 95 GA 14,635-63,821) idi. Grade 1, 2 ve 3 olmak üzere tüm grupların GSK 50,004 ay (% 95 GA 41,772-58,836) idi. Genel sağkalım

açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,044$). Progresyonsuz sağkalım açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,013$).

Ras Durumu

Ras wild tip hastalarda medyan GSK 30,292 ay (% 95 GA, 17,730-42,834); Ras mutant tip hastalarda medyan GSK 17,676 ay (% 95 GA 12,329-22,972); bilinmeyen grupta hastalarda medyan GSK 65,906 ay (% 95 GA 52,861-78,950) idi. Tüm hastaların GSK 50 ay (% 95 GA 41,772-58,836) idi. Progresyonsuz sağkalım açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$). Ras wild tip hastalarda medyan PSK 26,7 ay (% 95 GA 13,199-17,505). Ras mutant tip hastalarda medyan PSK 18,5 ay (% 95 GA 8,667-13,011); bilinmeyen grupta hastalarda medyan PSK 12,8 ay (% 95 GA 11,595-14,036) idi. Tüm hastaların PSK 14,331 ay (% 95 GA 12,663-15,999) idi. Genel sağkalım açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,005$).

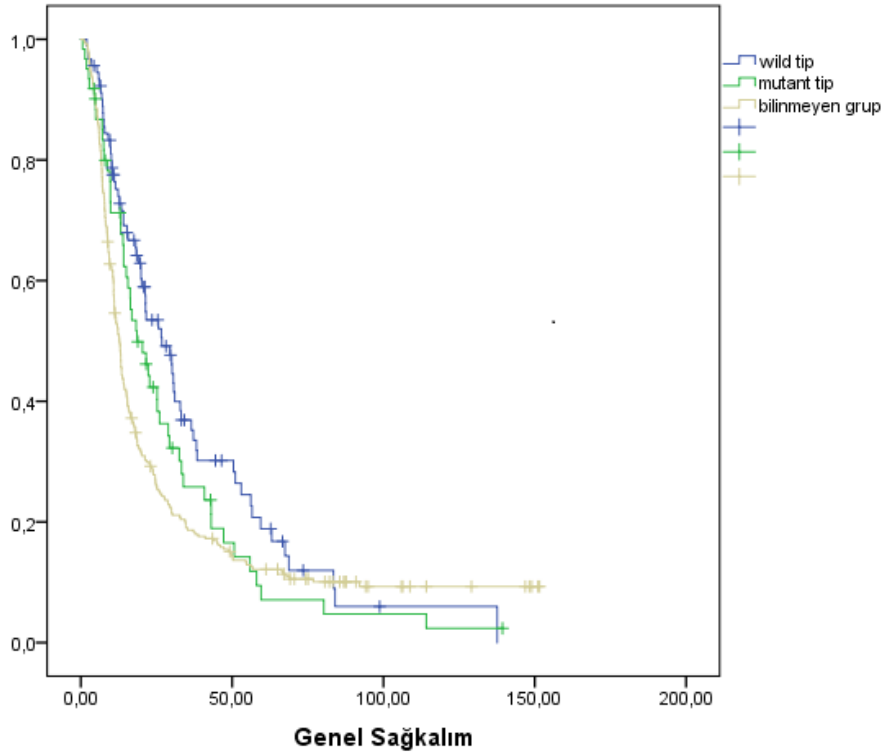
Tümör Lokalizasyonu

Tümör lokalizasyonu ile genel sağ kalım analizi incelendiğinde, evre 1-2-3 operable olan 548 hastanın 91 (%41)'i sağ kolon; 457 (%42)'si sol kolon yerleşimliydi. Sol kolon yerleşimli evre 1-2-3 operable hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 49 ay (% 95 GA 35,519-59,650) idi. Sağ kolon yerleşimli evre 1-2-3 operable hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 51,6 ay (% 95 GA 40,275-62,953) idi. Progresyonsuz sağkalım açısından sağ ve sol kolon yerleşimli operable hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,695$). Evre 1-2-3 operable toplam 548 hastanın 457 (%83) sol kolon tümörlü hastada genel sağkalım 123,7 ay (% 95 GA 116,459-131,015); 91 (%17) sağ kolon yerleşimli hastalarda ise 119,1 ay (% 95 GA 106,304-132,058) idi. Genel sağkalım açısından evre 1-2-3 operable hastalarda arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,69$).

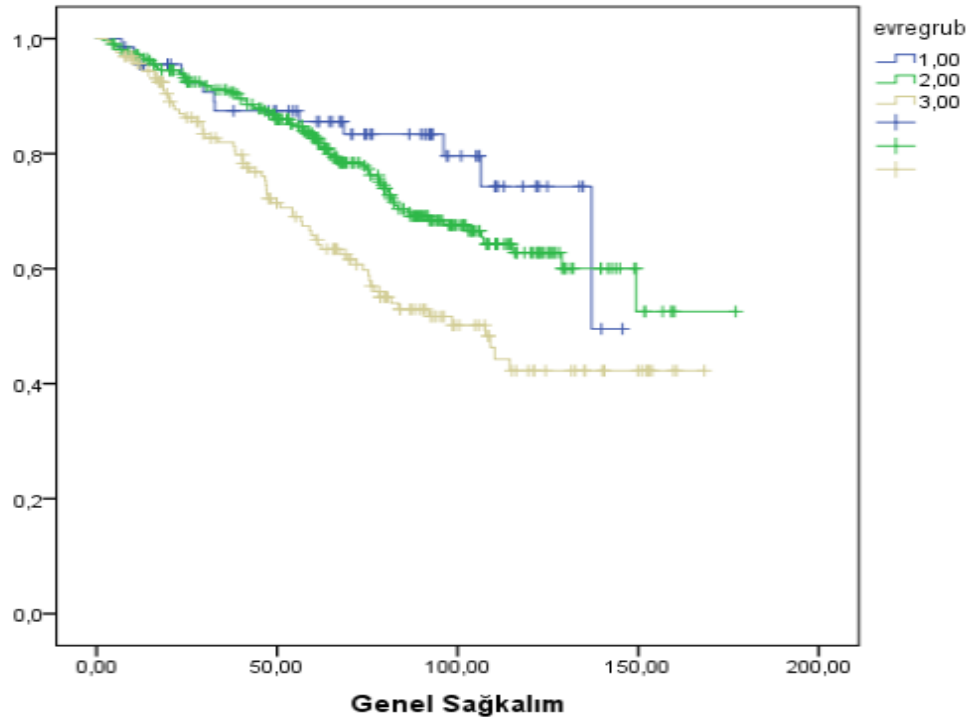
Evre 4 olan 450 hastanın 393 (%87)'si sol kolon; 57 (%13)'ü sağ kolon yerleşimliydi. Sol kolon tümörlü hastalarda genel sağkalım 32,3 ay (%95 27,8-36,7) saptanırken sağ kolon yerleşimli tümörlerde bu oran 23,8 ay (%95 16,803-30,971)

olarak saptandı. Sol kolon tümörlerinin genel sağkalım süresi sağ kolon kanserlerine göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak her iki kolon yerleşimi arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,155$). Sağ kolon tümürlü hastalarda progresyonsuz sağkalım 9,2 ay (%95 GA 8-10,5) saptanırken sol kolon yerleşimli tümörlerde bu oran 11,5 ay (%95 10,6-12,4) olarak saptandı. Sol kolon tümörlerinin progresyonsuz sağkalım süresi sağ kolon kanserlerine göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak her iki kolon yerleşimi arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,114$).

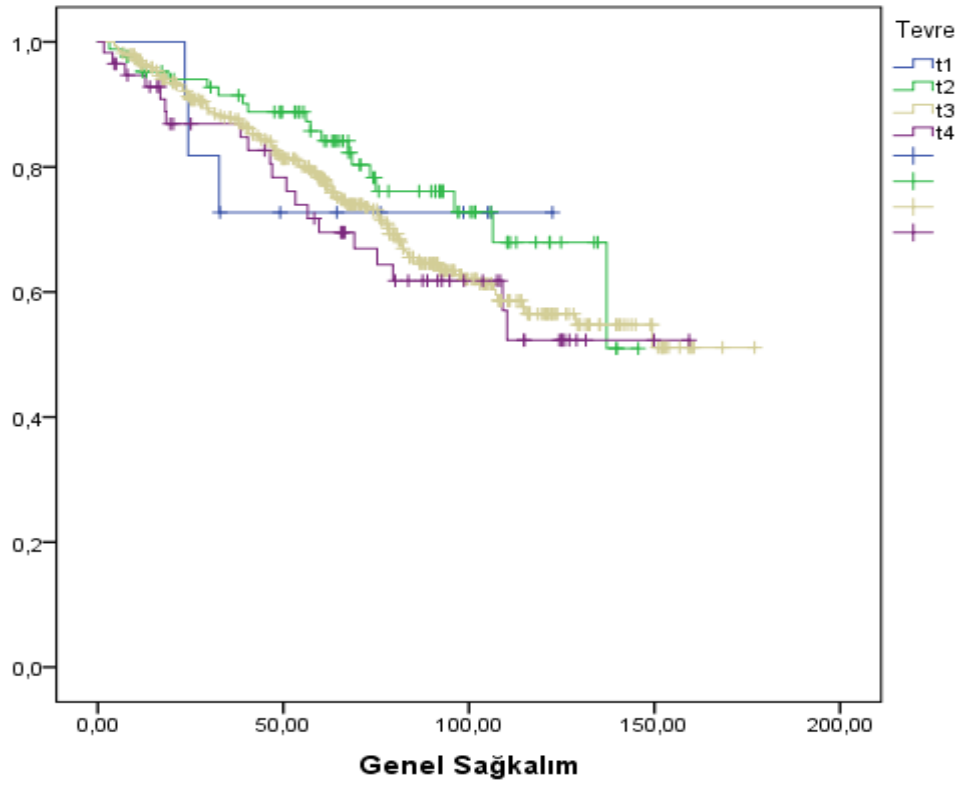
Yapılan multivaryant cox regresyon analizde tümör lokalizasyonunun gerek genel sağkalım ve gerekse progresyonsuz sağkalım süresi bakımından anlamlı istatistiksel farklılık yapmadığı görüldü (sırasıyla $p<0,155$, $p<0,568$).



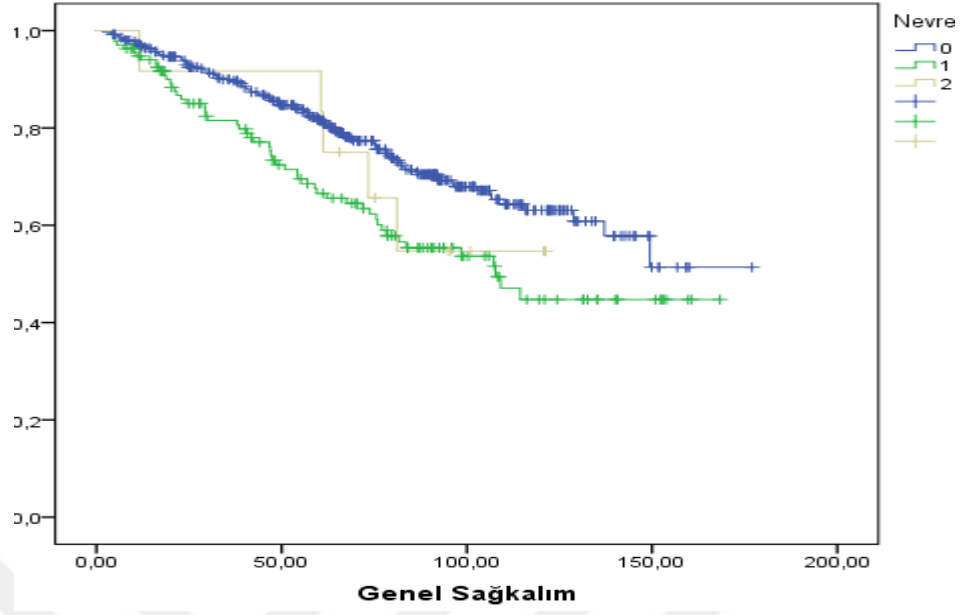
Şekil 7: Ras durumuna göre göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



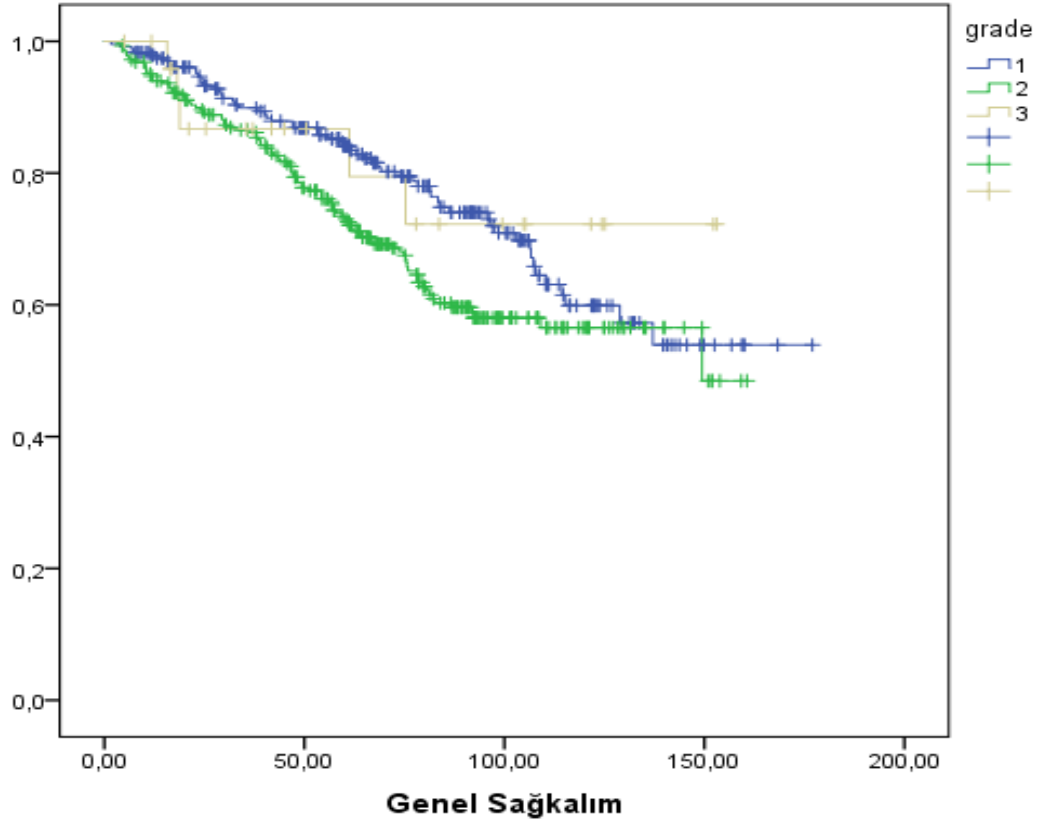
Şekil 8: Evrelere göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



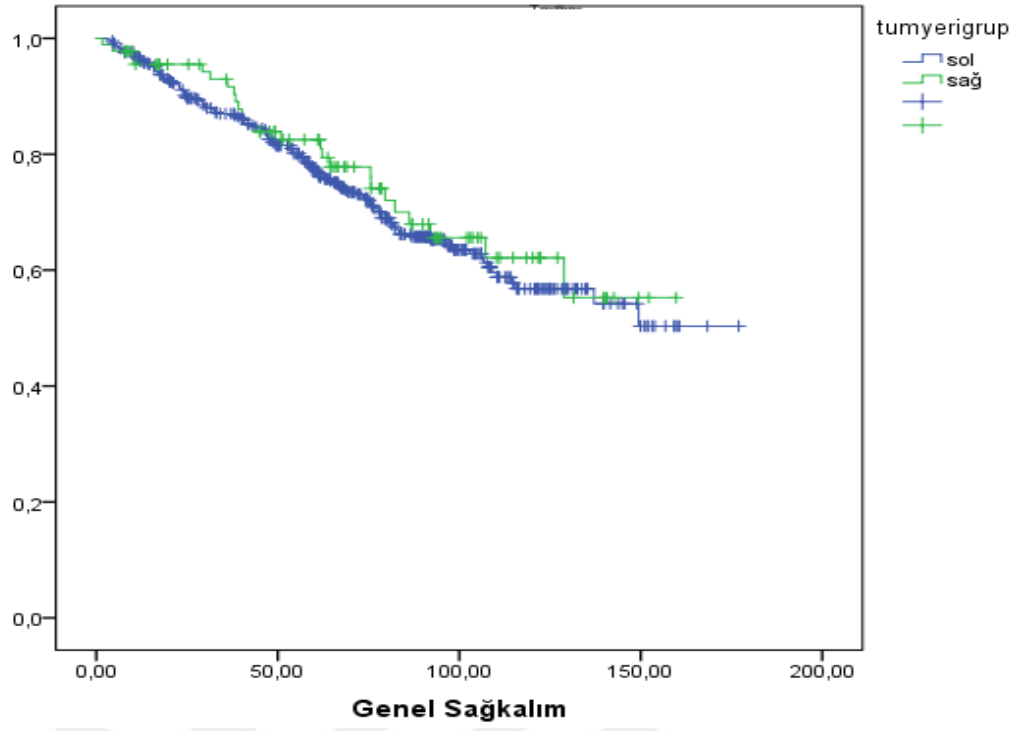
Şekil 9: T evreye göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



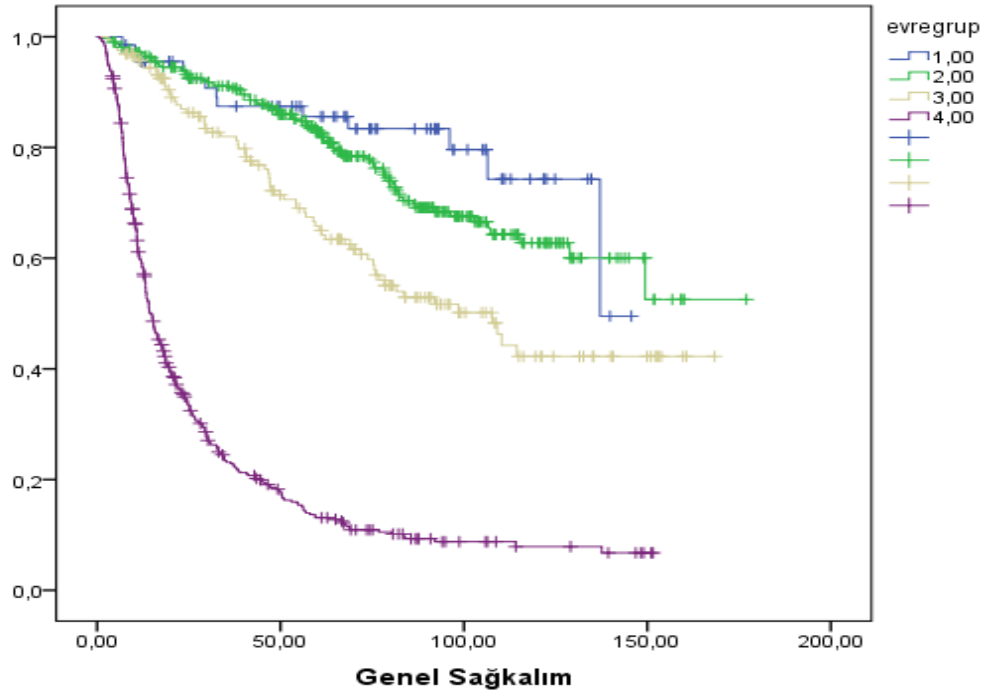
Şekil 10: N evreye göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



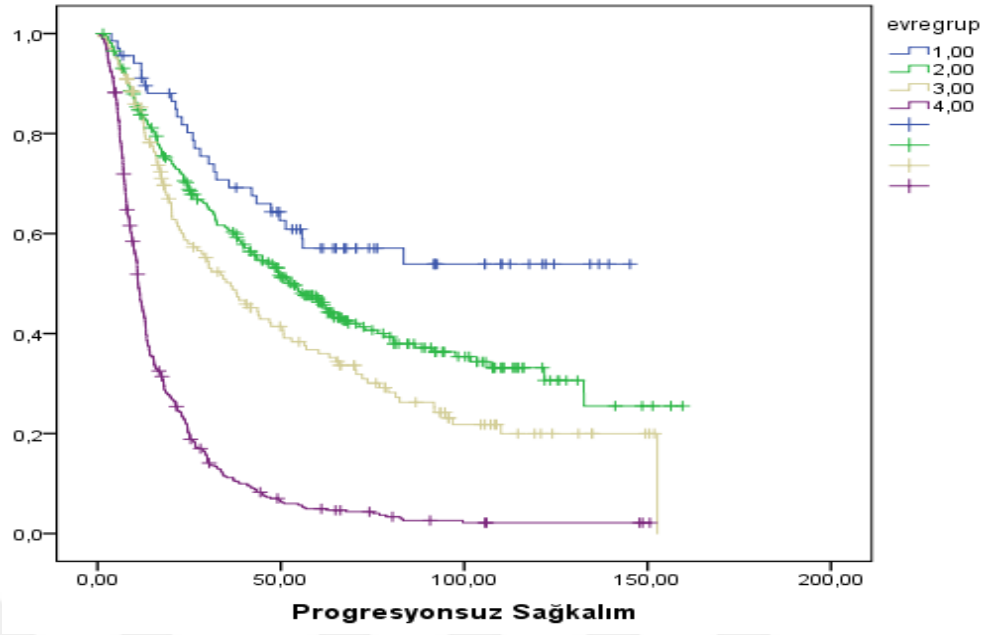
Şekil 11: Grade göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



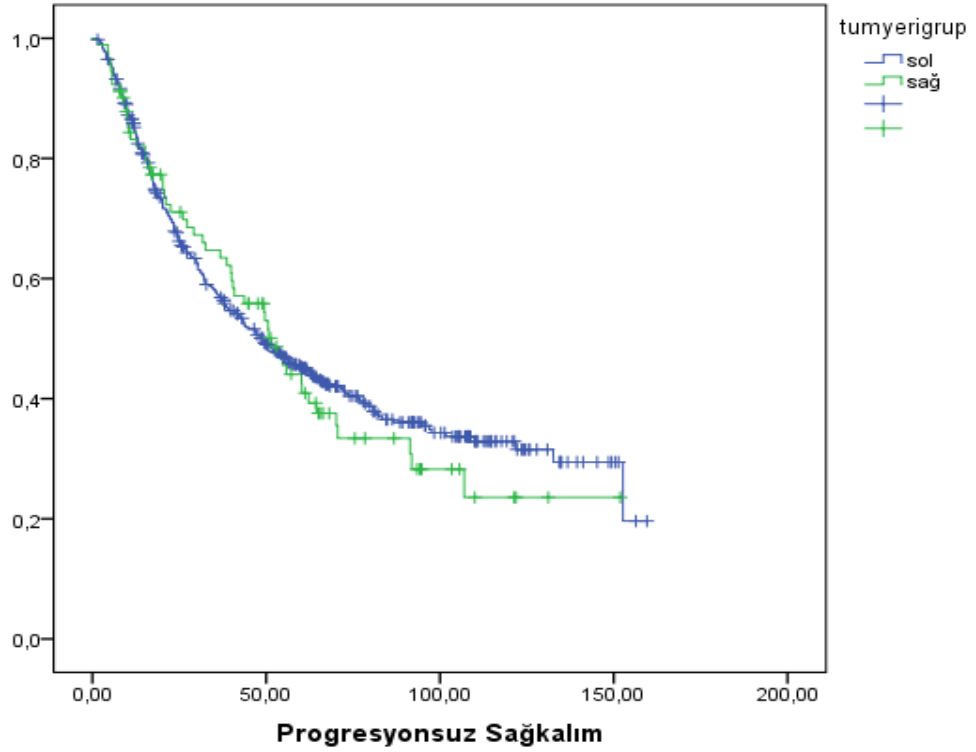
Şekil 12: Tümör yerine göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



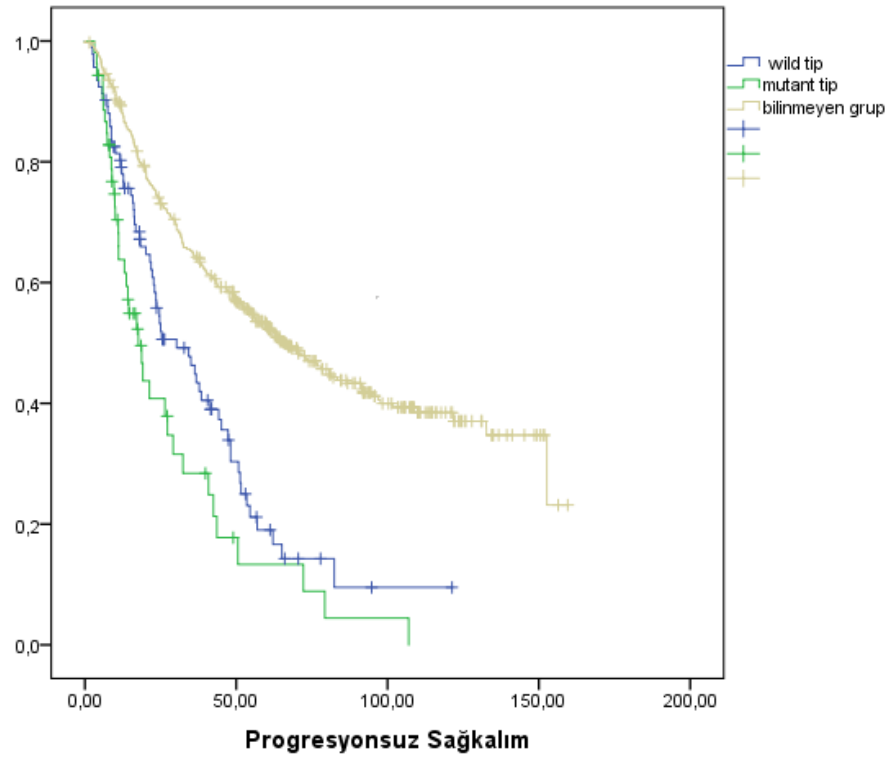
Şekil 13: Evrelere göre genel sağkalım kaplan maier eğrisi



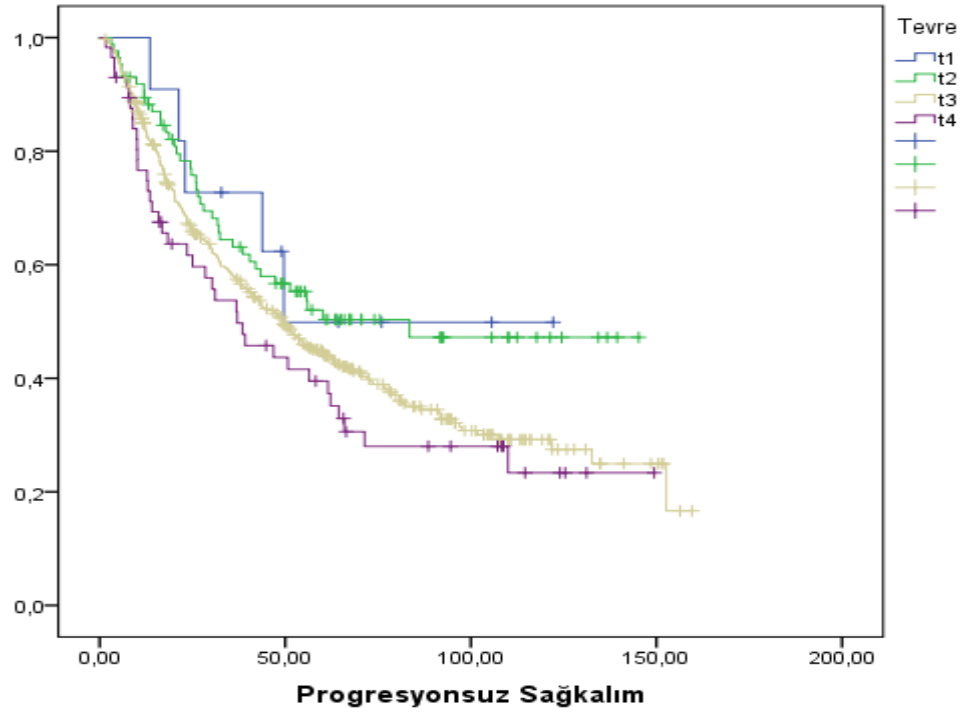
Şekil 14: Evreye göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi



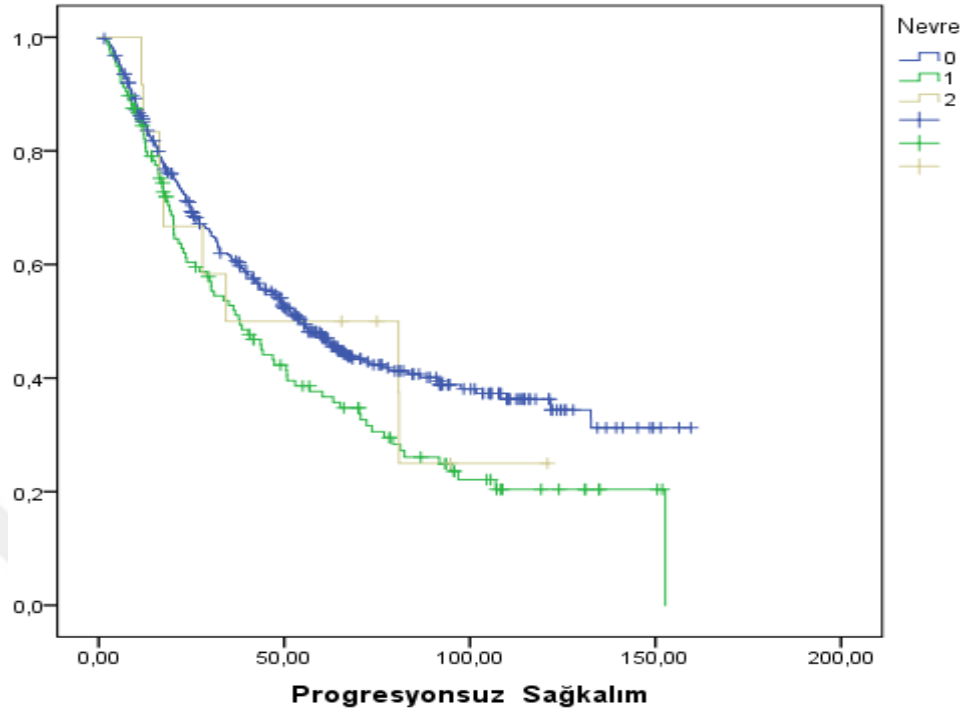
Şekil 15: Tümör yerine göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi



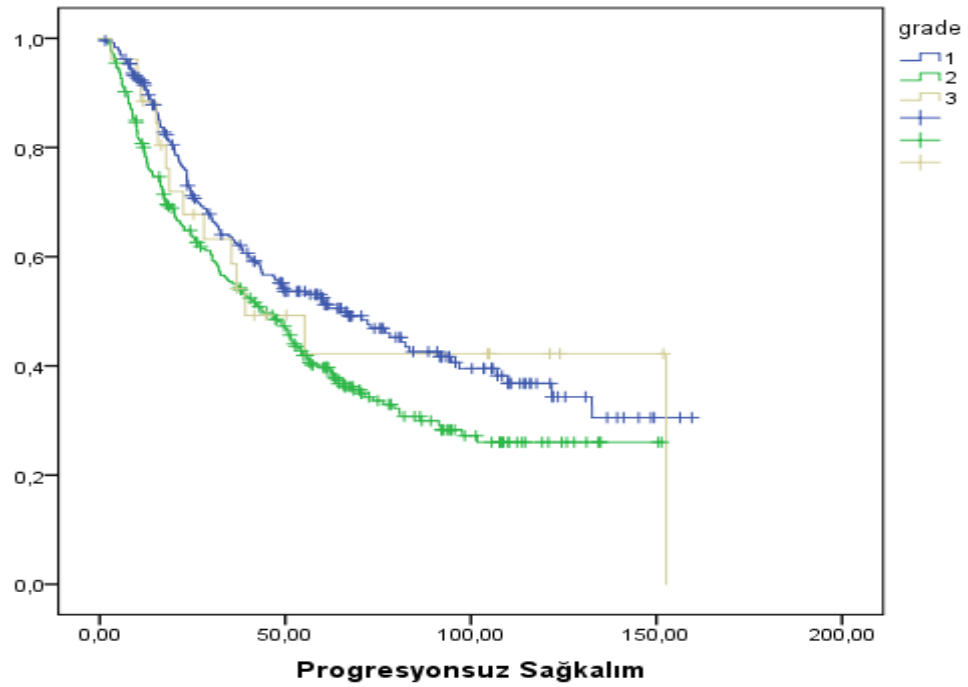
Şekil 16: Ras durumuna göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi



Şekil 17: T evreye göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi



Şekil 18: N evreye göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi



Şekil 19: Grade göre progresyonsuz sağkalım kaplan maier eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Daha önce aynı çatı altında toplanan kolon kanserlerinin, son yıllarda klinik ve moleküler yapı, mikrobiyata, embriyolojik gelişim, tümör histolojik tip ve moleküler alt tipler açısından birçok farklılık göstermekte olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle lokalizasyonun hastalığın prognozu ve tedavi seyrini de etkilediğine dair klinik ve laboratuvar çalışmaları hızla artmaya başladı. Bu farklılıklara değinirsek;

Embriyonel (anne karnında) gelişimimiz sırasında bağırsağımız iki farklı bölümden gelişip birleşir. Barsağımızı besleyen damar olan üst mezenterik arter sağ ve sol kolon ayrımını belirler. Rektum, sigmoid kolon, inen kolon sol flexuraya kadar olan kısım sol kolon; çekumdan transvers kolon distaline kadar olan kısım ise sağ kolonu oluşturmaktadır.

Embriyolojik olarak ise sol kolon tümörlerin hindgut; sağ kolon tümörlerin ise midguttan geliştiği saptanmıştır.

Sağ kolon yerleşimli tümörler daha çok bayanlarda sol kolon yerleşimli tümörler sıklıkla erkek cinsiyette görülmektedir.

Kolorektal kanserlerin yerleşim yerlerine göre semptomları da değişiklikler göstermektedir. Sol kolon yerleşimli tümörler çoğunlukla tıkaçıcı ve annüler lezyonlar şeklinde saptanmaktadır. Sol kolon yerleşimli tümörlerde hastalık ön planda obstrüksiyon, dışkı kalibresinde değişiklik, incelleme ile kendini gösterirken; sağ kolon tümörlerinde gizli kanama, demir eksikliği anemisi bulguları olan halsizlik ve yorgunluk semptomları ile hastalar hastaneye başvurumaktadırlar.

Bu anatomik değişim çok yönlüdür; kolon ve rektumun luminal proserinogen ve karsinogenesis farklı yanıtı, tamir genlerindeki kusurlardan ve uyumsuzlıklardan kaynaklanan mikrosatellit instabilitesi, kromozomal instabilite alanları gibi genetik faktörler sol kolon kanseri patogenezinde rol oynamaktadır. Sol kolon tümörlerinde ise EGFR yolağının (EGFR inhibitör duyarlı fenotip, EGFR/ERBB2, HER2/NEU) primer rolü ön plana çıkmaktadır ve bu yolağın aşırı aktivasyonu ile karakterize kromozomal instabilite, kanser patogenezinde ön planda rol oynamaktadır.

Sağ kolon tümörlerinde DNA tamir genlerindeki enzim inaktivasyonu nedenli oluşan mutasyonlar daha sık gözlenmektedir ve BRAF, RAS, PIK3CA gen mutasyonları karsinogeneizde büyük rol oynamaktadır.

DNA hipermutasyonu, müsinöz histoloji, BRAF mutasyonların ve moleküler farklılıkların varlığının, yapılan çalışmalarda sağ kolon tümörlerinin prognoz olarak sol kolon tümörlü hastalara göre daha kötü seyretmesine neden olduğu saptanmıştır.

Yeni yapılan çalışmalara göre lokalizasyon ve ras mutasyon durumuna göre moleküler hedef tedavi seçimleri de değişmekte ve sağkalımı etkilemektedir. Eğer tümör Ras ‘Wild tip’ yerleşimi sol kolonda ise bevasizumab ile kıyaslandığında cetuximab kullanımı ile elde edilen sağ kalım süresi uzamaktayken sağ kolonda ise bunun tersi etki gözlenmektedir (11). PRIME, CRYSTAL çalışmasında Ras Wild tip mutasyonuna sahip sol kolon yerleşimli hastalar anti-egfr ilaçlarla tedavi edilmiş ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

Yapılan bir çalışmanın ön sonuçlarına göre, eğer tümör RAS wild tip, yerleşimi sol kolonda ise bevasizumab ile kıyaslandığında cetüksimab kullanımı ile elde edilen genel sağkalım süresi 10 ay daha uzundur. Sağ kolon için ise bunun tam tersi bevasizumab kullanılanlarda genel sağkalım 5 ay daha uzun bulunmuştur. Bu çalışmalar sonucunda EGFR karşıtı ilaçlar (cetüksimab, panitumumab) daha çok sol kolon kanserinde, bevasizumab ise daha çok sağ kolon kanserinde etkin gibi görülmektedir (113).

FIRE-3/AIO, CALBG çalışmalarında da sol kolon K-Ras Wild tip mutasyona sahip olan hastalarda anti-egfr tedavi rejimleri alan hastalarda anti-vegf tedavi rejimi alan hastalara göre yaşam süresinin yaklaşık 5 ay uzun olduğu saptanmıştır (11).

CRYSTAL ve FIRE-3 çalışmalarında Ras Wild tip mutasyona sahip sol kolon tümörlü hastalar yine anti-egfr monoklonal antikorlarının sağkalıma etkisi amaçlı araştırılmış ve hastalara folfiri (5-fu, irinotekan, lökoverin) kt rejimine ek olarak cetuximab monoklonal antikoru da verilmiş ve sol kolon tümörlü hastalarda sağ kolon tümörlü hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ($p<0,05$ $p<0,05$) (11).

Son yıllarda Ras wild tip sol kolon tümör yerleşimi olan anti-egfr monoklonal antikor tedavi kombinasyonları ile yapılan tedavinin genel sağkalımı arttırdığı görülürken sağ kolon tümörlerinde bu tedavi yararı gösterilememiştir (11,13,14).

Bizim çalışmamızda da Ras wild tip metastazı olan sol kolon tümörlü ve tedavisinde anti-Egfr tedavi rejimi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağ kalım anti-Vegf tedavi rejimi alan hastalara göre daha uzun saptandı($p=0.027$). Yani mutasyon ve

tedavi rejimlerinde olan farklılıklar sağkalım süresi üzerine anlamlı etki göstermekteydi.

Ayrıca çalışmamızda da sağ ve sol kolon ele alınarak RAS durumlarına bakıldığında, 180 (61%) hasta RAS wild tip, 121 (39%) RAS mutant tipti. RAS wild-tip mutasyonu olan 65 hasta tedavi rejimlerine göre değerlendirildi. 31 hasta anti-EGFR ajan içeren tedavi, 34 hasta ise anti-VEGF ajan içeren tedavi almaktaydı.

Ortalama progresyonsuz sağkalım 10,4 ay (95% 7,3–13,4) anti-EGFR ajan içeren tedavi alan hasta grubunda 9,7 ay (8,2–11,1) olarak anti-VEGF tedavi alan hasta grubunda saptandı (p=0,037).

Ortalama genel sağ kalım 18,4 ay (%95 GA 11,7–25,1) anti-EGFR ajan içeren tedavi alan hasta grubunda ve 19,3 ay (%95 GA 15,7–22,9) anti- VEGF ajan içeren tedavi alan hasta grubunda saptanmıştır (p=0,635).

Ayrıca tüm hastalar açısından değerlendirdiğimizde Ras wild tip hastalarda genel sağkalım 26,7 ay (%95 GA 13,199-17,505) Ras mutant tip hastalarda genel sağkalım 18,5 ay (%95 GA 8,667-13,011) bilinmeyen grupta hastalarda genel sağkalım 12,8 ay (%95 GA 11,595-14,036) idi. Yani tüm hastalar açısından değerlendirildiğinde ras mutasyon durumu hem genel sağkalım hem de progresyon bağımsız sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olarak tespit edildi (p<0.005 p<0.000).

Tümörün lokalize olduğu bölge ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkiye yönelik de bir çok çalışma mevcuttur (99,103,111). Toplam 319 hastanın incelendiği bir çalışmada kolon kanseri olan hastaların rektal kanser tanılı hastalara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir(111). Alici ve arkadaşlarının 466 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada 40 yaş ve altı hastalarda tümör lokalizasyonunun genel sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir (112).

Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2230 hastayı kapsayan bir çalışmada tümörün lokalizasyonu ile prognoz arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir. Lenf nodu pozitif olan hastalarda yapılan bir çalışmada tümörün lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (109).

Bizim çalışmamızda da 998 hastada 148 (14,8%) ve 850 (85%) sağ kolon ve sol kolon yerleşimli tümörler karşılaştırıldı. Sol kolon tümörlü hastalarda genel sağ kalım süresi 32,3 ay sağ kolon tümörlü hastalarda 23,8 ay olarak saptanmıştır.

Sol kolon tümörlü hastalarda genel sağkalım sağ kolon tümörlerine sahip hastalara göre daha uzun saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık genel sağkalım açısından saptanmamıştır ($p<0,155$). Progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirirsek sol kolon tümörlü hastalarda 11,5 ay iken sağ kolon tümörlü hastalarda progresyonsuz sağkalım 9,2 ay olarak saptanmıştır. Sol kolon tümörlü hastaların progresyonsuz sağkalımı sağ kolon tümörlü hastalara göre daha uzun saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p<0,114$).

Yine bizim çalışmamızda tüm hastalar açısından değerlendirildiğinde evre 1-2-3 operable olan 548 hastanın 91 (%41)'i sağ kolon; 457 (%42)'si sol kolon yerleşimliydi. Sol kolon yerleşimli evre 1-2-3 operable hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 49 ay (% 95 GA 35,519-59,650) idi. Sağ kolon yerleşimli evre 1-2-3 operable hasta grubunda progresyonsuz sağkalım 51,6 ay (% 95 GA 40,275-62,953) idi. Progresyonsuz sağkalım açısından sağ ve sol kolon yerleşimli operable hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,695$). Evre 1-2-3 operable toplam 548 hastanın 457 (%83) sol kolon tümörlü hastada genel sağkalım 123,7 ay (% 95 GA 116,459-131,015); 91 (%17) sağ kolon yerleşimli hastalarda ise 119,1 ay (% 95 GA 106,304-132,058) idi. Genel sağkalım açısından evre 1-2-3 operable hastalarda arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,69$).

Sadece tümör lokalizasyonu açısından tüm hastalar arasında değerlendirme yapıldığında bizim yapmış olduğumuz çalışmada tümör lokalizasyonunun gerek genel sağkalım ve gerekse progresyonsuz sağkalım süresi bakımından anlamlı istatistiksel farklılık yapmadığı görüldü (sırasıyla $p<0,155$, $p<0,568$).

Erkeklerde kolorektal kanserlerin kadınlara göre biraz daha sık rastlandığı ifade edilmektedir (17,18).Yapılan bazı çalışmalarda kolorektal kanserlerde, erkek cinsiyetin kötü bir prognostik faktör olduğu ifade edilse de (78,79), çalışmaların büyük bir kısmında bunun aksine cinsiyetin prognoz açısından anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmadığı görülmüştür(80,81).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde, hastaların çoğu erkekti (erkek:540,%54, kadın:460,%46). Erkek/kadın oranı 1,2dir.Cinsiyete göre sağkalım analizinde genel sağkalım bakımından farklılık görülmedi ($p=0,299$),progresyonsuz sağkalım süresi bakımından sınırda anlamlılık vardı($p=0,054$).Çalışmamızda kadınlarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür.

Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktör, tanı anındaki tümörün evresidir (19,64,74,82,83,84). Storli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada evrenin anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (99). Yapılan birçok çalışmada evrenin, sağkalım süresini ve nüks progresyon süresini gösteren en önemli faktörlerden biri olduğu ifade edilmiştir (99,100,101,102,103). Bizim çalışmamızda evre, gerek genel sağkalım ve gerekse progresyonsuz sağkalım süresi bakımından literatürle benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).

Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki önemli prognostik faktörlerden birde, pozitif lenf nodlarını gösteren N evredir (104,105,106,107,108). Ridder ve arkadaşlarını yapmış olduğu toplamda 26181 hastayı kapsayan bir meta-analizde, çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısının, bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (98). Yapılmış olan bir çalışmada, 4 ve dörtten daha fazla pozitif nodunun olması, prognostik üzerine olumsuz yönde etkili bir risk faktör olarak gösterilmiştir (86). Başka bir çalışmada pozitif lenf nod sayısı artıkça, hastalıksız sağkalım süresinin kısaldığını göstermiştir (90).

Bizim çalışmamızda pozitif lenf nodu sayısı ile genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım arasında literatür ile uyumlu olacak şekilde anlamlı istatistiksel farklılıklar vardı(sırasıyla $p<0.007$, $p<0.024$).

Prognoz ile ilişkili önemli faktörlerden biri tümörün diferansiyasyon derecesidir (100,102,103). Yapılan bazı çalışmalarda, grade'in prognoz üzerinde etkisinin olmadığını ifade ediyor olsa bile (109), yapılan birçok çalışmada bunun aksine grade'in gerek progresyonsuz sağkalım ve gerekse genel sağkalım üzerinde anlamlı prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir(100,102,110).Olariu ve ark. yapmış olguğu bir çalışmada tümör diferansiyasyon derecesinin bağımsız negatif prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir (100).Bizim çalışmamızda genel sağkalım

süresi bakımından literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (sırasıyla $p<0,044$).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada;

Univaryant analiz ile yapılan incelemede sol ve sağ kolon yerleşimli kanserler karşılaştırıldığında lokalizasyon farklılığının; T evre, N evre, histolojik grade, RAS mutasyon durumu ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlendi.

Ayrıca tümör lokalizasyonunun; genel sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerine ise istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı ($p<0,155$ $p<0,695$).

RAS wild tip ve anti-EGFR tedavi alan metastatik kolon kanserli hastalar tümör yerleşimine göre karşılaştırıldığında sol kolonda PSK sağa göre daha uzun saptandı.

RAS wild tip, Anti-EGFR tedavi alan hastalarda PSK, anti-VEGF tedavi alan hastalara göre rakamsal olarak daha uzundu ve PSK açısından, iki tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Bu nedenle; tümör lokalizasyonuna göre kolorektal kanserler değerlendirildiğinde, metastatik hastalarda RAS (K-RAS ve N-RAS birlikte) mutasyon durumuna ve tümör yerleşim yerine göre verilen anti-EGFR ve anti-VEGF tedavilerinin, progresyonsuz sağkalım açısından önemli prognostik ve prediktif faktörler olduğu tespit edildi.

6. KAYNAKLAR

1. Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107:107.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et al. Cancer statistic, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57(1):43-66.
3. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16(4):376-88.
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new AJCC sixth edition staging. JNCI 2004;96(19):1420-4.
5. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65.
6. McPhee s.J. Papadakıs M.A., Çevir. Edi; Müftüoğlu E. Güncel tıbbı tanı& tedavi, Nobel Tıp Kitapevleri, Adana, 2010, s;1465-1485
7. Brul'e SY, Jonker DJ, Karapetis CS et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. Eur J Cancer 2015;51: 1405–1414.
8. Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107:107.
9. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. TürkiyeKlinikleri Journal of Surgery 2004;9(1):1-9.
10. Yıldırım M.,Topografik Anatomi,Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul,2000. s;125-150,
11. Von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF et al. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: An analysis of the AIO KRK-0104 trial. J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:1607–1614.
12. Jiang Y, Mackley H, Cheng H, Ajani JA. Use of K-Ras as a predictive biomarker for selecting anti-EGF receptor/pathway treatment. Biomark Med, 2010 Aug;4(4):535-41.

13. Asmis TR, Powell E, Karapetis CS, Jonker DJ. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC)--results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care, Ann Oncol. 2010 Jul 5.
14. Tol, I, Dijkstra JR, Klomp M, Teerenstra S. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab, Eur J Cancer. 2010 Jul;46(11):1997-2009.
15. Fujita T. Colorectal cancer. Lancet. 2010 Jul 31;376(9738):331
16. Lü B, Xu J, Lai M, Zhang H, Chen J. A transcriptome anatomy of human colorectal cancers. BMC Cancer. 2006 Feb 23;6:40.
17. Romolo J.L. Embriyoloji and anatomi of the colon Shackelford's Surgery of the alimentary Tract, 4:3-16, 1996
18. Skandalakis William C. Wood, John E. Surgical anatomy and technique. Skandalakis Quality Medical Publishing pp:409, 1995
19. Junquera L.C., Carneiro J. Çeviri Editörü; AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S, TEMEL Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010 s;225-236.
20. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007 s:425-499.
21. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co; 1999. p.1265-382.
22. Menteş B, Irkörüçü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003. s.31-8.
23. Luk GD. Malignant tumors of the colon. İn: Brandt LJ. Clinical Practice of Gastroenterology. (Volume 1). Philadelphia, Current Medicine, Inc. 1999, p.762-72.
24. 1996 KİDEM (Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi), 1996.
25. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 1990;113:373- 84.
26. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33-64.

27. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. J Natl Cancer Inst 2003;95:1276-99
28. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R,Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
29. Bird RP, Yao K, Lasko CM, Good CK. Inability of low-or high-fat diet to modulate late stages of colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. Cancer Res 1996;56(13):2896-9.
30. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007;11:19-26.
31. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul; 1, 371-72;1996.
32. Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
33. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plazma adiponectin with colorectal adenoma: Evidence for Participation of Insulin Rezistance. Clin Cancer Res 2005;11:3642-6.
34. Tsunoda A, Shibusawa M, Kawamura M, Marumari T, Kusano M,Ohta H: Colorectal cancer after pelvic irradiation: casereports.Anticancer res,1997 17/1B: 729-732.
35. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul; 1, 371-72;1996. 12. Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
36. Stewenius J: Incidence of colorectal cancer and all cause of mortalityin non-selected patients with ulcerative colitis and indeterminate colitisin Malmo, Sweden. Int J Colorectal Dis, 1995, 10:117-122.
37. Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
38. Kalaycı G. Kolon Kanserleri, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul; 2, 1343-59; 2002. 180 Selçuk Tıp Dergisi 2009 M.Büyükdoğan

39. Kodner I.J. Fry D.R. , Fleshman J.W. Birnbaum E.H. Colon Rektum and Anus, Diagnozis Schwartz Principles of Surgery 1994; 2,1262-64.
40. Scrock T.R. Colon and Rektum, Diagnostic Tecniques, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 1996; 4, 23-38.
41. Fabbri C.Cirotchi R, Rossi P, Pacifici A,Volpi G, Bisacci R. Surgery of local recurrence in rectal cancer, Minevra Chir 1997; 52(1- 2), 21-4.
42. Waxner S.D.Forde K.A, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weisse G. How well can surgeons perform colonoscopy Surg. End. 1998; 12(12), 1410-14.
43. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:36-8.
44. Güler N. Tümör Belirleyicileri. İskender Sayek (Editör). Temel Cerrahi.Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.s.581-90.
45. Duffy MJ. Carcinoembriyonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;624-30.
46. Scoot N, Quirke P. Molecular biology of colorectal neoplasia. Gut 1993;34: 289-92.
47. Melter Sj, Ahnan DJ, Battifora H, et al. Proto-oncogene abnormalities in colon cancers and adenomatous polyps. Gastroenterology 1987; 92: 1174- 80.
48. Forrester K, Almoguera C, Han K, et al. Detection of high incidence ofK-ras oncogenes during human tumorogenesis. Nature 1987;327:298-303.
49. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal cancer development. N Eng J Med 1988;319:525-32.
50. Benhattar J, lossiu L, Roncucci, et al. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer. Gut 1992;33: S46.
51. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, et al. Association of the APC gene product with beta-catenin. Science 2003;262:1731-4.
52. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Eng J Med 1994;331:213-21.:1262-64,1994
53. Sayek İ. Kolorektal Kanserler, Temel Cerrahi 1. 830-39; 1991.
54. Ganger Dr, Fletcher JW, Fernandez Pol JA, Hamilton PD. Metallopanstimulin is overexpressed in a patient whit colonic carcinoma anti cancer response. Anticancer Res. 1997;17(3C), 9.

55. Jones DJ, Moore M. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal carcinoma, A prospective flow cytometric study. Br. J.Surgery. 1988;75,28.
56. Kokal WA, Gardine RL. Tumor DNA content in resectabl primer colorectal Carcinoma, Ann. Surg.1989; 209,1888.
57. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.
58. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydın A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49.
59. Fabbri C.Cirotchi R,RossiP, PacificiA,Volpi G, Bisacci R. Surgery of local recurrence in rectal cancer, Minevra Chir, 52(1-2):21-4 jan-fab 199
60. Dobrucalı A. Kolorektal kansede epidemiyoloji, sınıflama ve etyopatogenez. Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları.Ed:Alemdaroğlu K, Akçal T,Buğra İstanbul 2003, s:395-412.
61. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.
62. Labianca R., Beretta D.G.,Kildani B.,Milesi L., Merlin F.,Mosconi S.,Pessi A.M.,Prochilo T.,Quatri A.,Gatta G.,Braud F.,Wils J., Colon cancer,Critical Reviews in Onkology/Hematolgy 74 (2010)106-133.
63. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. World J Surg 2000; 24: 1052.
64. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. JAMA 1988; 259: 3571.
65. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995; 345: 939.
66. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343.

67. QUASAR Collaborative Group et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020.
68. Willet CG, Tepper JE, Cohen AM. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3: 379. 33.Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite
69. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54(6):295-308.
70. Heidelberger C, Chanakari NK, Danenberg PV, et al. Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663.
71. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059.
72. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905.
73. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Medicine* 2003; 9: 269–277.
74. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435–445.
75. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al: 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma, *N Engl J Med* 2005;352:441- 9.
76. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory lowgrade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
77. Hamid O. Emerging treatments in oncology: focus on tyrosine kinase (erbB) receptor inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 52-8.
78. Aifa S, Rebai A. ErbB antagonists patenting: "playing chess with cancer". *Recent Pat Biotechnol* 2008; 2: 181-187.

79. Raffaele A, Michele C, Domenico C, et al. Panitumumab: a new frontier of target therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2010; 10: 499-505.
80. Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25: 299.
81. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059.
82. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, 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: 4779.
83. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. 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: 2006.
84. Folkman J. Tumour angiogenesis: therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971; 285: 1182-6. 88.Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 851–8.
85. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEG . 90.Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4–25.
86. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003; 98: 413–23. 92.Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727– 39.
87. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF .
88. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. 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: 60.

89. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335.
90. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005392.54
91. Diaz-Rubio E, Espana AG, Massuti B. Role of K-RAS Status in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving First-Line Chemotherapy plus Bevacizumab: A TTD Group Cooperative Study. *Oncologist* 2012; 17(11): 1426-8.
92. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for K-RAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091
93. Custodio A, Barriuso J, de Castro J, Martínez-Marín V, Moreno V, Rodríguez-Salas N, Feliu J. Molecular markers to predict outcome to antiangiogenic therapies in colorectal cancer: Current evidence and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 908–924.
94. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. K-RAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5931–7
95. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al: Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *JNCI* 2005; 97: 981-9
96. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: Analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14: 22–8.
97. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with K-

RAS mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol* 2012;23:1693–9.

98. Heinemann V, et al. Analysis of K-RAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wildtype (WT) K-RAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (abstract). Data presented at the 13th annual European Cancer Congress (ECC) , Amsterdam, the Netherlands, September 28, 2013. <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/SearchableProgramme.aspx#anchorScpr> (Accessed on November 21, 2013).
99. Storli KE, Sondenaa K, Bukholm IR *et al.* Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *Int J Colorectal Dis* 2011.
100. Olariu A.,Bartoş A.,Bartoş D.,Neciu C.,Mocan L.,Zaharie F.,Bodea R.,Iancu C., Evaluation of prognostic factors for colon cancer. *Romanian J Gastroenterol* 2012 Mar Apr;107(2):174-9.
101. Janick Selves . Histological types and prognostic factors in colorectal cancer. *Med Sci(Paris)* 2009 Mar;25 Spec No 1:9-12. doi: 10.1051/medsci/2009251 s 9
102. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49(46):971-5.
103. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5(2):71-8:
104. Liang H, Wang XN, Wang BG, Pan Y, Liu N, Wang DC, et al. Prognostic factors of young patients with colon cancer after surgery. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1458-62.
105. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut*. 2007; 56: 1419–1425
106. M De Ridder, V Vinh-Hung, Y Van Nieuwenhove, A Hoorens, A Sermeus, G Storme. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* 2006;55,1681 doi:10.1136/gut.2006.104117

107. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymphnode metastases is beter predictor of prognosis than level of lymph node metastasis inpatients with node-positive colon cancer. *Am Coll Surg* 2006;202(5):732-6.
108. Le Voyer T, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et 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
109. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1590-4.
110. Cohen AM, Tremittera S, Candela F, Thaler JT, Sigurson ER. Prognosis of node –positive colon cancer. *Cancer* 1991;67:1859-61.
111. National Cooperative Group on Pathology and Prognosis of Colorectal Cancer. Pathology and prognosis of colorectal cancer in Chinese young patients--an analysis of 319 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1996; 8: 146-148
112. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med.* 2003; 199: 85–93.
113. Heinemann V, Modest DP, von Weikerstahl LF et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 5S):3600a.