



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

KOLOREKTAL KANSERDE ADJUVAN KEMOTERAPİ BAŞLAMA SÜRESİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aytaç TERZİ

Antalya, 2021



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

KOLOREKTAL KANSERDE ADJUVAN KEMOTERAPİ BAŞLAMA SÜRESİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aytaç TERZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

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

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte severek çalıştığım ve desteklerini aldığım başta Sayın Uzm. Dr. Yusuf İLHAN olmak üzere tüm onkoloji uzmanlarımıza ve Sayın Uzm. Dr. Tahir Saygın ÖĞÜT'e,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve ablama,

Varlığıyla bana her zaman güç veren sevgili eşim Dr. Esma Nur ORAL TERZİ'ye

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon Anatomisi	3
2.2. Kolonun Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.3. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi	4
2.4. Kolon Kanseri Etyolojisi	5
2.4.1. Yaş	5
2.4.2. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	5
2.4.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	7
2.4.3. Diyet, Yaşam Tarzı Faktörleri ve Kemoprevensiyon	8
2.4.4. Diğer Faktörler	8
2.5. Kolon Kanserinin Patogenezi	9
2.6. Kolon Kanserinin Klinik Bulguları	10
2.7. Kolon Kanserinde Laboratuvar ve Görüntüleme	11
2.7.1. Kolon Kanserinin Laboratuvar Bulguları	11
2.7.2. Kolonoskopi	11
2.7.3. Çift Kontrastlı Kolon Grafisi	11
2.7.4. Bilgisayarlı Tomografik Kolonografi	12
2.7.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	12
2.8. Kolon Kanseri Patolojisi	12
2.9. Kolon Kanserinde Evreleme	13
2.10. Kolon Kanserinde Tedavi	16
2.10.1. Cerrahi	16
2.10.2. Kemoterapi	17
2.10.3. Rektum Kanserinde Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavi	19
2.11. Prognoz	20

2.11.1. Evre	20
2.11.2. Yaş ve Cinsiyet	20
2.11.3. Serum CEA düzeyi	21
2.11.4. Tümörün Histolojik Tipi ve Diferansiasyon Derecesi	21
2.11.5. Perforasyon ve Obstrüksiyon	21
2.11.6. Lokal Yayılım	21
2.11.7. Lenf Nodu Tutulumu	21
2.11.8. Lenfovasküler İnvazyon	22
2.11.9. Perinöral İnvazyon	22
2.11.10. Tümör Çapı	22
2.11.11. Nöroendokrin Hücre Varlığı	22
2.11.12. Anjiogenez	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmanın Planı	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	25
4.2. Sağkalım Analizleri	27
4.2.1. Progresyonsuz Sağkalım	27
4.2.2. Genel Sağkalım	28
4.2.3. Alt Gruplara Göre Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Oranları	32
4.3. Progresyonsuz ve Genel Sağkalım ile İlişkili Faktörler	37
4.4. Adjuvan Tedavi Başlama Süresi ve Sağkalım	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
CEA	Serum Karsinoembriyonik Antijen
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Growth Faktör Reseptörü
ESMO	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FL	5-Florourasil, Lökovorine
FOLFOX	Oksaliplatin + Florourasil + Leucovorin
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PSK	Progresyonsuz Sağkalım Süresi
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Radyoterapi
SS	Standart Sapma
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
XELOX	Oksaliplatin ve Oral Kapesitabin Kombinasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım	32
4.2. Cinsiyete göre genel sağkalım	32
4.3. T evresine göre progresyonsuz sağkalım	33
4.4. T evresine göre genel sağkalım	33
4.5. Lenf nodu tutulum sayısına göre progresyonsuz sağkalım	34
4.6. Lenf nodu tutulum sayısına göre genel sağkalım	35
4.7. Adjuvan kemoterapi türüne göre progresyonsuz sağkalım	35
4.8. Adjuvan kemoterapi türüne göre genel sağkalım	36
4.9. Adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre progresyonsuz sağkalım	37
4.10. Adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre genel sağkalım	37
4.11. Mortaliteyi belirlemede adjuvan kemoterapi başlama zamanı için ROC eğrisi	40
4.12. Nüks gelişimini belirlemede adjuvan kemoterapi başlama zamanı için ROC eğrisi	41
4.13. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre progresyonsuz sağkalım	46
4.14. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre genel sağkalım	49

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. TNM evrelemesi	14
2.2. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	20
4.1. Hastaların genel özellikleri	25
4.2. Takip süresi sonunda hastaların son durumları	27
4.3. Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri	29
4.4. Hastalarda progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler	38
4.5. Hastalarda genel sağkalım ile ilişkili faktörler	39
4.6. Hastaların genel özelliklerinin erken ve geç tedavi gruplarına göre karşılaştırılması	42
4.7. Hasta alt gruplarında adjuvankemoterapi başlama zamanı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki	44
4.8. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile genel sağkalım arasındaki ilişki	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, küresel olarak erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde 1,9 milyon yeni vaka ve 935 bin ölüm mevcuttur (1). Türkiye’de de benzer şekilde erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen üçüncü kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde dünyada üçüncü sıradadır (2).

Kolorektal kanserlerde evreleme; tümörün bağırsak duvarını invazyon derinliğini, bölgesel lenf nodu tutulumunu ve uzak metastaz varlığını temel almaktadır. Kanserin evresi, tedavi planını ve prognozu belirleyen temel faktördür. Evreleme patolojik evreleme olarak yapılmaktadır (3).

Lokalize kolorektal kanserde küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Küratif rezeksiyon yapılan hastalarda hastalık nüksünün cerrahi sırasında mevcut olan okült mikrometastazlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (4). Adjuvan tedavinin amacı, bu mikrometastazları ortadan kaldırarak nüks oranını ve mortaliteyi azaltmaktır.

Adjuvan tedavinin faydaları en açık şekilde, fluorourasil bazlı adjuvan kemoterapinin hastalık nüksü riskinde yaklaşık yüzde 30 ve mortalitede yüzde 22 ila 32 azalma sağladığı evre 3 hastalıkta gösterilmiştir (5).

Evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Randomize çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen veriler, fluorourasil bazlı kemoterapinin yararının beş yıllık sağkalımda yüzde 5’lik bir iyileşmeyi geçmediğini göstermektedir (6).

Adjuvan kemoterapiye başlamak için en uygun zaman konusunda bir uzlaşma söz konusu değildir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, kemoterapinin başlanması gereken bir zaman aralığını açıkça belirtmemektedir (9). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği’nin (ESMO) güncel kılavuzlarına göre ise adjuvan tedaviye mümkün olan en kısa postoperatif sürede ve ideal olarak en geç sekiz hafta içinde başlanmalıdır (10). Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapi için yapılmış çalışmalarda, rezeksiyondan sonraki altı ila sekiz hafta içinde kemoterapinin başlanması alım kriteri olarak kullanılmış ve bu süre günlük pratikte de kabul edilmiştir.

Bu sürenin ülkemiz şartlarında test edilmesine ve daha hassas bir sürenin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Literatürdeki birçok çalışmada, süre olarak farklılıklar olmakla birlikte, adjuvan tedaviye başlamadaki gecikmenin genel olarak daha kötü hastalıksız ve genel sağkalımla sonuçlandığı gösterilmiştir (15,19–21).

Çalışmamızın amacı, evre 2 ve evre 3 kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi başlama süresinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesidir. Araştırma ülkemizdeki adjuvan tedavi başlama süresini belirlemeyi ve bunun etkilerini göstermeyi amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Anatomisi

Kalın barsak ileumun distal ucundan anüse kadar uzanan, yetişkinlerde yaklaşık 1,5 metre uzunluğunda bir organdır (22).

Sağ iliak fossada yerleşimli çekum, kalın barsağın ilk ve en geniş kısmıdır. Uzunluğu yaklaşık 6 cm kadar olup intraperitoneal yerleşimlidir. Çekum, ileum girişinden itibaren çıkan kolon ile devamlıdır ve genellikle karın ön duvarı ile temas halindedir (22).

Çıkan kolon karaciğerin sağ lobunun altında sola kıvrılarak hepatic fleksurayı oluşturur ve transvers kolon olarak sol hipokondriuma geçer. Çıkan kolon retroperitoneal yerleşimli olup uzunluğu yaklaşık 15 cm kadardır (22).

Transvers kolon dalağın altında aşağıya kıvrılarak splenic fleksurayı oluşturur ve inen kolon olarak devam eder. Transvers kolonun uzunluğu yaklaşık 50 cm olup intraperitoneal yerleşimlidir (22).

İnen kolon çıkan kolona göre daha derin yerleşimli ve dardır. Retroperitoneal yerleşimli olup uzunluğu yaklaşık 25 cm'dir (22).

Kalın barsak, pelvik kavitenin üst kısmına sigmoid kolon olarak girer. Sigmoid kolon intraperitoneal yerleşimli olup yaklaşık 40 cm uzunluğundaki bir kavis şeklindedir (22).

Rektosigmoid bileşke genellikle 3. sakral vertebra seviyesinde veya sigmoid mezokolonun sonunda olarak tanımlanır çünkü rektum retroperitoneal bir yapıdır. Rektum yaklaşık 12 cm uzunluğundadır. Anal kanal, kalın barsağın rektum altındaki devamıdır (22).

Kalın barsağın kanlanması superior ve inferior mezenterik arterler tarafından sağlanmaktadır. Superior mezenterik arter ile çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun 2/3 sağ tarafı, inferior mezenterik arter ile transvers kolon 1/3 sol tarafı, inen kolon ve sigmoid kolon kanlanır. Inferior mezenterik arterin dalı olan superior rektal arter ise rektum ve anal kanalın esas kanlanmasını sağlar (22).

Venöz dönüş superior ve inferior mezenterik venler ile sağlanır. Bu iki ven, splenic ven ile birleşerek portal sistemi oluşturur. Kalın barsağın lenfatik drenajı

ise superior ve inferior mezenterik nodlarda toplanarak cisterna chyliye ardından venöz sisteme dökülür (22).

2.2. Kolonun Histolojisi ve Fizyolojisi

Kalın barsak duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört farklı tabakadan oluşur. Mukoza ise kendi içerisinde epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olarak üç tabakadan oluşur (23).

Mukoza çoğunlukla muskularis mukozaya kadar uzanan tübüler intestinal bezlerle ve lamina propria ile döşelidir. Bu intestinal bezler emici hücreler, goblet (kadeh) hücreleri ve az sayıda enteroendokrin hücre içerir (23).

Kolumnar emici hücreler veya kolonositler, düzensiz mikrovilluslara ve aktif sıvı emilimini gösteren genişlemiş hücreler arası boşluklara sahiptir. Lamina propria, lenfoid hücreler ve sıklıkla submukozaya uzanan lenfoid nodüller bakımından zengindir. Muskularis mukoza, lamina proprianın altında yerleşimli kas liflerini içerir. Submukoza tabakası gevşek bağ doku ve nöral pleksusu (Meissner) içerir (23).

Muskularis propria sirküler ve longitudinal katmanlara sahiptir ve bu katmanlar arasında myenterik pleksus (Auerbach) bulunur. Dış katmanın longitudinal lifleri toplanarak teniae coli adı verilen üç ayrı bandı oluşturur (23).

Kolonun intraperitoneal kısımları seroza ile kaplıdır. Seroza, mezenter ve periton ile devamlılık gösterir (23).

2.3. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser dünyada üçüncü en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölüm nedenlerinde de hem erkeklerde hem de kadınlarda üçüncü sıradadır (24).

En yüksek kolorektal kanser insidans oranları Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da görülmekle birlikte Afrika'nın pek çok bölgesi ve Ortadoğu'da düşük olma eğilimindedir (24). Kolorektal kanser, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2016 yılı verilerine göre en sık görülen üçüncü kanserdir. Yine aynı verilere göre yaşa standartize insidans hızları

erkeklerde yüz binde 25,3 iken, kadınlarda yüz binde 14,8 olarak bildirilmiştir. Kolorektal kansere erkeklerde yaklaşık 1,7 kat daha sık rastlanmaktadır (2).

Kolorektal kanserde yaş önemli bir risk faktörüdür. 40 yaşından önce sık görülmemekle birlikte insidans 40 ve 50 yaşları arasında önemli ölçüde artmaya başlar ve sonraki her on yılda giderek artış gösterir (25).

2.4. Kolon Kanseri Etiyolojisi

Kolorektal kanser gelişme riskinde artışa neden olan bazı faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler içerisinde sigara kullanımı, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, alkol alımı, diyabetes mellitus, fiziksel inaktivite, obezite ve inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü sayılabilir. Bununla birlikte tüm vakaların %75'i bilinen bir predispozan faktör olmayan kişilerde görülmektedir (26).

2.4.1. Yaş

Kolorektal kanser insidansında 45 yaşından sonra belirgin artış gözlenir. Tanıdaki median yaş 68 olmak üzere vakaların %90'ı 50 yaş üzerindeki kişilerde ortaya çıkmaktadır. Son 20 yılda bilinmeyen nedenlerle 50 yaşın altındaki yetişkinlerde hastalık insidansında %50'lik bir artış görülmüştür ancak risk 50 yaşın üzerindekiyle göre önemli ölçüde düşüktür (26).

2.4.2. Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Kolorektal kanserli hastaların %25'inde genetik yatkınlığı düşündüren bir aile öyküsü vardır (27).

Kalıtsal faktörlerin, vakaların %20-30'una katkıda bulunduğuna inanılmaktadır; ancak, bu vakaların çoğundan sorumlu olan genler henüz tanımlanmamıştır (26). Kalıtsal kolorektal kanserler, polipozis sendromları ve daha sık rastlanan non-polipozis sendromları olarak iki ana gruba ayrılabilir (27).

2.4.2.1. Familial adenomatöz polipozis coli

Polipozis coli, kolonda binlerce adenomatöz polipin bulunduğu, APC genini içeren 5.kromozomun uzun kolunda delesyonla ilişkili, otozomal dominant kalıtılan nadir bir klinik tablodur (27).

Gardner Sendromu olarak bilinen alt grubunda kolonik poliplere ek olarak retinal pigment epitelinde konjenital hipertrofi, yumuşak doku ya da kemik tümörleri, mezenterik desmoid tümörler ve ampulla tümörleri mevcuttur. Turcot Sendromu'nda ise polipozis koliye santral sinir sisteminin malign tümörleri eşlik etmektedir (27).

Polipozis cerrahi olarak tedavi edilmezse hastaların neredeyse hepsinde 40 yaşından önce kolorektal kanser gelişimi görülür. Kolonda multipl polipler tespit edildiğinde total kolektomi uygulanmalıdır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı poliplerin sayısında ve büyüklüğünde geçici bir azalma sağlayabilir ancak polipler üzerine olan bu etki geçicidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının kanser riskini azalttığı gösterilememiştir. Kolektomi hastalığın primer tedavisinde ve malignite gelişiminin önlenmesinde tek yöntem olarak durmaktadır (27).

Bir kişide bu premalign hastalığın gelişme riski, anne ve babasında hastalığın mevcut olması durumunda %50'dir. Bu nedenle, aile öyküsü olan kişiler 35 yaşına kadar yıllık rektosigmoidoskopi ile taranmalıdır (27).

2.4.2.2. MYH ilişkili polipozis

MYH ilişkili polipozis, biallelik MUT4H mutasyonuna bağlı olarak gelişen, nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur. Bu kalıtsal durum polipozis koliye benzeyen ya da genç yetişkinlerde polipozis olmadan kolorektal kanser gelişmesi gibi çeşitli klinik prezentasyonlar gösterebilir. Bu sendrom için, 25-30 yaş başlangıç kabul eden, yıllık ya da 2 yılda bir kolonoskopik takip önerilmektedir (27).

2.4.2.3. Herediter non-polipozis kolon kanseri

Lynch Sendromu, en az iki jenerasyonda görülen, ailede 50 yaşından önce teşhis edilen bir veya daha fazla kolorektal kanser vakası olan, vakalardan bir tanesi birinci derece akraba olmak üzere tanı almış en az 3 akrabanın varlığı ile karakterizedir (27).

Polipozis kolinin aksine Lynch sendromu sağ kolonda kanser gelişim frekansında artış ile karakterizedir. Bu sendromda adenokarsinomun median

görölme yaşı genel popölasyona göre 10-15 yıl daha erken olup 50 yaşıñ altındadır. Herediter non-polipozis kolon kanserinde tümör kötü diferansiye olmasına karşıñ sporadik tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir (27).

Özellikle kadınlarda over ve endometrium kanseri ile ilişkisi belirgindir, ek olarak mide, ince barsak, genitoüriner, pankreatikobiliyer tümörlerin de görölme sıklığı artmıştır (27).

Etkilenmiş ailelerde 25 yaşıñda başlamak üzere yıllık ya da iki yılda bir kolonoskopi, aralıklı pelvik ultrasonografi ve kadınlarda endometrial biyopsi ile tarama önerilmektedir (27).

Lynch Sendromu özellikle MSH2 ve MLH1 genlerinde mutasyonla ilişkilidir. Bu mutasyonlar nedeniyle hatalı DNA replikasyonu görölmekte ve hata onarımında görölen defektlere bağı DNA instabilitesinin ortaya çıktığı düşünölmektedir. Aile öyküsü olan kolorektal kanserli hastalarda tümör hücrelerinin mikrosatellit instabilite açısından test edilmesi tanı koydurucu olabilir (27).

2.4.2.4. Sporadik kolorektal kanser

Aile öyküsünde kolorektal kanser olan vakalar, tüm kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Adenomatöz polip öyküsü ve ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan bireylerde hastalık riski normal popölasyonun 2-4 katıdır (26,27).

2.4.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

Uzun süreli inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde kolon kanseri görölme insidansı artmıştır. Kolorektal kanser görölme riski, inflamatuvar barsak hastalığının başlangıcındaki 10 yıl içerisinde rölatif olarak düşüktür ancak sonraki her yıl için %0,5-1 oranında artış gösterir. Kanser gelişim riski 25 yılın sonunda %8-30 oranındadır. Pankolitli genç hastalarda risk daha yüksektir (27). Bu nedenle, inflamatuvar barsak hastalığı semptomlarının ortaya çıkışından 8-10 yıl sonra kolonoskopik takibin başlanması önerilmektedir (26).

2.4.4. Diyet, Yaşam Tarzı Faktörleri ve Kemoprevensiyon

Kolorektal kanser gelişiminde kırmızı et ve yağdan zengin gıdaların riski arttırdığı; meyve, sebze ve lifli gıdalardan zengin diyetin ise riski azalttığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte, prospektif çalışmalarda, yağdan fakir lifli gıdalardan zengin diyet ile kolon kanseri gelişiminde azalma ve adenomatöz poliplerin tekrarlaması arasında bir ilişki gösterilememiştir (26).

Yapılan meta-analizler, fiziksel aktivite düzeyleri daha yüksek bireylerde kolon kanseri gelişme riskinin %27 daha az olduğunu göstermektedir. Vücut kitle indeksinde artış ile kanser riski arasında da korelasyon mevcuttur. VKİ'deki her 5 kg/m² artış için kanser riskinde %5 artış görülür (26).

Düşük doz aspirin (81 mg/gün), birçok çalışmada kolorektal adenom ve kanser riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Düşük doz, uzun süreli, düzenli kullanımın kolorektal kanser insidansında 10 yıl sonra %40 ve kolorektal kanser ölümlerinde 20 yıl sonra %33 azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak düşük doz aspirin, diğer tıbbi endikasyonlar olmadan kemopreventif bir ajan olarak rutin olarak kullanılmamalıdır (26).

2.4.5. Diğer Faktörler

Sigara içimi, özellikle 35 yılın üzerindeki tütün kullanımları, kolorektal adenom gelişimiyle ilişkilidir (27).

Batı tarzı diyet, fiziksel inaktivite ile birlikte obezite prevalansında artışa neden olmaktadır. Obezlerde gelişen insülin direncine bağlı olarak insülin seviyelerinde artış meydana gelir. Bu da insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde yükselmeye neden olur. Bu büyüme faktörü intestinal mukozadaki proliferasyonu uyarmaktadır. Buna bağlı olarak kolorektal adenom ve kanser gelişimini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (27,28). Akromegalide, kolorektal adenom ve kanser riski artış göstermektedir. Ancak adenom ve kanserlerin prevalansı farklı serilerde büyük ölçüde değişmektedir (29,30).

2.5. Kolon Kanserinin Patogenezi

Kolon adenokarsinomu, gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesidir ve dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

Kolon kanseri gelişiminde APC/ β -catenin yolu ve mikrosatellit instabilite yolu olmak üzere iki yol saptanmıştır. Her iki yol da birden fazla mutasyonun aşamalı olarak gerçekleşmesini içerir ancak ilgili genler ve mutasyonların gerçekleştiği mekanizmalar farklıdır. Epigenetik olaylar her iki yol boyunca progresyonu arttırabilir (31).

Sporadik kolon tümörlerinin %80'inde görülen APC/ β -catenin yolu, neoplastik sürecin erken evrelerinde APC tümör supresör geninde mutasyonu ile karakterizedir. APC proteini, WNT sinyal yolunun önemli bir bileşeni olan β -catenin'in negatif regülatörüdür. Sinyal yolu inaktifken, APC proteini β -catenine bağlanarak yıkımını uyarır. APC fonksiyon kaybı ile β -catenin transkripsiyon genlerinde ekspresyona neden olduğu nükleusa girer. Bunu hücreSEL büyümeyi uyaran ve apoptozisi inhibe eden KRAS genindeki mutasyonlar gibi ek mutasyonlar izler. Neoplastik progresyon TGF- β sinyal yolundaki efektörleri kodlayan SMAD2 ve SMAD4 tümör supresör gen mutasyonları ile de ilişkilidir (31).

TP53 tümör supresör gen mutasyonu kolon kanserlerinin %70 ila %80'inde mutasyona uğramıştır. TP53 ve diğer tümör supresör genlerin kaybı genellikle kromozomal delesyonlardan kaynaklanır. Kromozomal instabilite olarak adlandırılan bu durum APC/ β -catenin yolağının ayırt edici özelliğini oluşturur (31).

DNA mismatch onarım genlerinin kaybına bağlı olarak onarım eksikliği olan hastalarda, mutasyonlar mikrosatellit tekrarlarında birikir, bu durum mikrosatellit instabilite olarak adlandırılır. Bu mutasyonlar genellikle sessizdir, çünkü mikrosatellitler tipik olarak kodlamayan bölgelerde bulunur. Ancak diğer mikrosatellit sekansları, tip 2 TGF- β reseptörü ve proapoptotik BAX proteini gibi hücre büyümesinin düzenleyen genleri içeren promoter bölgelerinde bulunur. TGF- β kolonik epitel hücre proliferasyonunu inhibe ettiğinden, tip 2 TGF- β reseptör mutasyonları kontrolsüz hücre çoğalmasında neden olabilir. Benzer şekilde BAX kaybı genetik olarak anormal klonların apoptoza gidişini engeller (31).

Mikrosatellit instabilitenin alt grubu olan CpG adası metilatör fenotipe (CIMP), DNA mismatch tamir enzimlerinde mutasyon bulunmaz. Bu tümörlerde

tipik olarak MLH1 promoter bölgesi hipermetilasyonuna bağı MLH1 ekspresyon ve tamir fonksiyonunda kayıp meydana gelir. Bu kanserlerde sıklıkla BRAF mutasyonu görülürken KRAS ve TP53 mutasyonu görülmez. Mikrosatellit instabilite, BRAF mutasyonu, MLH1 gibi spesifik hedeflerin metilasyonu kolon kanseri patogenezinde önemli rol oynar (31).

2.6. Kolon Kanserinin Klinik Bulguları

Adenokarsinomlar yavaş büyürler ve herhangi bir semptom vermeden birkaç yılda gelişebilirler. Bazı asemptomatik tümörler kanser taramaları sırasında saptanabilir. Kanserın lokalizasyonuna göre semptomlarda değişiklikler görülebilir (26).

Sağ kolon kanserleri genellikle kronik kan kaybına ve buna bağı yorgunluk, halsizlik, demir eksikliği anemisi ile kendini gösterir. Demir eksikliği anemisi saptanan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kolorektal kanser tanısı mutlaka ayırıcı tanı içinde bulunmalıdır. Bununla birlikte sağ kolon çapının geniş ve fekal içeriğın sıvı olması nedeniyle obstrüksiyon nadir görülür (26).

Sol kolon kanserleri barsağı genellikle anüler tarzda tutar. Kolon çapının bu kısımda daha dar ve fekal içeriğın daha katı olması nedeniyle kolik ağırı, dışkılama alışkanlığında değişiklik ve obstrüksiyon bulguları daha sık görülür. Dışkılama sıklığında artış, konstipasyon ve dışkı üzerinde kan bulaşı gibi semptomlar görülebilir. Belirgin kanama beklenen bir bulgu değildir (26).

Tekrarlayan hematokezya, tenezm ve acil dışkılama isteğı rektal kanserlerin semptomları arasındadır. İleri evre hastalık dışında erken evre hastalıkta fizik muayene normaldir (26).

Kolon kanserlerinde kitleye bağı kolonik obstrüksiyon bulguları nadirdir. Ancak hastaların bir kısmı ileus tablosu ile prezente olabilir ve acil operasyon gerekebilir (32).

Karaciğer, akciğer veya diğeri organlara uzak metastazlar da sağkalımı azaltır. Metastatik hastalığı olan hastalar için 5 yıllık sağkalım %15'tir. Portal drenaj nedeniyle, en yaygın uzak organ metastaz bölgesi karaciğerdir (31).

2.7. Kolon Kanserinde Laboratuvar ve Görüntüleme

2.7.1. Kolon Kanserinin Laboratuvar Bulguları

Anemi varlığının değerlendirilmesi açısından tam kan sayımı yapılmalıdır. Başta serum alkalen fosfataz yüksekliği olmak üzere karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda metastatik hastalıktan şüphelenilmelidir (26).

Serum karsinoembriyonik antijen (CEA), kolorektal kanser tanısı alan bütün hastalarda ölçülmelidir ancak CEA tarama için uygun bir parametre değildir. CEA, kolorektal kanserli pek çok hastada normal seviyelerde olabileceği gibi sigara kullanımı ve malign olmayan birçok durumda da yükselebilmektedir. Preoperatif 5 ng/ml'nin üzerindeki CEA düzeyleri kötü prognostik bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Tam cerrahi rezeksiyon sonrası CEA seviyesinin normale gelmesi beklenir. CEA yüksekliği devam etmesi durumunda rezidü tümör ya da uzak metastaz açısından ileri inceleme gereklidir. CEA'nın nüksü tespit etmedeki duyarlılığı %68 ila %82 arasında ve özgüllüğü %80 ila %97 arasında değişmektedir. Bu nedenle, CEA rutin olarak adjuvan tedavi sırasında ve rezeksiyon öncesi yüksek seviyelere sahip hastaların postoperatif takibinde kullanılır (26).

2.7.2. Kolonoskopi

Tarama ve tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilen kolonoskopi, kolorektal kanser düşünülen her hasta için yapılması gereken tanısal bir işlemdir. 50 yaş üzeri erkek ve kadınlarda, 10 yılda bir kolonoskopik tarama önerilmektedir (27). Yeni saptanan demir eksikliğinde de düşünülmesi gereken bir tetkiktir. Kolonoskopinin en önemli avantajı şüpheli lezyonlardan biyopsi yapılarak patolojik tanı imkanı sağlamasıdır (26).

2.7.3. Çift Kontrastlı Kolon Grafisi

Çift kontrastlı kolon grafisi, fiberoptik endoskopi ortaya çıkmadan önce gaitada gizli kanın kaynağının saptanmasında kullanılmıştır. Ancak işlemin uygulanmasındaki zorluklar ve hasta konforunun az olması yaygın kullanımının önüne geçmiştir. Ayrıca tanı değeri kolonoskopi ve bilgisayarlı tomografiye göre daha düşüktür (27).

2.7.4. Bilgisayarlı Tomografik Kolonografi

Bilgisayarlı tomografinin ortaya çıkışı, endoskopik tekniklerin giderek artan kullanımına alternatif yeni bir teknik olarak sanal kolonoskopinin geliştirilmesine yol açmıştır. Kolonoskopi ile benzer duyarlılıkta olması ve uygulamada kolonoskopi gibi tecrübe gerektirmemesi bu tekniğin avantajlarını oluşturmaktadır. Ancak işlem öncesi hazırlık gerektirmesi ve polipektomi-biyopsi gibi işlemlerin yapılamaması işlemin kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ek olarak endoskopik tekniklerle kıyaslandığında taramada kullanım için duyarlılığının düşük olduğu görülmüştür (27).

2.7.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Preoperatif değerlendirmede, özellikle uzak metastazların belirlenmesinde kullanılmakta olan radyolojik tetkik bilgisayarlı tomografidir. BT, tümörün lokal yayılımı ve lenf nodu tutulumu hakkında da bilgi verebilmektedir. Karaciğer metastazları operasyon sırasında cerrah tarafından palpasyonla ve intraoperatif ultrasonografi ile değerlendirilebilir (26).

Rektal kanserlerde tümörün rektum duvarına ne kadar penetre olduğunun ve perirektal lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde pelvik MR veya endorektal ultrasonografi kullanılabilmektedir. Bu tetkikler neoadjuvan kemoradyoterapiye ve operasyon yöntemine karar verilmesi açısından önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Kolorektal kanserlerinde evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntüleme rutin olarak önerilmemektedir (26).

2.8. Kolon Kanseri Patolojisi

Adenokarsinomlar kolon kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu tümörler büyük ekzofitik kitleler ya da anüler lezyonlar oluşturma eğilimindedir (26). Kolonda adenokarsinomların yanı sıra skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, karsinoid tümörler gibi epitelyal tümörler, lenfoma ve sarkomlar gibi non epitelyal tümörler de görülebilmektedir (31).

Kolon polipleri patolojik olarak inflamatuvar, hamartomatöz, hiperplastik ve adenomatöz olarak sınıflandırılabilir. Polipler çoğunlukla asemptomatik ve belirlenemezler. Gaitada gizli kan, polipi olan hastaların %5'inden azında pozitif

saptanabilir. Kolorektal kanserler çoğunlukla adenomatöz bir polipin malign transformasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (27).

Adenomatöz bir polipin kansere dönüşme olasılığı boyutuna, histolojik özelliklerine ve makroskobik görünümüne bağlıdır. Saplı (pedinküllü) ve sapsız (sesil) olabilen bu poliplerin daha çok sesil olanlarından invaziv kanserler gelişmektedir. Genellikle sesil yapıda olan villöz adenomların malign olma olasılığı tübüler adenomlara göre 3 kat fazladır (27).

Boyut olarak 1.5 cm altındaki lezyonlar %2'den az, 1.5-2.5 cm arasındaki lezyonlar %2-10, 2.5 cm üzerindeki lezyonlar %10'dan daha fazla oranda invaziv kanserle ilişkilidir. Kolonoskopide adenomatöz poliplerin saptanması durumunda senkron lezyonlar açısından kolonun tamamı kolonoskopik olarak görüntülenmelidir (27).

Adenokarsinomlar genel olarak kolonun tüm uzunluğu boyunca eşit dağılım gösterir. Proksimal kolondaki tümörler genellikle polipoid, ekzofitik kitleler halinde büyür; bunlar çekumun ve çıkan kolonun bir duvarı boyunca uzanır ve nadiren tıkanmaya neden olur. Bunun tersine, distal kolondaki karsinomlar, anüler lezyonlardır ve lümeni daraltma eğilimindedir. Her iki form da zamanla bağırsak duvarına doğru büyür ve sert kitleler halinde palpe edilebilir (31). Kolon adenokarsinomlarının genel mikroskobik özellikleri benzerdir. Çoğu tümör, adenomlarda bulunan displastik epitele benzeyen uzun kolumnar hücrelerden oluşur. Bazı tümörler barsak duvarını tam kat geçebilen ve hastalık progresyonunu hızlandırarak kötü prognoza neden olan müsin üretir. Bazı tümörler ise mide kanserindekilere benzer taşlı yüzük hücrelerinden oluşabilir (31).

2.9. Kolon Kanserinde Evreleme

Kolon kanserinde evreleme, sadece prognoz ile ilişkili olduğu için değil, aynı zamanda hangi hastaların adjuvan veya neoadjuvan tedavi alması gerektiğinin belirlenmesinde de kullanıldığı için önemlidir. Tümörün derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazların değerlendirilmesini temel alan TNM evrelendirmesi, günümüzde kolorektal kanserin evrelendirilmesinde en sık kullanılan sınıflamadır (26). TNM evrelemesinin son revizyonunda kötü prognostik bir faktör olarak peritoneal karsinomatozu tanımlayan M1c kriteri

eklenmiştir. Yapılan bir meta-analizde nodal mikrometastazların (0.2 mm'den büyük çaplı tümör kümeleri) da kötü prognozu gösterdiği saptanmış olup artık pozitif olarak kabul edilmektedir (33). Aşağıda güncel TNM evrelemesi ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. TNM evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ; intraepitelyal veya lamina propriaya invazyon
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozaya veya nonperitonealize perikolik veya perirektal dokulara invaze
T4	Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze ve/veya visseral periton invaze
T4a	Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir.
T4b	Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışmıştır

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı (lenf nodlarında ≥ 0.2 mm tümör) veya tanımlanabilen tüm lenf nodlarında metastaz olmadan tümör depozitleri olması
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza/mezenter/peritonealize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri olması
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Tablo 2.1 (Devam). TNM evrelemesi

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Bir ya da daha fazla alanda veya organda metastaz var ya da peritoneal metastaz mevcut
M1a	Peritoneal metastaz olmadan 1 organ metastazı
M1b	Peritoneal metastaz olmadan 2 veya daha fazla organ metastazı
M1c	Tek başına ya da diğer organ metastazları ile birlikte peritoneal metastaz mevcut

Prognostik Evre Grupları			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	IVC

2.10. Kolon Kanserinde Tedavi

2.10.1. Cerrahi

Primer kolon veya rektum kanserinin rezeksiyonu, rezeke edilebilir lezyonları olan ve genel anesteziyi tolere edebilen tüm hastalar için tercih edilen tedavi seçeneğidir. Amaç primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Yapılan çok sayıda çalışma, laparoskopik kolektominin açık kolektomiye benzer nüks oranları ile sonuçlandığını göstermektedir. Adjuvan tedavi kararında yol gösterici olan evreyi belirleyebilmek için en az 12 bölgesel lenf nodunun diseksiyonu yapılmalıdır (26).

Metastazektomi, soliter karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda potansiyel olarak küratif bir seçenektir. Cerrahi vaka serilerinde, rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım ortalama %40 olarak bulunmuştur.

Pulmoner metastazektomi yaygın olarak uygulanan bir tedavi seçeneği olsa da diğer tedavi türlerine kıyasla etkinliği konusundaki belirsizlik devam etmektedir (34,35).

Rektal kanserlerde, lokal nüks riskinin artması nedeniyle tüm nod pozitif, T3 ve daha büyük tümörlerde 5-florourasil ile neoadjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir. Neoadjuvan tedaviden sonra operatif yaklaşım, anal sınır üzerindeki tümör seviyesine, penetrasyonun derinliğine ve hastanın genel durumuna bağlıdır. Endorektal ultrasonografi veya pelvik MR ile klinik evreleme, tedavi yaklaşımına rehberlik etmede önemlidir (26).

Anal sınıra 8 cm'den daha yakın, küçük, mobil, iyi diferansiye, T1 rektal tümörleri olan hastalarda transanal endoskopik veya cerrahi eksizyon düşünülebilir. Bu yaklaşım rektum ve anal sfinkteri koruyarak normal barsak kontinansının devamlılığını sağlar. Diğer tüm hastalar, tümörün lokal yayılım kapsamına ve anal sınıra uzaklığına bağlı olarak, kolorektal anastomozlu low anterior rezeksiyon veya kolostomi ile abdominoperineal rezeksiyon gerektirecektir. Açık veya laparoskopik cerrahi ile tüm mezorektumun dikkatli bir şekilde diseksiyonu, lokal rekürrensi %5'e düşürür. Low anterior rezeksiyonlarda kolostomi gereksinimi ortadan kalkmasına rağmen, cerrahi sonrası artmış komplikasyonlarla (sızıntı, açılma, darlık) ve uzun vadeli dışkılama şikayetleri (artmış dışkı sıklığı ve inkontinans) ile ilişkilidir (26).

2.10.2. Kemoterapi

Kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin amacı, mikrometastazları ortadan kaldırmak, böylece nüks olasılığını azaltmak ve kür oranını arttırmaktır. Sistemik kemoterapinin evreye bağlı olarak kolon kanserinde genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.

2.10.2.1. Evre I kolon kanseri

Evre I kolon kanserinde beş yıllık sağkalım oranlarının çok iyi (yaklaşık %92) olması nedeniyle adjuvan kemoterapi önerilmemektedir (26).

2.10.2.2. Evre II kolon kanseri

Beş yıllık sağkalım oranı, evre IIA hastalık için yaklaşık %87 ve evre IIB hastalık için %63'tür. Adjuvan kemoterapiden önemli bir sağkalım yararı, evre II kolon kanseri için çoğu randomize klinik çalışmada gösterilememiştir (26).

Bununla birlikte, nüks riski daha yüksek olan (perforasyon, obstrüksiyon, cerrahi sınır yakınlığı ya da belirsizliği, kötü diferansiye histoloji, lenfatik, vasküler veya perinöral invazyon, T4 tümörler veya 12'den az lenf nodu örnekleme) hastalar adjuvan tedaviden fayda görebilir. Mikrosatellit instabilite gösteren tümörler daha iyi prognoza sahiptir ve 5-florourasil bazlı adjuvan tedaviden fayda görmezler (26,36).

2.10.2.3. Evre III kolon kanseri

Beklenen 5 yıllık sağkalım oranı tek başına cerrahi rezeksiyon sonrası %30-50'dir. Postoperatif adjuvan kemoterapi ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranında %30'luk bir artış sağlanabilmekte ve uygun tüm hastalar için önerilmektedir (26).

Evre III kolorektal kanserde adjuvan tedaviye ilişkin yapılmış çok sayıda çalışmayla, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranının oksaliplatin, 5-florourasil ve lökovorin (FOLFOX) kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda tek başına 5-florourasil ve lökovorine (FL) kullananlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle FOLFOX evre 3 kolon kanserinde en sık tercih edilen tedavilerden biri haline gelmiştir (26).

Oksaliptatin ve oral kapesitabin kombinasyonu (XELOX) ile tedavi edilen hastalarda da benzer yararlar bildirilmiştir. Adjuvan tedavide oksaliptatin-oral kapesitabin kombinasyonu ile 5-florourasil ve lökovorin kombinasyonunun karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının XELOX alan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle evre 3 kolon kanserinde sıklıkla kullanılan bir protokol haline gelmiştir (37,38).

Adjuvan tedavinin başlama zamanı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Tedaviye genellikle cerrahi yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra, operasyon sonrası 6-8. haftalarda başlanmaktadır. Laparoskopik cerrahide yara iyileşmesinin laparotomiye göre daha hızlı olması nedeniyle adjuvan tedavi daha kısa sürede başlanabilmektedir. Yapılan meta-analizlerde adjuvan tedaviye başlanma süresindeki gecikmenin hastalık nüksünü ve mortaliteyi arttığı gösterilmiştir (15,16,39).

2.10.2.4. Evre IV kolon kanseri

Kolon kanserli hastaların %20'si ilk tanıda metastatik olup, ek olarak %30 hastada da takiplerinde metastaz gelişir. Bu hastaların bir kısmı, cerrahi rezeksiyonla potansiyel olarak tedavi edilebilen sınırlı hastalığa sahiptir. İzole karaciğer metastazlarının rezeksiyonu, vakaların %35-55'inde 5 yıldan daha uzun süreli sağkalım ile sonuçlanabilir. Metastatik kolorektal karsinomlu hastaların büyük bir kısmında rezektabl hastalık yoktur. Tedavisiz izlemde ortalama sağkalım 12 aydan azdır; ancak mevcut tedavilerle medyan sağkalım 30 aya yaklaşmaktadır (26).

Metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde amaç, makul bir yaşam kalitesini mümkün olduğunca uzun süre korurken tümörün progresyonunu yavaşlatmaktır. Halihazırda, FOLFOX veya FOLFIRI rejimleri, birçok hasta için tercih edilen birinci basamak tedavi rejimidir. Oral kapesitabin, 5-florourasille benzer etkinliğe sahip olması nedeniyle, oksaliptatin ile kombinasyon halinde kullanılabilir; bununla birlikte, toksisite artışı nedeniyle irinotekan ile kullanılmamaktadır (26).

Uygun hastalarda kombinasyon kemoterapisine biyolojik bir ajan eklenmesi tedavi yanıt oranlarını ve genel sağkalımı iyileştirir. Bevacizumab, Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Bevacizumabın FOLFOX veya FOLFIRI ile kombinasyonu ortalama sağkalımı 2-5 ay uzatmaktadır. Bevacizumab hastaların %5 kadarında arteriyel tromboembolik olaylar, barsak perforasyonu ve ciddi kanama gibi yan etkilere neden olabilir (26).

Setuksimab ve panitumumab, Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR)'yi hedefleyen monoklonal antikorlardır. Bu ajanların kullanımı K-RAS ve N-RAS mutasyonu olmayan hastalarla sınırlıdır. K-RAS mutasyonu olmayan (wild tip) hastalarda FOLFOX veya FOLFIRI'ye setuksimab veya panitumumab eklenmesi sağkalımı yaklaşık 4 ay uzatır. Bu ajanlar hastaların çoğunda akneiform döküntülere neden olabilmektedir. Setuksimab %2-5 oranında şiddetli transfüzyon reaksiyonları ile ilişkilidir (26).

Kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisinde, FOLFIRI ile yeni bir anti-angiogenik ajan olan aflibercept kullanılabilmektedir. RAS mutasyonu olmayan, birinci ve ikinci basamak kemoterapi sonrası progrese hastalığın palyatif tedavisinde setuksimab ve panitumumab tek başına veya irinotekan ile kombinasyon şeklinde fayda sağlayabilmektedir. Çoklu tirozin kinaz inhibitörü olan regorafenib, standart rejimler ile progresyon sonrasında tedavi alternatifi olarak kullanılabilmektedir. Her iki ajan da genel sağkalımda sınırlı iyileşme sağlar ve anlamlı toksisite ile ilişkilidir (26).

2.10.3. Rektum Kanseri Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavi

Rektum kanseri, kolon kanseri ile kıyaslandığında, yeterli cerrahi rezeksiyon sınırlarının sağlanmasındaki zorluk nedeniyle daha düşük sağkalım oranlarına ve daha yüksek lokal nüks oranlarına sahiptir. İlk görüntüleme çalışmaları evre I olan rektum kanserinde öncelikle cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Tüm evre II ve evre III rektum kanserli hastalara pelvik nüks oranını azaltması ve hastalıksız sağkalım oranını arttırması nedeniyle kemoradyoterapi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarla, preoperatif kemoradyoterapinin daha düşük lokal nüks ve toksisite oranları ile postoperatif kemoradyoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir. Cerrahi rezeksiyon sonrası

neoadjuvan kemoradyoterapi de dahil olmak üzere yaklaşık 6 aylık perioperatif tedavi için 5-florourasil bazlı tedavi önerilmektedir. Daha iyi tolere edilebilir olması ve uzak metastazdaki potansiyel azalma nedeniyle adjuvan FOLFOX rejiminin büyük kısmı neoadjuvan tedavi olarak kemoradyoterapi öncesi verilebilir (26).

2.11. Prognoz

Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalımın en önemli belirleyicisi hastalığın başlangıç evresidir. Prognozu etkileyen diğer faktörler; tümörün histolojik farklılaşma derecesi, komşu organlara invazyon ya da perforasyon, vasküler dokulara invazyon olarak sayılabilir. Klinikopatolojik evreden bağımsız olarak preoperatif plazma karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyinin yüksek olması da olası nüks ihtimalini göstermektedir. Spesifik kromozomal anormalliklerin varlığının, özellikle tümör hücrelerindeki BRAF gen mutasyonunun, yüksek metastaz riskiyle ilişki olduğu kabul edilmektedir (27). Kolorektal kanserde prognostik faktörlerden ayrıntılı olarak aşağıda bahsedilmiştir.

2.11.1. Evre

Kolorektal kanserde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları hastalık evresi ilerledikçe belirgin olarak azalmaktadır. Aşağıdaki tabloda evrelere göre 5 yıllık ortalama sağkalım oranları verilmiştir (Tablo 2.2.) (25).

Tablo 2.2. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	5 Yıllık Sağkalım
1-2	90.6
3	72.2
4	14.7

2.11.2. Yaş ve Cinsiyet

Kolon kanseri insidansı yaş ile birlikte artış göstermekle birlikte erkeklerde daha sık görülmektedir. Kolorektal kanser prognozunun ileri yaşta ve erkek cinsiyette daha kötü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (40,41).

2.11.3. Serum CEA Düzeyi

Yapılan çalışmalarda 5 ng/ml'den yüksek serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Prognozun değerlendirilmesinde preoperatif dönemde veya nüks takibinde postoperatif dönemde kullanılması önerilmektedir (42–44).

2.11.4. Tümörün Histolojik Tipi ve Diferansiasyon Derecesi

Kolorektal kanserin prognozu, tümörün histopatolojik alt tipi ve diferansiasyon derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom gibi histopatolojik alt tipe sahip tümörler adenokarsinoma göre daha kötü prognoz göstermektedir (45,46). İyi diferansiye tümörlerin, kötü diferansiye tümörlere göre daha iyi prognoza sahip oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (47,48).

2.11.5. Perforasyon ve Obstrüksiyon

Obstrüksiyon veya perforasyon gelişen kolorektal tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları birçok çalışmada gösterilmekle birlikte bunun aksini gösteren az sayıda çalışma da bulunmaktadır. İntestinal obstrüksiyon veya perforasyon sonucu acil cerrahi yapılan kanserlerin 5 yıllık sağkalımının daha düşük olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenlerle obstrüksiyon veya perforasyon gelişmesi kolorektal kanser için prognostik bir faktör olarak görülmektedir (32,49,50).

2.11.6. Lokal Yayılım

Tümörün kolon duvarındaki derinliği prognozla ilişkilidir. Mukoza ve submukozaya sınırlı tümör genellikle iyi prognoz gösterirken, serozaya ve peritona yayılan tümör daha kötü prognozludur (51,52).

2.11.7. Lenf Nodu Tutulumu

Kolorektal kanserde en önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısıdır. Lenf nodu tutulumu, 5 yıllık sağkalım

oranında belirgin düşüşe neden olur. Evreleme, tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesinde önem arz etmektedir (53,54).

2.11.8. Lenfovasküler İnvazyon

Postoperatif patolojik değerlendirmede tümörün ven, venül veya postkapiller lenfatiklere invazyonu mutlaka incelenmelidir. Vasküler veya lenfatik invazyonu olan tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Lenfovasküler invazyonu varlığında, evre II hastalık yüksek riskli kabul edilmekte ve adjuvan tedavi verilmesi gündeme gelmektedir (55–57).

2.11.9. Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon da lenfovasküler invazyon gibi kötü prognoz göstergesi kabul edilir ve sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Evre II kolon kanserinde tümörün perinöral invazyonunun bulunması, lenfovasküler invazyonda olduğu gibi yüksek riskli hastalık olarak kabul edilmekte ve adjuvan tedavi verilmesi söz konusu olabilmektedir (56,57).

2.11.10. Tümör Çapı

Tümör boyutunun sağkalımla ilişkisi yapılan çalışmalarla net bir şekilde gösterilememiştir (42).

2.11.11. Nöroendokrin Hücre Varlığı

Tümör dokusu çevresinde fokal ya da dağınık halde nöroendokrin hücre diferansiasyonu bulunmasının kolorektal adenokarsinomlarda prognoz açısından olumsuz etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (58,59).

2.11.12. Anjiogenez

Tümör gelişimindeki en önemli basamaklardan biri neovaskülarizasyon olup, VEGF ekspresyonu sonucunda yeni damar gelişimi görülmektedir. Anjiogenezin kötü prognozla ilişkili birçok çalışmada gösterilse de bazı çalışmalarda aksi bulgular da mevcuttur (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Planı

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde takip edilen, evre 2 ve evre 3 kolorektal kanserli, cerrahi küratif rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapi olarak oksaliplatin + fluorourasil + leucovorin (FOLFOX), oksaliplatin + kapesitabin (XELOX) veya tek ajan kapesitabin almış, 15 Ekim 2020 tarihine kadar adjuvan tedavilerinin en az 3. ayı tamamlanmış olan, 18 yaşını doldurmuş, verilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edilmiştir.

İlgili hastaların verileri; patolojik tanı tarihinden itibaren ölüm tarihlerine kadar veya halen yaşayan hastalar için çalışma bitiş tarihine kadar retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.10.2020 tarih ve KAEK-830 sayılı kararı ile izin alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, tümörün TNM evrelerine tümör invazyon derinliği (T), tutulan lenf nodu sayısı (N), lenfovasküler invazyon durumu, KRAS/NRAS/BRAF mutasyon durumu, operasyon tarihi, operasyon tipi, aldığı adjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapinin başlangıç tarihi, operasyon tarihi ile adjuvan kemoterapinin başlangıç tarihi arasında geçen süre, nüks durumu, eğer nüks varsa nüks tarihi, nüks sonrasında eğer aldıysa 2. sıra kemoterapi, radyoterapi (RT) alıp almadığı, eşlik eden komorbiditeleri ve hastaların son klinik durumları retrospektif olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir.

Hastaların verilerine, hastane dosya arşivi ve hastane bilgi yönetim sistemi (Mia-Med) kullanılarak ulaşılmıştır. Hastaların tanı tarihi, patoloji rapor tarihleri olarak alınmış ve tanı anındaki yaşları kaydedilmiştir. Ölen hastaların ölüm tarihlerine ve bilgilerine Sağlık Bakanlığı'nın Ölüm Bildirim Sistemi veritabanı kullanılarak ulaşılmıştır.

Hastaların son durumları remisyonda olanlar, nüks hastalık olup yaşayanlar ve ex olanlar olarak kategorilendirilmiş ve kaydedilmiştir. Hastaların takip süreleri tanı tarihinden ölüm tarihine kadar ya da yaşayan hastalar için tanı tarihi ile çalışma bitiş tarihi arası olarak belirlenmiştir.

Progresyonsuz sağkalım süresi (PSK) tanı tarihinden ilk nüks tarihine kadar geçen süre, eğer nüks yoksa tanı tarihinden ölüm tarihine geçen süre, nüks yok ve son durum yaşıyor ise tanı tarihinden çalışma bitiş tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım süresi ise tanı tarihinden ölüm tarihine kadar ya da son durum yaşıyorsa tanı tarihinden çalışma bitiş tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Hastalar genel kabul gören zaman olarak erken adjuvan kemoterapi (<6 hafta) ve geç adjuvan kemoterapi (>6 hafta) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun yaş ortalamaları arasındaki farkın analizinde Student's t-testi kullanılmıştır.

Mortalitenin ve nüks gelişiminin öngörülmesinde hastaları adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Optimal kesim noktalarının belirlenmesi için Youden indeks hesaplanmıştır.

Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulurken, gruplar arasındaki genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarını karşılaştırmak amacıyla Log-Rank testi yapılmıştır. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve tek değişkenli analizde $p < 0,2$ çıkan çalışma parametreleri ile çok değişkenli regresyon modeli kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan 244 hastanın yaş ortalaması 58,29 yıldır ve büyük kısmı (%61,9) erkektir. Ek hastalıkların sıklık sırasıyla HT, DM ve KAH olduğu belirlenmiştir. Hastaların büyük bir bölümünün (%72,2) T evresi T3'tür. Lenf nodu tutulum sayılarına göre değerlendirildiğinde hastalarda en yüksek oranda 1-3 adet lenf nodu tutulumu gözlenmiştir. Hastaların %57,5'inde perinöral, %35,3'ünde lenfovasküler invazyon tespit edilmiştir. Adjuvan kemoterapi protokolü olarak en sık XELOX, sonrasında sırasıyla FOLFOX ve kapesitabin verildiği saptanmıştır. 78 hastaya adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Tümör yerleşim yeri sıklık sırasıyla rektum, sol kolon ve sağ kolondur. Rektum kanserli 89 hastadan 28'ine neoadjuvan kemoterapi ve 30'una neoadjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahi yöntem olarak en fazla laparatominin tercih edildiği saptanmıştır. Takiplerde 75 hastada nüks saptanmış ve 67 hastaya 2.sıra kemoterapi verilmiştir. 2.sıra kemoterapi protokolü olarak en sık FOLFİRİ-bevacizumab uygulandığı belirlenmiştir. Yirmi bir hastaya metastazektomi yapılmıştır. Takip sonunda hastaların büyük bir kısmının remisyonda (%65,6) olduğu görülmüştür. Hastaların genel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri	Tüm Hastalar (n: 244)
Yaş (yıl)	58,29±11,2
≤60	135 (55,3)
>60	109 (44,7)
Cinsiyet	
Erkek	151 (61,9)
Kadın	93 (38,1)
DM*	59 (24,2)
HT**	89 (36,5)
KAH***	40 (16,5)

DM*: Diyabetes Mellitus, **HT**:** Hipertansiyon, **KAH***:** Koroner Arter Hastalığı

Tablo 4.1 (Devam). Hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri	Tüm Hastalar (n: 244)
T evre	
T1	3 (1,2)
T2	18 (7,5)
T3	174 (72,2)
T4	46 (19,1)
Lenf nodu tutulum sayısı	
Yok	27 (11,2)
1-3 adet	112 (46,5)
4-6 adet	58 (24,1)
7 ve üzeri	44 (18,3)
Lenfovasküler invazyon	85 (35,3)
Perinöral invazyon	138 (57,5)
Adjuvan kemoterapi	
FOLFOX	95 (38,9)
XELOX	121 (49,6)
Kapesitabin	28 (11,5)
Adjuvan radyoterapi	78 (33,1)
Tümör yerleşim yeri	
Sol kolon	87 (35,7)
Sağ kolon	66 (27)
Rektum	89 (36,5)
Familyal adenomatöz polipozis	2 (0,8)
Neoadjuvan kemoterapi	28 (31,5)
Neoadjuvan radyoterapi	30 (33,7)
Operasyon tipi	
Laparotomi	183 (79,2)
Laparoskopik	44 (19)
Robotik cerrahi	4 (1,7)
2. sıra kemoterapi	67 (89,3)
2. sıra kemoterapi türü	
FOLFOX-bevacizumab	4 (6,1)
FOLFİRİ-bevacizumab	40 (60,6)
FOLFİRİ-setuksimab/panitumab	12 (18,2)
XELOX-bevacizumab	3 (4,5)
Diğer	7 (10,6)
KRAS	24 (48)
NRAS	2 (7,4)
BRAF	3 (23,1)
Metastazektomi	21 (9,1)
Nüks	75 (30,7)

Tablo 4.2. Takip süresi sonunda hastaların son durumları

Hasta özellikleri	Tüm hastalar (n:244)
Son durum	
Ex	67 (27,5)
Remisyon	160 (65,6)
Nüks	17 (7)

4.2. Sağkalım Analizleri

4.2.1. Progresyonsuz Sağkalım

Takip süresince nüks saptanan hasta sayısı yeterli olmadığı için ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 105,386 (%95 GA: 95,7-115,072) ay olarak hesaplanmıştır. 60 yaş ve altı olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ile 60 yaş üstü olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,750$). Erkek ve kadın hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,781$). DM olanlarda progresyonsuz sağkalım süresinin daha az olduğu görülürken istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,672$). HT olma durumu progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili bulunmamıştır ($p=0,305$). KAH olanlarda progresyonsuz sağkalım daha uzun olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,107$).

T1-T2 ve T3 evre hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin T4 evre hastalara göre daha yüksek olduğu görülürken istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,663$). 7 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin, 1-3 adet lenf nodu tutulumu olan hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,025$). Lenfovasküler invazyon saptanmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi, saptananlara göre daha yüksek olup anlamlı bulunmamıştır ($p=0,132$). Perinöral invazyon varlığına göre progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,447$).

Adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX ve Kapesitabin rejimi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin XELOX uygulananlara göre daha fazla olduğu görülürken anlamlı bulunmamıştır ($p=0,083$). Adjuvan radyoterapi alan ve almayan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi benzer bulunmuştur

(p=0,557). Hastalarda tümör yerleşim yerine göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,557). Rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi (p=0,642) ve radyoterapi (p=0,427) uygulanması ile progresyonsuz sağkalım süreleri ilişkili bulunmamıştır. Laparotomi yapılan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi daha yüksek olup, bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,462). Hastalara 2. sıra kemoterapi yapılmasına göre progresyonsuz sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p=0,813). FOLFOX-bevacizumab uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi istatistiksel olarak daha yüksektir (p=0,039). Gen mutasyonu bakılan hastalarda KRAS (p=0,940) ve BRAF (p=0,478) mutasyonu varlığına göre progresyonsuz sağkalım süreleri anlamlı farklılık göstermemiştir. NRAS mutasyonu olmayan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi daha yüksek bulunurken istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,190). Metastazektomi yapılan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi, yapılmayanlara göre daha yüksek olup anlamlı bulunmamıştır (p=0,165). Adjuvan kemoterapi erken dönemde başlanan hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerinin geç dönemde başlanana göre daha yüksek olduğu gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,193).

4.2.2. Genel Sağkalım

Takip süresince ex olan hasta sayısı yeterli olmadığı için ortalama genel sağkalım süresi (GSK) 108,064 (%95 GA: 98,687-117,441) ay olarak hesaplanmıştır. 60 yaş ve altında hastaların GSK süresi ile 60 yaş üstü olanların süresi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,115). Erkek hastalarda GSK süresi, kadınlar hastalara göre daha yüksek gözlenirken aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,522). DM olanlarda GSK süresinin daha az olduğu görülürken anlamlı bulunmamıştır (p=0,226). HT (p=0,389) ve KAH (p=0,372) olma durumu GSK süresi ile ilişkili bulunmamıştır.

T1-T2 ve T3 evre hastalarda GSK süresinin T4 evresine göre daha yüksek olduğu görülürken istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,241). Lenf nodu tutulumu daha fazla olan hastalarda GSK süresi daha düşük olup anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p=0,210). Hastalarda lenfovasküler invazyon (p=0,687)

ve perinöral invazyon (p=0,167) varlığına göre GSK süreleri istatistiksel olarak benzerdir.

Adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX rejimi uygulanan hastalarda GSK süresinin daha fazla olduğu görülürken anlamlı bulunmamıştır (p=0,807). Adjuvan radyoterapi alan hastalarda GSK süresi daha kısa olup anlamlı olmadığı gözlenmiştir (p=0,256). Hastalarda tümör yerleşim yerine göre GSK süreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,927). Neoadjuvan kemoterapi (p=0,407) ve radyoterapi (p=0,251) uygulanması ile GSK süreleri ilişkili bulunmamıştır. Laparotomi yapılan hastalarda GSK süresi diğer cerrahi yöntemlere daha yüksek gözlenirken, bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,451). Hastalara 2. sıra kemoterapi yapılması (p=0,821) veya yapılan kemoterapi türüne (p=0,987) göre hastaların GSK süreleri benzer bulunmuştur. Gen mutasyonu bakılan hastalarda KRAS (p=0,709) ve BRAF (p=0,853) mutasyonu varlığına göre GSK süreleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Nüks izlenen hastalarda metastazektomi yapılan hastaların GSK, yapılmayanlara göre daha yüksek olup anlamlı bulunmamıştır (p=0,132). Adjuvan kemoterapiye erken dönemde başlanan hastaların GSK sürelerinin geç dönemde başlananlara göre daha yüksek olduğu gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,094).

Hastaların genel demografik ve klinik özelliklerine göre progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri

Değişkenler	Ortalama PFS (ay) (%95 GA)	p	Ortalama OS (ay) (%95 GA)	p
Genel	105,39 (95,70-115,07)	-	108,06 (98,69-117,44)	-
Yaş (yıl)				
≤60	104,62 (92,30-116,93)	0,750	112,70 (101,11-124,29)	0,115
>60	101,01 (85,44-116,59)		NA*	
Cinsiyet				
Erkek	106,27 (94,12-118,43)	0,781	110,77 (98,85-122,70)	0,522
Kadın	101,54 (86,22-116,86)		NA	
DM				
Yok	106,43 (95,52-117,34)	0,672	111,58 (101,04-122,12)	0,226
Var	89,80 (72,70-106,89)		NA	

NA*: not available

Tablo 4.3 (Devam). Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri

Değişkenler	Ortalama PFS (ay) (%95 GA)	p	Ortalama OS (ay) (%95 GA)	p
HT				
Yok	100,24 (88,544-111,935)	0,305	103,38 (92,02-114,75)	0,389
Var	108,38 (91,752-125,01)		111,29 (95,91-126,68)	
KAH				
Yok	98,41 (87,971-108,851)	0,107	103,64 (93,76-113,52)	0,372
Var	126,07 (106,36-145,77)		NA*	
T evre				
T1-T2	106,16 (81,785-134,54)	0,663	110,51 (87,50-133,52)	0,241
T3	103,02 (91,524-114,52)		109,203 (98,25-120,16)	
T4	85,40 (68,65-102,15)		NA	
Lenf nodu tutulum sayısı				
Yok	54,43 (47,33-61,52)	0,025	55,14 (47,18-63,11)	0,210
1-3 adet	110,80 (97,77-123,83)		112,76 (100,21-125,31)	
4-6 adet	96,69 (77,28-116,11)		102,32 (84,44-120,21)	
7 ve üzeri	69,15 (52,75-85,55)		79,13 (64,40-93,86)	
Lenfovasküler invazyon				
Yok	109,36 (97,64-121,09)	0,132	NA	0,687
Var	85,25 (71,11-99,39)		93,62 (80,27-106,96)	
Perinöral invazyon				
Yok	95,18 (82,60-107,75)	0,447	103,60 (92,18-115,01)	0,167
Var	102,98 (89,95-116,00)		NA	
Adjuvan Kemoterapi				
FOLFOX	101,48 (87,64-115,32)	0,083	109,83 (97,87-121,79)	0,807
XELOX	66,29 (58,54-74,04)		72,19 (64,94-79,43)	
Kapesitabin	96,26 (86,19-106,34)		NA	
Adjuvan Radyoterapi				
Yok	108,65 (96,49-120,80)	0,557	111,42 (98,76-124,09)	0,256
Var	97,30 (81,92-112,68)		99,94 (85,92-113,96)	
Tümör yerleşim yeri				
Sol kolon	110,46 (94,64-126,27)	0,557	NA	0,927
Sağ kolon	88,52 (72,72-104,32)		98,77 (83,76-113,78)	
Rektum	101,40 (85,99-116,81)		107,03 (92,28-121,78)	
Neoadjuvan Kemoterapi				
Yok	99,29 (81,78-116,81)	0,642	104,93 (88,74-121,12)	0,407
Var	104,76 (81,71-127,81)		106,02 (74,63-137,40)	

NA*: not available

Tablo 4.3 (Devam). Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri

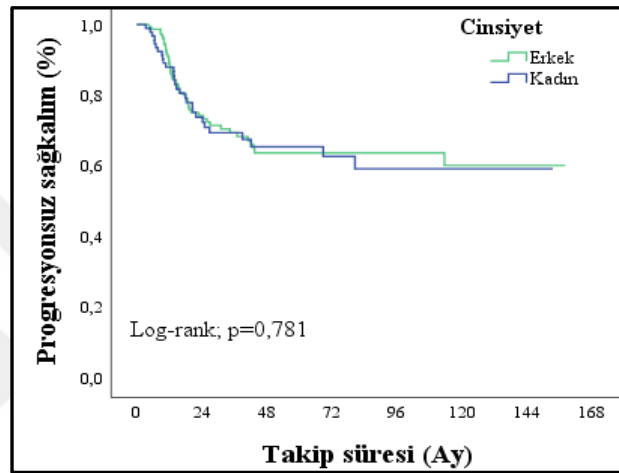
Değişkenler	Ortalama PFS (ay) (%95 GA)	p	Ortalama OS (ay) (%95 GA)	p
Neoadjuvan Radyoterapi				
Yok	97,66 (79,81-115,50)	0,427	103,47 (86,99-119,95)	0,251
Var	107,58 (86,20-128,96)		NA*	
Operasyon tipi				
Laparotomi	107,45 (96,76-118,14)	0,462	108,41 (98,18-118,64)	0,451
Laparoskopik	47,38 (36,31-58,44)		57,50 (47,30-67,69)	
Robotik cerrahi	46,02 (18,69-73,35)		51,87 (38,83-64,90)	
2. sıra kemoterapi				
Yok	24,00 (0,00-49,07)	0,813	58,03 (20,26-95,81)	0,821
Var	19,52 (16,12-22,93)		53,63 (44,28-62,99)	
2. sıra kemoterapi türü				
FOLFOX-bevacizumab	28,99 (1,51-56,47)	0,039	47,80 (21,73-73,87)	0,987
FOLFİRİ-bevacizumab	18,46 (15,18-21,74)		52,71 (40,72-64,70)	
FOLFİRİ-setuksimab/panitumab	13,90 (8,77-19,04)		47,31 (35,37-59,25)	
XELOX-bevacizumab	15,63 (6,96-24,30)		43,02 (22,46-63,58)	
Diğer	32,87 (15,16-50,57)		60,07 (35,88-84,26)	
KRAS				
Yok	23,33 (13,76-32,91)	0,940	59,34 (46,30-72,38)	0,709
Var	21,19 (14,75-27,63)		54,36 (39,18-69,53)	
NRAS				
Yok	22,92 (15,32-30,52)	0,190	-	-
Var	12,60 (7,05-18,15)		-	
BRAF				
Yok	18,55 (11,25-25,85)	0,478	47,59 (28,20-67,00)	0,853
Var	12,74 (3,74-21,74)		42,01 (20,09-63,93)	
Metastazektomi				
Yok	18,14 (13,72-22,55)	0,165	47,63 (38,92-56,35)	0,132
Var	23,34 (16,88-29,80)		64,97 (48,43-81,50)	
Adjuvan kemoterapi başlama zamanı				
Erken (<6 hafta)	109,28 (98,06-120,51)	0,193	112,89 (102,13-123,65)	0,094
Geç (>6 hafta)	81,98 (66,17-97,80)		85,82 (71,34-100,29)	

NA*: not available

4.2.3. Alt Gruplara Göre Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Oranları

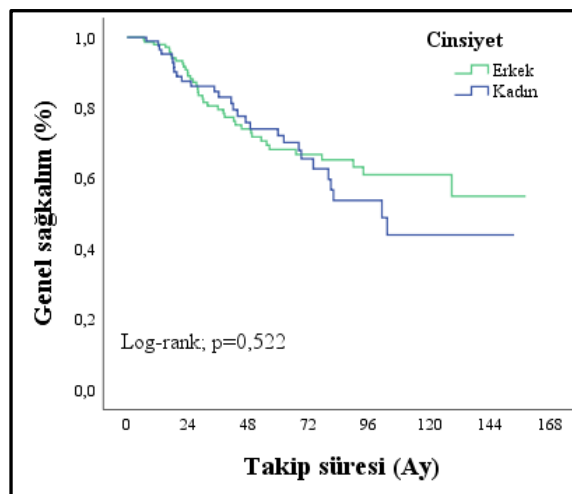
4.2.3.1. Cinsiyet

Erkek hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %88,8, %69,4 ve %63,7 olarak belirlenmiştir. Kadın hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %87,9, 3 yıllık %69,4 ve 5 yıllık %65,4 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre hastaların progresyonsuz sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log-rank; $p=0,781$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım

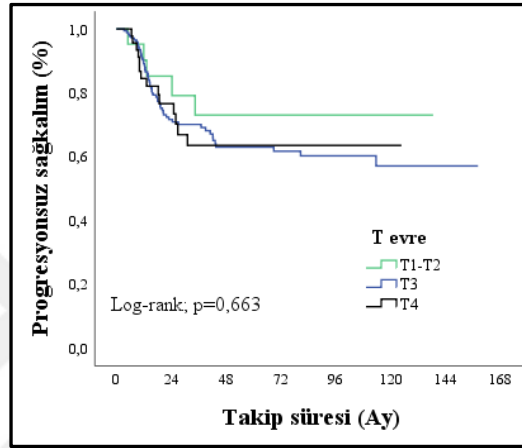
Erkek hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %98, %79,5 ve %68,2'dir. Kadın hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %98,9, 3 yıllık %84,6 ve 5 yıllık %72,1 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyete göre hastaların genel sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log-rank; $p=0,522$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Cinsiyete göre genel sağkalım

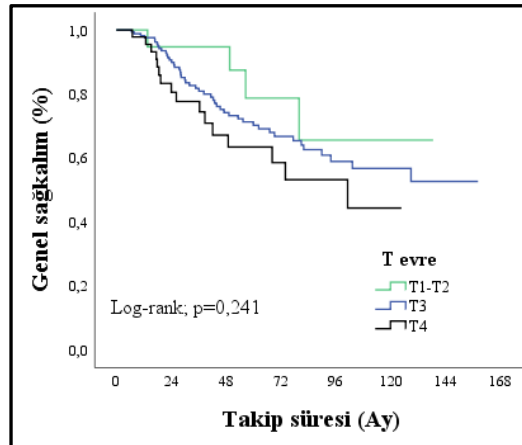
4.2.3.2. T evresi

T1-T2 evre hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %90,2, 3 ve 5 yıllık %73 olarak tespit edilmiştir. T3 evre hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %89,1, %70,1 ve %63'tür. T4 evre hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %84,5, 3 ve 5 yıllık %63,5 olarak belirlenmiştir. Hastaların T evrelerine göre progresyonsuz sağkalım oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Log-rank; $p=0,663$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. T evresine göre progresyonsuz sağkalım

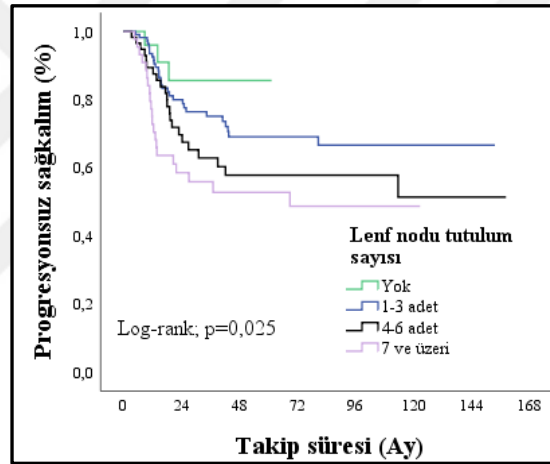
T1-T2 evre hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %100, 3 yıllık %94,7 ve 5 yıllık %78,7 olarak bulunmuştur. T3 evre hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %98,2, %80,9 ve %70,2'dir. T4 evre hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %97,8, 3 yıllık %77,7 ve 5 yıllık %63,4 olarak belirlenmiştir. Hastaların T evrelerine göre genel sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log-rank; $p=0,241$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. T evresine göre genel sağkalım

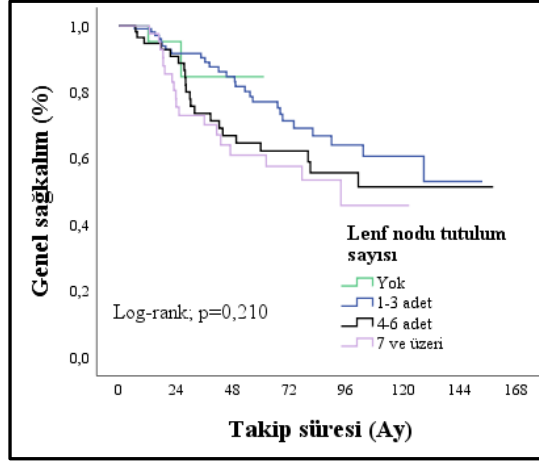
4.2.3.3. Lenf nodu tutulum sayısı

Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %96, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %85,6'dır. 1-3 adet lenf nodu tutulumu olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %92,5, 3 yıllık %75,1 ve 5 yıllık %69,1 olarak bulunmuştur. 4-6 adet lenf nodu tutulumu olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %89,4, %62,9 ve %57,8'dir. 7 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %72,7, 3 yıllık %55,9 ve 5 yıllık %52,8 olarak belirlenmiştir. Hastaların lenf nodu tutulum sayısı arttıkça progresyonsuz sağkalım oranlarının istatistiksel olarak azaldığı saptanmıştır (Log-rank; $p=0,025$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Lenf nodu tutulum sayısına göre progresyonsuz sağkalım

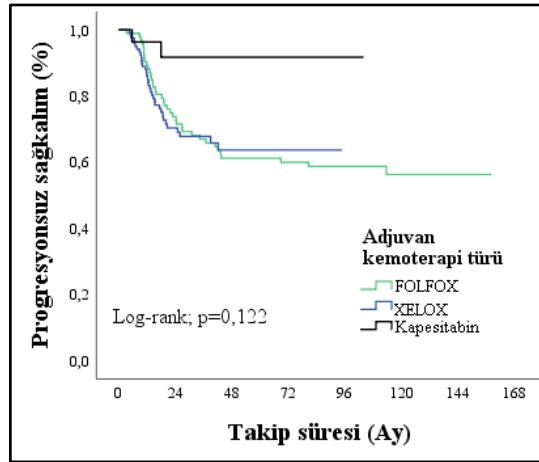
Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 1 yıllık genel sağkalım oranı %100, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %84,7'dir. 1-3 adet lenf nodu tutulumu olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %99,1, 3 yıllık %90,4 ve 5 yıllık %77,1 olarak bulunmuştur. 4-6 adet lenf nodu tutulumu olan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %94,7, %73,6 ve %62,3'tür. 7 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %100, 3 yıllık %70,2 ve 5 yıllık %61 olarak belirlenmiştir. Hastaların lenf nodu tutulum sayısına göre genel sağkalım oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Log-rank; $p=0,210$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Lenf nodu tutulum sayısına göre genel sağkalım

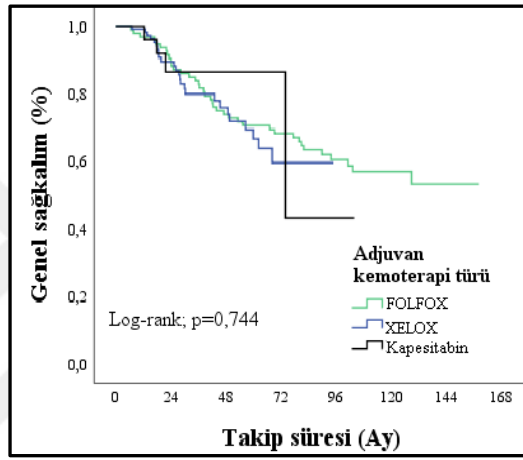
4.2.3.4. Adjuvan kemoterapi türü

Hastaların aldıkları adjuvan kemoterapi türüne göre progresyonsuz sağkalım oranları incelendiğinde, FOLFOX alan hastalarda 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %89,2, 3 yıllık %66,9 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %61,2 olarak bulunmuştur. XELOX alan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %86,1, 3 yıllık %67,8 ve 5 yıllık %63,7 olarak belirlenmiştir. Kapesitabin alan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %96,3, %91,7 ve %91,7'dir. Adjuvan kemoterapi Kapesitabin olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Log-rank; p=0,122) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Adjuvan kemoterapi türüne göre progresyonsuz sağkalım

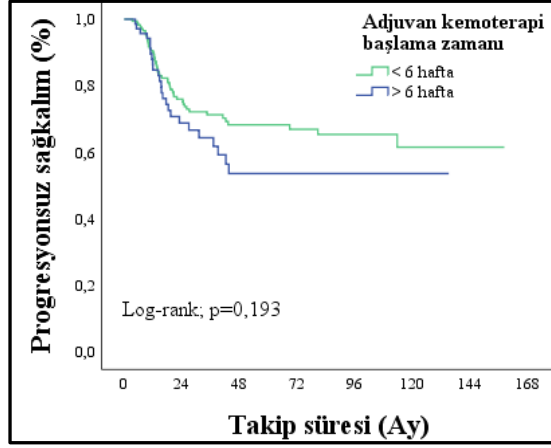
Hastaların aldıkları adjuvan kemoterapi türüne göre genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde, FOLFOX kullanan hastalarda 1 yıllık genel sağkalım oranı %96,8, 3 yıllık %82,7 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %70,6 olarak bulunmuştur.XELOX kullanan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %99,2, 3 yıllık %79,9 ve 5 yıllık %66,7 olarak hesaplanmıştır. Kapesitabin kullanan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %100, %86,4 ve %86,4'tür. Hastalarda kullanılan adjuvan kemoterapi türüne göre genel sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Log-rank; $p=0,744$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Adjuvan kemoterapi türüne göre genel sağkalım

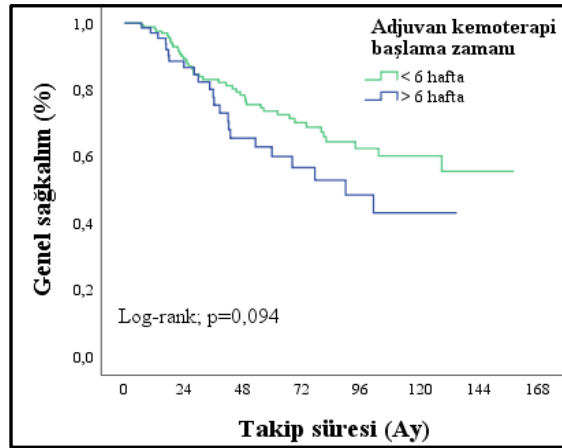
4.2.3.5. Adjuvan kemoterapi başlama zamanı

Adjuvan tedavisi postoperatif 6 haftadan önce başlanan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %89,9, %71,2 ve %68,2 olarak belirlenmiştir. Tedavi başlama zamanı 6 hafta sonra olan hastaların 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %84,7, 3 yıllık %64,3 ve 5 yıllık %53,5 olarak bulunmuştur. Adjuvan tedavi başlama zamanı 6 haftadan az olan hastaların progresyonsuz sağkalım oranları 6 hafta sonra başlanana göre daha yüksek gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log-rank; $p=0,193$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre progresyonsuz sağkalım

Postoperatif 6 haftadan önce adjuvan tedavi başlanan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %98,8, %83,1 ve %73,6'dır. 6 hafta sonrasında tedavi başlanan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %97, 3 yıllık %77,8 ve 5 yıllık %60 olarak hesaplanmıştır. Adjuvan tedavi başlama zamanı 6 haftadan az olan hastaların genel sağkalım oranları 6 hafta sonra başlanana göre daha yüksek olup anlamlı bulunmamıştır (Log-rank; p=0,094) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre genel sağkalım

4.3. Progresyonsuz ve Genel Sağkalım ile İlişkili Faktörler

Hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.4'te sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler

sonucunda lenf nodu tutulum sayısı ve adjuvan kemoterapi türü progresyonsuz sağkalım için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, lenf nodu tutulum sayısının progresyonsuz sağkalımı bağımsız olarak etkilediği saptanmıştır (HR:1,365; %95 CI: 1,041-1,789; $p=0,024$).

Tablo 4.4. Hastalarda progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,008 (0,988-1,029)	0,429		
Cinsiyet				
Erkek	Referans	-		
Kadın	1,068 (0,671-1,7)	0,782		
DM*	1,121 (0,66-1,906)	0,672		
HT**	0,776 (0,478-1,262)	0,307		
KAH***	0,552 (0,265-1,15)	0,112	0,586 (0,279-1,23)	0,157
T evre	1,114 (0,735-1,689)	0,609		
Lenf nodu tutulum sayısı	1,469 (1,145-1,886)	0,002	1,365 (1,041-1,789)	0,024
Lenfovasküler invazyon	1,424 (0,896-2,261)	0,135	1,294 (0,811-2,065)	0,279
Perinöral invazyon	1,196 (0,754-1,899)	0,447		
Adjuvan Kemoterapi				
FOLFOX	4,313 (1,036-17,955)	0,045	2,662 (0,614-11,543)	0,191
XELOX	4,341 (1,043-18,06)	0,044	2,9 (0,677-12,432)	0,152
Kapesitabin	Referans	-	Referans	-
Adjuvan Radyoterapi	1,149 (0,722-1,83)	0,558		
Tümör yerleşim yeri				
Sol kolon	Referans	-		
Sağ kolon	1,374 (0,77-2,451)	0,282		
Rektum	1,15 (0,666-1,984)	0,616		
Neoadjuvan Kemoterapi	0,805 (0,323-2,007)	0,642		
Neoadjuvan Radyoterapi	0,692 (0,278-1,723)	0,429		
Operasyon tipi				
Laparotomi	Referans	-		
Laparoskopik	1,488 (0,79-2,802)	0,218		
Robotik cerrahi	0,974 (0,135-7,043)	0,979		
2. sıra kemoterapi	0,907 (0,406-2,03)	0,813		
Adjuvan kemoterapi başlama zamanı				
Erken (<6 hafta)	Referans	-	Referans	-
Geç (>6 hafta)	1,374 (0,85-2,223)	0,195	1,377 (0,847-2,238)	0,197

DM*: Diyabetes Mellitus, **HT****: Hipertansiyon, **KAH*****: Koroner Arter Hastalığı
Tek değişkenli analizlerde $p < 0,2$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

Hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.5'te sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş ve lenf nodu tutulum sayısı genel sağkalım için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, artan yaş (HR:1,03; %95 CI: 1,007-1,054; $p=0,011$) ve artan lenf nodu tutulum sayısının (HR:1,343; %95 CI: 1,018-1,771; $p=0,037$) genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Adjuvan kemoterapiye geç başlanmasının genel sağkalımı negatif yönde etkilediği görülürken anlamlı bulunmamıştır (HR:1,091; %95 CI: 0,865-2,412; $p=0,160$).

Tablo 4.5. Hastalarda genel sağkalım ile ilişkili faktörler

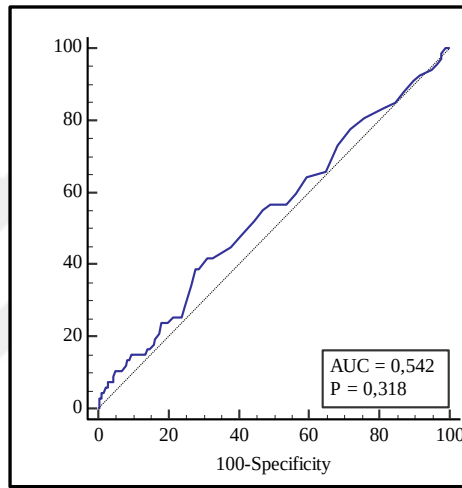
Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,03 (1,007-1,054)	0,011	1,027 (1,004-1,051)	0,019
Cinsiyet				
Erkek	Referans	-		
Kadın	1,172 (0,721-1,906)	0,522		
DM*	1,388 (0,815-2,367)	0,228		
HT**	0,799 (0,48-1,332)	0,390		
KAH***	0,727 (0,36-1,468)	0,374		
T evre	1,414 (0,901-2,22)	0,132	1,263 (0,784-2,035)	0,337
Lenf nodu tutulum sayısı	1,343 (1,018-1,771)	0,037	1,366 (1,027-1,818)	0,032
Lenfovasküler invazyon	1,11 (0,669-1,84)	0,687		
Perinöral invazyon	1,42 (0,861-2,341)	0,169	1,265 (0,761-2,103)	0,365
Adjuvan Kemoterapi				
FOLFOX	Referans	-		
XELOX	1,184 (0,693-2,022)	0,537		
Kapesitabin	0,966 (0,338-2,762)	0,949		
Adjuvan Radyoterapi	1,323 (0,815-2,148)	0,257		
Tümör yerleşim yeri				
Sol kolon	Referans	-		
Sağ kolon	0,913 (0,491-1,695)	0,772		
Rektum	0,904 (0,522-1,568)	0,720		
Neoadjuvan Kemoterapi	0,599 (0,176-2,037)	0,412		
Neoadjuvan Radyoterapi	0,496 (0,146-1,68)	0,260		
Operasyon tipi				
Laparotomi	Referans	-		
Laparoskopik	1,329 (0,562-3,145)	0,518		
Robotik cerrahi	2,213 (0,536-9,14)	0,272		
2. sıra kemoterapi	1,125 (0,404-3,137)	0,821		
Adjuvan kemoterapi başlama zamanı				
Erken (<6 hafta)	Referans	-	Referans	-
Geç (>6 hafta)	1,534 (0,926-2,543)	0,097	1,444 (0,865-2,412)	0,160

DM*: Diyabetes Mellitus, **HT****: Hipertansiyon, **KAH*****: Koroner Arter Hastalığı

Tek değişkenli analizlerde $p < 0,2$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

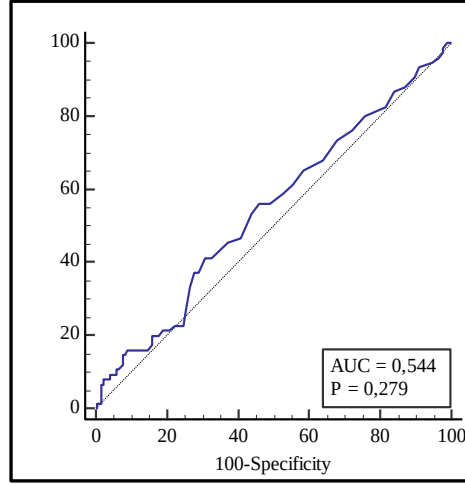
4.4. Adjuvan Tedavi Başlama Süresi ve Sağkalım

Hastalarda mortalitenin tahmininde adjuvan kemoterapi başlama zamanının ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve Şekil 4.11’de verilmiştir. Adjuvan kemoterapi başlama zamanı mortaliteyi belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlenmemiştir (AUC=0,542 [%95 GA: 0,477-0,606]; p=0,318). Postoperatif adjuvan kemoterapi başlama zamanı için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >41 gün olarak hesaplanmıştır (Duyarlılık: %38,81 ve Seçicilik: %72,32).



Şekil 4.11. Mortaliteyi belirlemede adjuvan kemoterapi başlama zamanı için ROC eğrisi

Hastalarda nüks gelişiminin tahmininde adjuvan kemoterapi başlama zamanının ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve Şekil 4.12’de verilmiştir. Adjuvan kemoterapi başlama zamanı nüks gelişimini belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlenmemiştir (AUC=0,544 [%95 GA: 0,479-0,608]; p=0,279). Postoperatif adjuvan kemoterapi başlama zamanı için Youden indeks ile belirlenen >39 gün cut-off değeri için duyarlılık %41,33 ve seçicilik %69,23 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.12. Nüks gelişimini belirlemede adjuvan kemoterapi başlama zamanı için ROC eğrisi

Hastalar adjuvan kemoterapi başlama zamanı erken tedavi (<6 hafta) ve geç tedavi (>6 hafta) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Erken dönemde tedaviye başlanan hasta sayısı 174 ve geç dönemde başlanan ise 70'tir. İki grubun yaş ortalamaları ($p=0,161$), cinsiyet dağılımları ($p=0,701$), DM ($p=0,333$) ve HT ($p=0,104$) görülme oranları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. Erken dönemde tedaviye başlanan hastalarda KAH görülme oranı (%19,5) geç dönemde başlananlara göre (%8,7) daha yüksek belirlenmiştir ($p=0,040$). Grupların T evre ($p=0,710$), lenf nodu tutulum sayısı ($p=0,567$), lenfovasküler invazyon ($p=0,843$), perinöral invazyon ($p=0,629$), adjuvan kemoterapi türü ($p=0,911$), adjuvan radyoterapi alma ($p=0,440$) ve tümör yerleşim yeri ($p=0,786$) dağılımları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Erken tedavi grubunda neoadjuvan kemoterapi alma oranı (%37,1) geç tedavi grubuna göre (%18,5) daha yüksek olup anlamlı bulunmamıştır ($p=0,083$). Benzer şekilde, erken tedavi grubunda neoadjuvan radyoterapi alma oranı (%40,3) geç tedavi grubuna göre (%18,5) istatistiksel olarak daha yüksektir ($p=0,045$). Erken ve geç tedavi gruplarının operasyon tipi ($p=0,106$), 2.sıra kemoterapi alma ($p=0,429$) ve 2.sıra kemoterapi türü ($p=0,543$) dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. Erken tedavi grubunda mutasyon bakılan hastaların %54,3'ünde KRAS mutasyonu bulunurken erken tedavi grubundaki hastaların %33,3'ünde mutasyon görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,174$). İki grupta mutasyon bakılan hastalarda NRAS mutasyonu görülme oranları açısından anlamlı fark tespit

edilmemiştir (p=0,999). Erken tedavi grubunda mutasyon bakılan hastaların %42,9’unda BRAF mutasyonu belirlenirken, geç tedavi grubundaki hastalarda BRAF mutasyonu gözlenmemiştir. İki grubun BRAF mutasyonu görülme oranları açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p=0,192). Bunun yanı sıra, hastaların metastazektomi yapılma (p=0,974), nüks gelişme (p=0,285) ve ex oranları (p=0,470) bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hastaların genel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler ve erken ve geç tedavi gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların genel özelliklerinin erken ve geç tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Erken tedavi (n:174)	Geç tedavi (n:70)	p
Yaş (yıl)	57,65±11,19	59,87±11,14	0,161
≤60	102 (58,6)	33 (47,1)	0,103
>60	72 (41,4)	37 (52,9)	
Cinsiyet			
Erkek	109 (62,6)	42 (60)	0,701
Kadın	65 (37,4)	28 (40)	
DM*	45 (25,9)	14 (20)	0,333
HT**	69 (39,7)	20 (28,6)	0,104
KAH***	34 (19,5)	6 (8,7)	0,040
T evre			
T1	2 (1,2)	1 (1,4)	0,710
T2	14 (8,2)	4 (5,7)	
T3	120 (70,2)	54 (77,1)	
T4	35 (20,5)	11 (15,7)	
Lenf nodu tutulum sayısı			
Yok	18 (10,5)	9 (12,9)	0,567
1-3 adet	81 (47,4)	31 (44,3)	
4-6 adet	38 (22,2)	20 (28,6)	
7 ve üzeri	34 (19,9)	10 (14,3)	
Lenfovasküler invazyon	60 (34,9)	25 (36,2)	0,843
Perinöral invazyon	100 (58,5)	38 (55,1)	0,629
Adjuvan Kemoterapi			
FOLFOX	68 (39,1)	27 (38,6)	0,911
XELOX	87 (50)	34 (48,6)	
Kapesitabin	19 (10,9)	9 (12,9)	
Adjuvan Radyoterapi	53 (31,5)	25 (36,8)	0,440

DM*: Diyabetes Mellitus, **HT****: Hipertansiyon, **KAH*****: Koroner Arter Hastalığı

Tablo 4.6 (Devam). Hastaların genel özelliklerinin erken ve geç tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Erken tedavi (n:174)	Geç tedavi (n:70)	p
Tümör yerleşim yeri			
Sol kolon	64 (36,8)	23 (32,9)	0,786
Sağ kolon	47 (27)	19 (27,1)	
Rektum	62 (35,6)	27 (38,6)	
Diğer*	1 (0,6)	1 (1,4)	
Neoadjuvan Kemoterapi	23 (37,1)	5 (18,5)	0,083
Neoadjuvan Radyoterapi	25 (40,3)	5 (18,5)	0,045
Operasyon tipi			
Laparotomi	125 (76,7)	58 (85,3)	0,106
Laparoskopik	36 (22,1)	8 (11,8)	
Robotik cerrahi	2 (1,2)	2 (2,9)	
2. sıra kemoterapi	46 (92)	21 (84)	0,429
2. sıra kemoterapi türü			
FOLFOX-bevacizumab	4 (8,9)	0 (0)	0,543
FOLFİRİ-bevacizumab	26 (57,8)	14 (66,7)	
FOLFİRİ-setuksimab/panitumab	7 (15,6)	5 (23,8)	
XELOX-bevacizumab	3 (6,7)	0 (0)	
Diğer	5 (11,1)	2 (9,5)	
KRAS	19 (54,3)	5 (33,3)	0,174
NRAS	1 (6,3)	1 (9,1)	0,999
BRAF	3 (42,9)	0 (0)	0,192
Metastazektomi	15 (9,1)	6 (9,2)	0,974
Nüks	50 (28,7)	25 (35,7)	0,285
Son durum			
Ex	44 (25,3)	23 (32,9)	0,470
Remisyon	118 (67,8)	42 (60)	
Nüks	12 (6,9)	5 (7,1)	

***Diğer:** FAP. Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki Tablo 4.7'de ve Şekil 4.13'te incelenmiştir. Buna göre, erkek hastalarda adjuvan kemoterapinin geç dönemde başlanmasının progresyonsuz sağkalımı negatif yönde etkilediği belirlenirken istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (HR:1,751; %95 CI: 0,962-3,189; p=0,067). Diğer alt gruplarda adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile progresyonsuz sağkalım ilişkili bulunmamıştır (p>0,05).

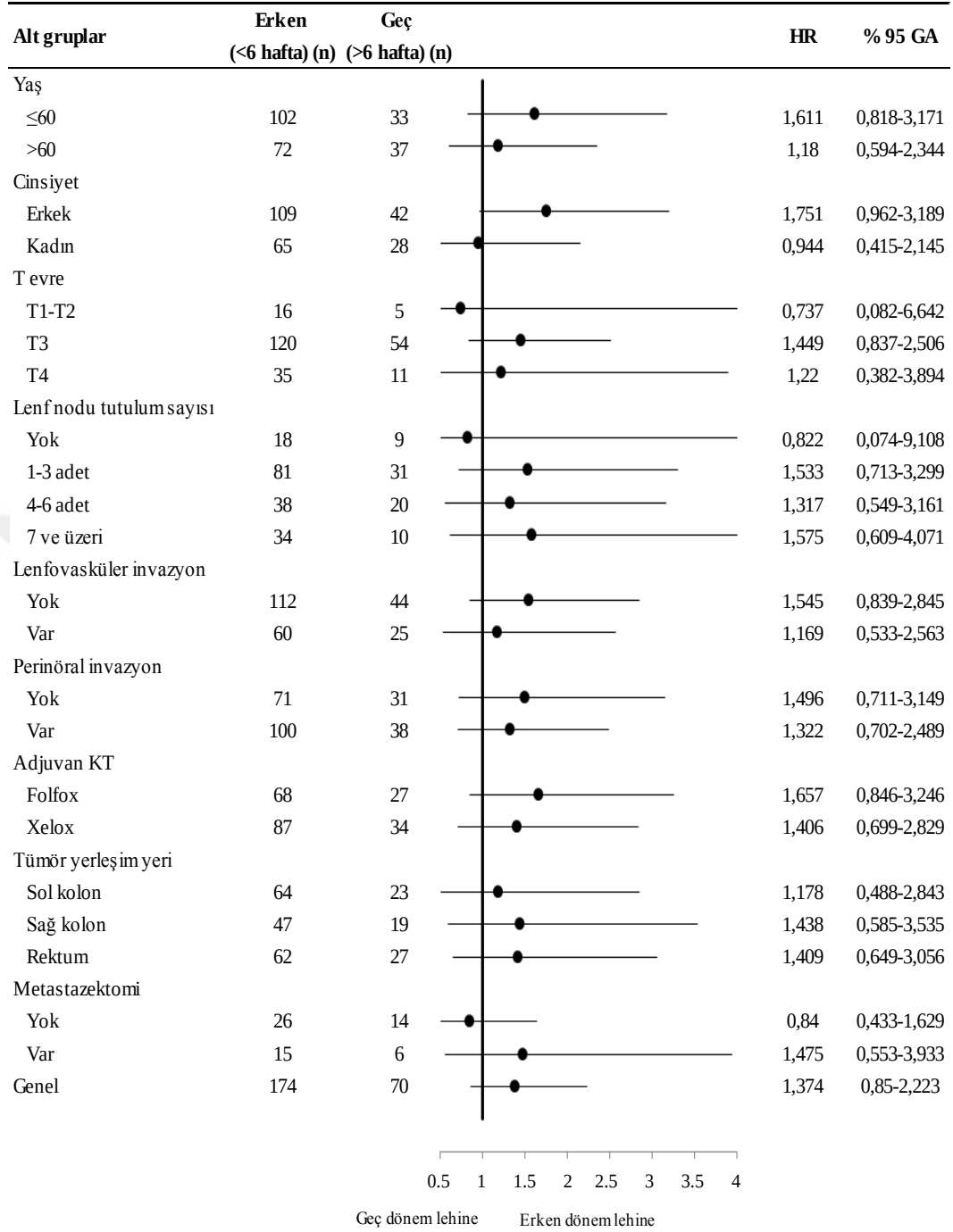
Tablo 4.7. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Alt gruplar	Erken (<6 hafta) (n)	Geç (>6 hafta) (n)	HR	%95 GA	p
Yaş					
≤60	102	33	1,611	0,818-3,171	0,168
>60	72	37	1,18	0,594-2,344	0,636
Cinsiyet					
Erkek	109	42	1,751	0,962-3,189	0,067
Kadın	65	28	0,944	0,415-2,145	0,890
DM*					
Yok	129	56	1,307	0,753-2,269	0,341
Var	45	14	1,615	0,605-4,312	0,339
HT**					
Yok	105	50	1,519	0,865-2,666	0,146
Var	69	20	0,983	0,366-2,64	0,973
KAH***					
Yok	140	63	1,336	0,806-2,214	0,261
Var	34	6	1,692	0,341-8,397	0,520
T evre					
T1-T2	16	5	0,737	0,082-6,642	0,786
T3	120	54	1,449	0,837-2,506	0,185
T4	35	11	1,22	0,382-3,894	0,737
Lenf nodu tutulum sayısı					
Yok	18	9	0,822	0,074-9,108	0,873
1-3 adet	81	31	1,533	0,713-3,299	0,274
4-6 adet	38	20	1,317	0,549-3,161	0,538
7 ve üzeri	34	10	1,575	0,609-4,071	0,349
Lenfovasküler invazyon					
Yok	112	44	1,545	0,839-2,845	0,163
Var	60	25	1,169	0,533-2,563	0,696
Perinöral invazyon					
Yok	71	31	1,496	0,711-3,149	0,288
Var	100	38	1,322	0,702-2,489	0,388
Adjuvan Kemoterapi					
FOLFOX	68	27	1,657	0,846-3,246	0,141
XELOX	87	34	1,406	0,699-2,829	0,339
Kapesitabin	19	9	-	-	-
Adjuvan Radyoterapi					
Yok	115	43	-	-	-
Var	53	25	1,289	0,683-2,431	0,433

DM*: Diyabetes Mellitus, **HT****: Hipertansiyon, **KAH*****: Koroner Arter Hastalığı

Tablo 4.7 (Devam). Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Alt gruplar	Erken (<6 hafta) (n)	Geç (>6 hafta) (n)	HR	%95 GA	p
Tümör yerleşim yeri					
Sol kolon	64	23	1,178	0,488-2,843	0,715
Sağ kolon	47	19	1,438	0,585-3,535	0,429
Rektum	62	27	1,409	0,649-3,056	0,386
Neoadjuvan Kemoterapi					
Yok	39	22	1,634	0,695-3,841	0,260
Var	23	5	0,619	0,072-5,311	0,661
Neoadjuvan Radyoterapi					
Yok	37	22	1,544	0,657-3,63	0,320
Var	25	5	0,704	0,082-6,041	0,749
Operasyon tipi					
Laparotomi	125	58	1,213	0,699-2,105	0,492
Laparoskopik	36	8	1,354	0,365-5,028	0,651
Robotik cerrahi	2	2	-	-	-
2. sıra kemoterapi					
Yok	4	4	1,456	0,32-6,62	0,627
Var	46	21	0,907	0,538-1,528	0,713
2. sıra kemoterapi türü					
FOLFOX-bevacizumab	4	0	-	-	-
FOLFİRİ-bevacizumab	26	14	0,901	0,467-1,738	0,755
FOLFİRİ-setuksimab/panitumab	7	5	0,994	0,286-3,45	0,992
XELOX-bevacizumab	3	0	-	-	-
Diğer	5	2	0,597	0,104-3,442	0,564
KRAS					
Yok	16	10	0,568	0,241-1,341	0,197
Var	19	5	1,032	0,378-2,822	0,950
NRAS					
Yok	15	10	0,744	0,315-1,758	0,501
Var	1	1	-	-	-
BRAF					
Yok	4	6	0,385	0,084-1,775	0,221
Var	3	0	-	-	-
Metastazektomi					
Yok	26	14	0,840	0,433-1,629	0,606
Var	15	6	1,475	0,553-3,933	0,438
Genel	174	70	1,374	0,85-2,223	0,195



Şekil 4.13. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre progresyonsuz sağkalım

Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile genel sağkalım arasındaki ilişki Tablo 4.8’de ve Şekil 4.14’te değerlendirilmiştir. Buna göre, HT olan hastalarda adjuvan kemoterapinin geç dönemde başlanmasının mortalite riskini arttırdığı belirlenirken istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (HR:2,175; %95 CI: 0,876-5,399; p=0,094). 1-3 adet lenf nodu

tutulumu olan hastalarda geç dönemde adjuvan kemoterapi başlanmasının genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği, fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür (HR:1,982; %95 CI: 0,897-4,379; p=0,091). Adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX rejimi uygulanan hastalarda geç dönemde adjuvan kemoterapi başlanması ile genel sağkalımın negatif yönde ilişkili olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (HR:1,906; %95 CI: 0,983-3,693; p=0,056). Neoadjuvan kemoterapi (HR:2,249; %95 CI: 0,952-5,311; p=0,065) ve radyoterapi (HR:2,124; %95 CI: 0,899-5,019; p=0,086) uygulanmayan hastalarda geç dönemde adjuvan kemoterapi başlanmasının genel sağkalımı olumsuz olarak etkilediği görülürken anlamlı bulunmamıştır.

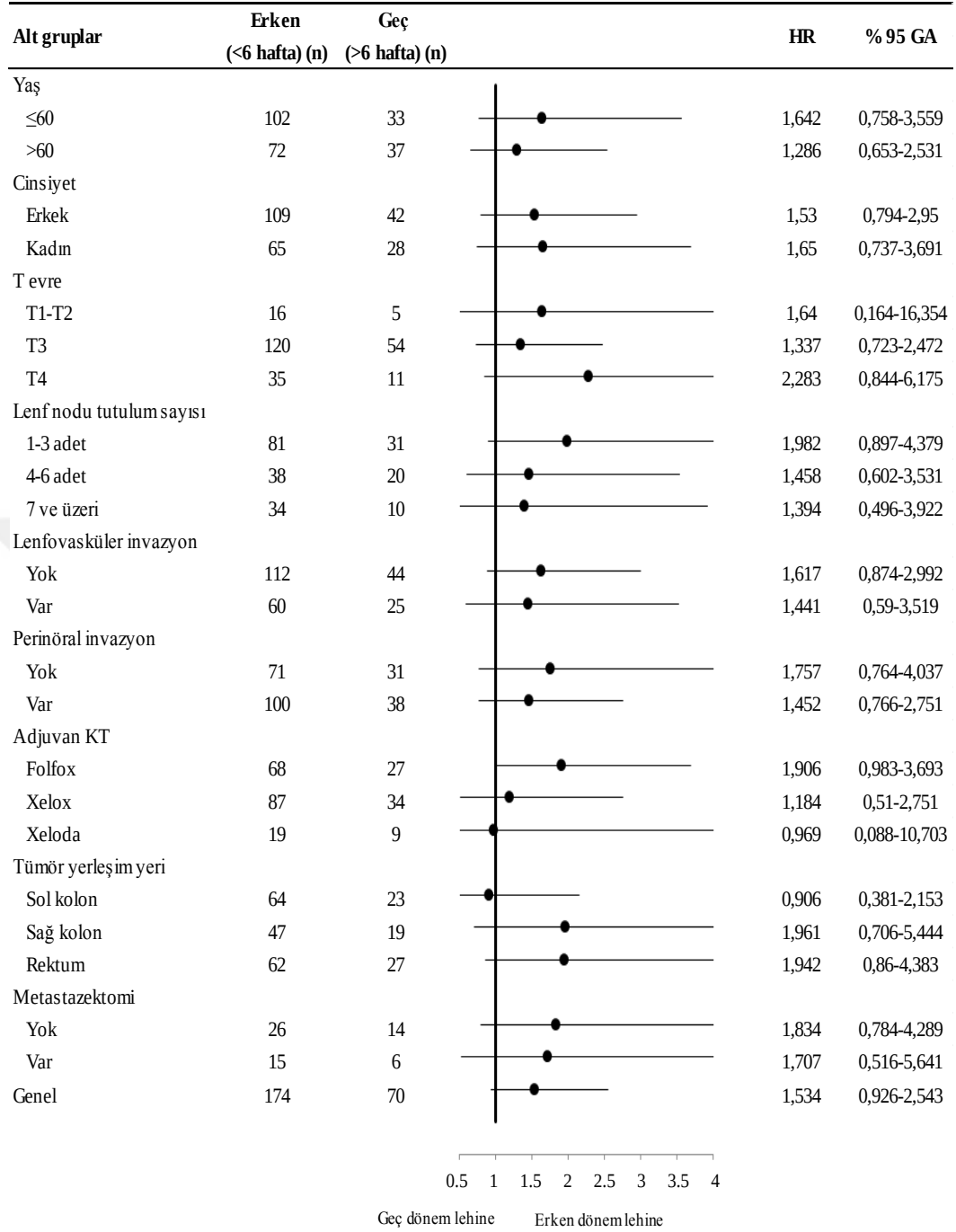
Tablo 4.8. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Alt gruplar	Erken (<6 hafta) (n)	Geç (>6 hafta) (n)	HR	%95 GA	P
Yaş					
≤60	102	33	1,642	0,758-3,559	0,209
>60	72	37	1,286	0,653-2,531	0,467
Cinsiyet					
Erkek	109	42	1,53	0,794-2,95	0,204
Kadın	65	28	1,65	0,737-3,691	0,223
DM*					
Yok	129	56	1,424	0,78-2,599	0,250
Var	45	14	1,731	0,676-4,428	0,252
HT**					
Yok	105	50	1,289	0,7-2,373	0,416
Var	69	20	2,175	0,876-5,399	0,094
KAH***					
Yok	140	63	1,453	0,844-2,5	0,177
Var	34	6	2,264	0,565-9,071	0,249
T evre					
T1-T2	16	5	1,64	0,164-16,354	0,674
T3	120	54	1,337	0,723-2,472	0,355
T4	35	11	2,283	0,844-6,175	0,104
Lenf nodu tutulum sayısı					
Yok	18	9	-	-	-
1-3 adet	81	31	1,982	0,897-4,379	0,091
4-6 adet	38	20	1,458	0,602-3,531	0,403
7 ve üzeri	34	10	1,394	0,496-3,922	0,529
Lenfovasküler invazyon					
Yok	112	44	1,617	0,874-2,992	0,126
Var	60	25	1,441	0,59-3,519	0,423

DM*: Diyabetes Mellitus, **HT**:** Hipertansiyon, **KAH***:** Koroner Arter Hastalığı

Tablo 4.8 (Devam). Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile genel sağkalım arasındaki ilişki

Alt gruplar	Erken (<6 hafta) (n)	Geç (>6 hafta) (n)	HR	%95 GA	P
Perinöral invazyon					
Yok	71	31	1,757	0,764-4,037	0,184
Var	100	38	1,452	0,766-2,751	0,253
Adjuvan Kemoterapi					
FOLFOX	68	27	1,906	0,983-3,693	0,056
XELOX	87	34	1,184	0,51-2,751	0,695
Kapesitabin	19	9	0,969	0,088-10,703	0,980
Adjuvan Radyoterapi					
Yok	115	43	1,544	0,767-3,107	0,223
Var	53	25	1,582	0,756-3,31	0,224
Tümör yerleşim yeri					
Sol kolon	64	23	0,906	0,381-2,153	0,823
Sağ kolon	47	19	1,961	0,706-5,444	0,196
Rektum	62	27	1,942	0,86-4,383	0,110
Neoadjuvan Kemoterapi					
Yok	39	22	2,249	0,952-5,311	0,065
Var	23	5	-	-	-
Neoadjuvan Radyoterapi					
Yok	37	22	2,124	0,899-5,019	0,086
Var	25	5	-	-	-
Operasyon tipi					
Laparotomi	125	58	1,519	0,875-2,636	0,138
Laparoskopik	36	8	1,237	0,136-11,243	0,850
Robotik cerrahi	2	2	-	-	-
2. sıra kemoterapi					
Yok	4	4	-	-	-
Var	46	21	0,91	0,493-1,682	0,764
2. sıra kemoterapi türü					
FOLFOX-bevacizumab	4	0	-	-	-
FOLFİRİ-bevacizumab	26	14	0,763	0,357-1,628	0,484
FOLFİRİ-setuksimab/panitumab	7	5	1,047	0,224-4,899	0,953
XELOX-bevacizumab	3	0	-	-	-
Diğer	5	2	3,236	0,286-36,627	0,343
KRAS					
Yok	16	10	0,95	0,349-2,583	0,920
Var	19	5	1,229	0,328-4,603	0,760
NRAS					
Yok	15	10	0,851	0,313-2,314	0,752
Var	1	1	-	-	-
BRAF					
Yok	4	6	-	-	-
Var	3	0	-	-	-
Metastazektomi					
Yok	26	14	1,834	0,784-4,289	0,162
Var	15	6	1,707	0,516-5,641	0,381
Genel	174	70	1,534	0,926-2,543	0,097



Şekil 4.14. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanına göre genel sağkalım

5. TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri kolorektal kanserdir. Tüm kanser türleri arasında kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır (1,2). Kolorektal kanserde prognozu etkileyen faktörler arasında hastalığın evresi, tümörün histolojik tipi ve diferansiasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı gibi durumlar sayılabilir. Adjuvan kemoterapi, faydası açık bir şekilde gösterildiği için tüm evre 3 kolorektal kanserli hastalara önerilmektedir (5,6). Ancak sağkalım üzerine etkisi evre 2 kolorektal kanserde tartışmalıdır.

Adjuvan kemoterapinin başlanmasındaki gecikmenin sağkalım üzerine etkisiyle ilgili yapılmış dört çalışmada, 8 haftayı aşan bir gecikmeyle daha kötü genel ve olaysız sağkalım saptanmışken (15,19–21), Lima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 haftadan uzun bir gecikmeyle daha kötü genel sağkalım bildirilmiştir (17). Bayraktar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 60 günlük bir gecikmeyle daha kötü genel sağkalım saptanmış, olaysız sağkalım üzerine herhangi bir etki saptanmamıştır (61). Ahmed ve arkadaşları ile Turner ve arkadaşlarının yaptığı diğer iki çalışmada da 45 veya 56 günü aşan bir gecikmeyle hastaliksız veya genel sağkalım üzerinde önemli bir etki olmadığı bulunmuştur (62,63). Cerrahi ile adjuvan tedavinin başlaması arasındaki sürenin sonuç için prognostik bir faktör olarak incelendiği çalışmalarda, altı haftadan sekiz haftaya kadar olan gecikmelerin olumsuz sonuçlarla ilişkili olmadığı görülmüştür (64–66).

Adjuvan tedavinin sekiz haftadan fazla geciktirilmesinin olumsuz etkisi iki meta-analizde ele alınmıştır. Des Guetz ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde adjuvan kemoterapiye 8 haftadan sonra başlanmasının mortalite riskinde anlamlı artışa neden olduğu bulunmuştur (67). Biagi ve arkadaşlarının yaptığı ikinci meta-analizde de adjuvan tedaviye 12 haftadan sonra başlanmasının mortalitede ve hastalık nüksü riskinde anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır (39).

Bu veriler, adjuvan kemoterapiye mümkünse cerrahiden sonraki sekiz hafta içinde başlanması gerektiği sonucunu desteklemektedir. İki ayı aşan bir gecikme kemoterapinin etkinliğini tehlikeye atabilir, ancak adjuvan kemoterapinin faydalarının kaybolduğu herhangi bir sınır noktasının olup olmadığı net değildir.

Bazı veriler adjuvan kemoterapinin, rezeksiyondan 24 hafta sonraya ertelenmiş olsa bile, yarar sağladığına işaret etmektedir, ancak bu fayda rezeksiyondan sonraki sekiz hafta içinde uygulanmış olmasına göre daha azdır (63).

Ek olarak, her iki meta-analizde yalnızca adjuvan floropirimidin bazı kemoterapi denemelerini içermiştir. Bu tavsiyenin oksaliplatin bazı rejimler için geçerli olup olmadığı belirsizdir. Yine de adjuvan tedavinin cerrahiden sonraki 8 hafta içerisinde başlanması önerilmektedir (39,67).

Adjuvan kemoterapi başlama süresindeki gecikme ile sağkalım farkı birçok çalışmada ele alınmıştır. Ancak bu sürenin ülkemiz şartlarında yayınlanmış bir verisi yoktur.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda mortalite ve nüks gelişiminin tahmininde adjuvan kemoterapi başlama zamanının ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Mortaliteyi belirlemede adjuvan kemoterapi başlama zamanı için belirlenen optimal cut-off değeri >41 gün olarak hesaplanmıştır. Nüks gelişimini belirlemede ise adjuvan kemoterapi başlama zamanı için belirlenen optimal cut-off değeri >39 gün olarak belirlenmiştir. Ancak analiz sonucunda adjuvan kemoterapi başlama zamanı, mortalite ve nüks gelişimini belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlenmemiştir. Hesaplanan bu süreler literatürde belirtilen 6 hafta yani 42 güne benzer bir süredir.

Çalışmamıza dahil edilen 244 hastanın 174'üne (%71) postoperatif altıncı hafta ve öncesinde, 70'ine (%29) ise altıncı haftadan sonra adjuvan kemoterapi başlanmıştır. Literatürle benzer şekilde erken dönemde adjuvan tedaviye başlanan hasta sayısı daha fazladır (17,21).

Kolorektal kanser özellikle 50 yaş üzerinde ve erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Son yıllarda 50 yaşın altındaki yetişkinlerde hastalık insidansında artış görüldüğüne dair veriler de mevcuttur (26). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58,29'dur ve %61,9'u erkek cinsiyettedir. Bayraktar ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, çalışmamızda da erken ve geç tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (61).

Çalışmamızda artan yaşın genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Yakın zamanda Aguiar Junior ve arkadaşlarının yapmış olduğu

çalışmada ileri yaşın mortalite için önemli bir prediktif bir faktör olduğu gösterilmiş ve yüksek kormorbidite riski ile ilişkilendirilmiştir (68).

Takip süresi boyunca erken dönemde adjuvan tedaviye başlanan hastaların %28,7'sinde, geç dönemde adjuvan tedaviye başlanan hastaların %35,7'sinde nüks saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Takip süresi sonunda erken dönemde adjuvan tedaviye başlanan hastaların %25,3'ü, geç dönemde adjuvan tedaviye başlanan hastaların %32,9'u ex olmuş ancak anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Benzer şekilde daha önce yapılmış çalışmalarda da, adjuvan tedavinin başlanmasındaki gecikme ile nüks ve ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (21,69).

Çalışmamızda adjuvan tedavisi postoperatif 6 haftadan önce başlanan hastalarda 5 yıllık PSK oranı %68,2 olarak belirlenmiştir. Tedavi başlama zamanı 6 haftadan sonra olan hastaların 5 yıllık PSK oranı ise %53,5 olarak bulunmuştur. Adjuvan tedavi başlama zamanı 6 haftadan az olan hastaların PSK oranları, 6 hafta sonra başlanana göre daha yüksek gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ahmed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu oranlar 8 haftadan önce adjuvan tedavi başlanan hastalarda %54,6 ve 8 haftadan sonra başlanan hastalarda %51,9 olarak bulunmuştur (62). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da geç dönemde adjuvan tedavi başlanarlarda PSK oranlarının daha düşük olduğu söylenebilir.

Postoperatif 6 haftadan önce adjuvan tedavi başlanan hastalarda 5 yıllık GSK oranı %73,6 olarak saptanmıştır. 6 haftadan sonra tedavi başlanan hastalarda ise 5 yıllık GSK oranı ise %60 olarak hesaplanmıştır. Adjuvan tedavi başlama zamanı 6 haftadan az olan hastaların GSK oranları, 6 hafta sonra başlanana göre daha yüksek olup anlamlı bulunmamıştır. Lima ve arkadaşları tarafından evre 3 kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışmada GSK oranları postoperatif 8 haftadan önce adjuvan tedaviye başlanarlarda %71, 8-12 hafta arasında başlanarlarda %69, 12-16 hafta arasında %53,5 ve 16 hafta sonrasında başlanarlarda %40 olarak bulunmuştur (17). Literatürle uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda da erken dönemde adjuvan kemoterapiye başlanan hastalarda GSK oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tümör invazyon derinliğine göre T1-T2 ve T3 evre hastalarda hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süresinin T4 evre hastalara göre daha yüksek olduğu görülürken istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Tümör invazyon derinliği ile sağkalım arasındaki ilişki erken ve geç adjuvan tedavi başlanan hastalar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tsai ve arkadaşlarının evre 2 kolorektal kanserli hastalarda yaptığı çalışmada, ileri tümör invazyon derinliğinin yalnızca genel sağkalımı azaltmakla kalmadığı, aynı zamanda postoperatif erken nüksün bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (70).

Çalışmamızda lenf nodu tutulum sayısına göre de progresyonsuz ve genel sağkalım analizleri yapılmıştır. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık PSK oranı %85,6; 1-3 adet lenf nodu tutulumu olanlarda %69,1; 4-6 adet lenf nodu tutulumu olanlarda %57,8; 7 ve üzeri lenf nodu tutulumu olanlarda %52,8 olarak belirlenmiştir. Lenf nodu tutulum sayısı arttıkça progresyonsuz sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Benzer şekilde lenf nodu tutulum sayısı arttıkça genel sağkalım oranlarının da azaldığı saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda lenf nodu tutulumunun kolorektal kanserde kötü prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (71,72).

Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 1-3 adet lenf nodu tutulumu olan hastalarda geç dönemde adjuvan kemoterapi başlanmasının genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği, fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda hastalar aldıkları adjuvan kemoterapi protokollerine göre gruplandırılmıştır. Buna göre 95 hastaya FOLFOX, 121 hastaya XELOX ve 28 hastaya tek ajan oral kapesitabin verildiği görülmüştür. Adjuvan kemoterapi olarak FOLFOX ve tek ajan oral kapesitabin alan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin XELOX alanlara göre daha fazla olduğu görülürken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel sağkalım süresinin de FOLFOX alan hastalarda daha fazla olduğu görülürken aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Hasta alt gruplarında adjuvan kemoterapi başlama zamanı ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FOLFOX alan

hastalarda geç dönemde adjuvan kemoterapi başlanması ile genel sağkalımın negatif yönde ilişkili olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Chau ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da fluorourasil bazlı adjuvan kemoterapiye 8 hafta içinde başlanan hastalarda önemli bir sağkalım avantajı saptanmıştır (64).

Takiplerinde nüks saptanan 75 hasta 2. sıra kemoterapi alma durumuna göre değerlendirilmiş ve 67 hastaya 2. sıra kemoterapi verildiği saptanmıştır. 2. sıra kemoterapi alan hastalarla almayan hastalar arasında progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Ancak 2. sıra kemoterapi olarak FOLFOX-bevacizumab alan hastaların progresyonsuz sağkalım süresinin diğer kemoterapi protokollerine göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Da Silva ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde fluoropirimidin bazlı kemoterapi rejimleri ile ilişkili üç monoklonal antikorun (bevacizumab-setuksimab ve panitumumab) etkinliği değerlendirilmiştir. Buna göre progresyonsuz ve genel sağkalımda bevacizumab lehine bir avantaj saptanmıştır. Bununla birlikte, bevacizumabın ciddi hipertansiyon ve gastrointestinal perforasyon olmak üzere, kullanımıyla ilişkili dikkate alınması gereken ciddi advers olaylar olduğu da belirtilmiştir (73).

Çalışmamızda evre 2 ve evre 3 kolorektal kanserde adjuvan kemoterapi başlama zamanının sağkalıma etkisini retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Erken dönemde adjuvan tedavi başlanan hastalarda daha iyi sağkalım saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif tasarlanmış olması, hasta sayısının görece az oluşu ve tek bir merkezde yapılmış olması sayılabilir. Yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile adjuvan kemoterapi başlama süresi ve sağkalım ilişkisinin değerlendirilmesi bu konuda daha çok yarar sağlayabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapi başlama süresi için en uygun zaman aralığı konusunda bir uzlaşısı söz konusu değildir. Kılavuzlara göre farklılık görülmekle birlikte adjuvan tedaviye mümkün olan en kısa postoperatif sürede ve ideal olarak en geç sekiz hafta içinde başlanması genel yaklaşım haline gelmiştir. Çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi başlama süresinin sağkalıma etkisini değerlendirdik. Adjuvan kemoterapiye erken dönemde başlanan hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerinin geç dönemde başlanana göre daha yüksek olduğu gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kolorektal kanserde tutulan lenf nodu sayısındaki artışın prognozu olumsuz etkilediği çalışmamızda da gösterildi. Gelecekte yapılacak prospektif ve geniş popülasyonlu çalışmalarla bu konuda daha önemli sonuçlar elde edilebileceği görüşündeyiz.

7. ÖZET

Kolorektal Kanserde Adjuvan Kemoterapi Başlama Süresinin Sağkalıma Etkisi

Kolorektal kanserde adjuvan kemoterapi başlama süresi için yapılmış çalışmalar, cerrahi rezeksiyondan sonraki en geç sekiz hafta içinde kemoterapinin başlanması gerektiğini göstermiştir. Birçok çalışmada adjuvan tedaviye başlamadaki gecikmenin genel olarak daha kötü hastalıklı ve genel sağkalımla sonuçlandığı saptanmıştır. Çalışmamızın amacı, kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi başlama süresinin sağkalıma etkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen, evre 2 ve evre 3 kolorektal kanserli hastalar 244 hasta dahil edildi. Adjuvan kemoterapiye başlama zamanı için ROC analizi yapıldı. Bu süre ideal kemoterapi başlama zamanı için anlamlı olarak bulunamadı. Literatür verilerine göre hastalar; erken adjuvan kemoterapi (<6 hafta) ve geç adjuvan kemoterapi (>6 hafta) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve analiz edildi.

Erken dönemde tedaviye başlanan hasta sayısı 174 (%71) ve geç dönemde başlanan ise 70 (%29) olarak tespit edildi. Adjuvan kemoterapiye erken dönemde başlanan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım sürelerinin (109,285 [%95 GA: 98,063-120,508]) geç dönemde başlananlara göre (81,984 [%95 GA: 66,172-97,797]) daha yüksek olduğu gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,193$). Erken dönemde adjuvan kemoterapi başlanan hastaların ortalama genel sağkalım sürelerinin (112,889 [%95 GA: 102,13-123,647]) geç dönemde başlananlara göre (85,815 [%95 GA: 71,339-100,291]) daha yüksek olduğu gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,094$).

Sonuç olarak adjuvan kemoterapi başlama süresinin sağkalım ile ilişkisi çalışmamızda net olarak gösterilememiştir. Literatür verilerine göre adjuvan kemoterapiye en geç 8 hafta içinde başlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, Adjuvan Kemoterapi, Sağkalım

8. ABSTRACT

The Effect of Adjuvant Chemotherapy Initiation Time on Survival in Colorectal Cancer

Studies of adjuvant chemotherapy initiation time in colorectal cancer have shown that chemotherapy should be started within eight weeks at the latest after surgical resection. Many studies have found that delay in initiating adjuvant therapy generally results in worse disease-free and overall survival. The aim of our study is to evaluate the effect of starting adjuvant chemotherapy on survival in patients with colorectal cancer.

244 patients with stage 2 and stage 3 colorectal cancer followed in Akdeniz University Faculty of Medicine were included in the study. ROC analysis was performed for the time to start adjuvant chemotherapy. This time was not found to be significant for the ideal chemotherapy start time. According to literature data, patients; were divided into two groups as early adjuvant chemotherapy (<6 weeks) and late adjuvant chemotherapy (>6 weeks) and analyzed.

The number of patients who started treatment in the early period was 174 (71%) and 70 (29%) in the late period. It was observed that the mean progression-free survival time of patients who started adjuvant chemotherapy in the early period (109,28 [95% CI: 98,06-120,51]) was higher than those who were started in the late period (81,98 [95% CI: 66.17-97,80]); but it was not found to be statistically significant ($p=0.193$). It was observed that the mean overall survival time of patients who were started adjuvant chemotherapy in the early period (112,89 [95% CI: 102,13-123,65]) was higher than those who started in the late period (85.82 [95% CI: 71.34-100,29]); but it was not found to be statistically significant ($p= 0.094$).

In conclusion, the relationship between adjuvant chemotherapy onset time and survival could not be clearly demonstrated in our study. According to literature data, it is recommended to start adjuvant chemotherapy within 8 weeks at the latest.

Key Words: Colorectal Cancer, Adjuvant Chemotherapy, Survival

9. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-49. doi:10.3322/caac.21660
2. Kara F, Kesinkılıç B. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2016. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara 2019.
3. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Cham: Springer International Publishing 2017; 251-74. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3_20
4. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res* 2017; 77(7): 1548-52. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-1536
5. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 872-7. doi:10.1200/JCO.2008.19.5362.
6. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?. *J Clin Oncol* 2004; 22(10): 1797-806. doi:10.1200/JCO.2004.09.059
7. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Beneditti J, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4569-74. doi:10.1200/JCO.2006.10.4323

8. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, O'Connell MJ, Buyse M, Beneditti J, Bot B, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 460-5. doi:10.1200/JCO.2009.23.1407
9. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Mwanzi SA, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(3): 329-59. doi: 10.6004/jnccn.2021.0012
10. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1291-305. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.022
11. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9(3): 144-9. doi:10.3816/CCC.2010.n.019
12. Gibbs P, Handolias D, McLaughlin S, Chapman M, Johns J, Faragher I. Single-institution experience of adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for stage III colon cancer. *Intern Med J* 2008; 38(4): 265-9. doi:10.1111/j.1445-5994.2007.01520.x
13. Hendren S, Birkmeyer JD, Yin H, Banerjee M, Sonnenday C, Morris AM. Surgical complications are associated with omission of chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(12): 1587-93. doi:10.1007/DCR.0b013e3181f2f202
14. Merkow RP, Bentrem DJ, Mulcahy MF, Chung JW, Abbott DE, Kmieciak TE, et al. Effect of postoperative complications on adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer. *Ann Surg* 2013; 258(6): 847-53. doi:10.1097/SLA.0000000000000312
15. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2553-61. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.016

16. Malietzis G, Mughal A, Currie AC, Anyamene N, Kennedy RH, Athanasiou T, et al. Factors Implicated for Delay of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(12): 3793-802. doi:10.1245/s10434-015-4479-2
17. Lima IS, Yasui Y, Scarfe A, Winget M. Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada. *Cancer* 2011; 117(16): 3833-40. doi:10.1002/cncr.25954
18. Wasserman DW, Boulos M, Hopman WM, Booth CM, Goodwin R, Biagi JJ. Reasons for Delay in Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *J Oncol Pract* 2015; 11(1): e28-e35. doi:10.1200/JOP.2014.001531
19. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV, Gögenur I. Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: A nationwide study. *J Surg Oncol* 2015; 112(5): 538-43. doi:10.1002/jso.24017
20. Dahl O, Fluge Ø, Carlsen E, Wiig JN, Myrvold HE, Vonen B, et al. Final results of a randomised phase III study on adjuvant chemotherapy with 5 FU and levamisole in colon and rectum cancer stage II and III by the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. *Acta Oncol* 2009; 48(3): 368-76. doi:10.1080/02841860902755244
21. Czaikowski PM, Gill S, Kennecke HF, Gordon VL, Turner D. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: does timing matter?. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(9): 1082-9. doi:10.1097/DCR.0b013e318223c3d6
22. Drake RL, Gray H, Vogl W, Mitchell A, Tibbitts R, Richardson P, et al. *Gray's basic anatomy*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2018; 159–63.
23. Mescher AL, Junqueira L. *Junqueira's basic histology (Text & Atlas)*. 15th ed. Lange 2018; 318–25.
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660

25. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2021 April 15] [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/explorer/>.
26. Papadakis M, McPhee S, Rabow M. Current Medical Diagnosis & Treatment 2021. 60th ed. New York, N.Y., McGraw-Hill Education LLC., 2021.
27. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 20e. New York [etc.]: McGraw-Hill Education, 2018; 572–8.
28. Yoon YS, Keum N, Zhang X, Cho E, Giovannucci EL. Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: A meta-analysis. *Metabolism* 2015; 64(10): 1324-33. doi:10.1016/j.metabol.2015.06.013
29. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A; Manetti L, Gasperi M, Rossi G, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1351-6. doi:10.1210/jc.2005-2500
30. Gonzalez B, Vargas G, Mendoza V, Nava M, Rojas M, Mercado M. The Prevalence of Colonic Polyps in Patients with Acromegaly: A Case-Control, Nested in a Cohort Colonoscopic Study. *Endocr Pract* 2017; 23(5): 594-9. doi:10.4158/EP161724.OR
31. Kumar V, Abbas A, Aster J, Perkins J. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia, Elsevier Inc., 2018; 630–4.
32. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127(4): 370-6. doi:10.1067/msy.2000.104674
33. Sloothak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA, al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(3): 263-9. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.002
34. Macbeth F, Fallowfield L. The myth of pulmonary metastasectomy. *Br J Cancer* 2020; 123(4): 499-500. doi:10.1038/s41416-020-0927-2

35. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Macbeth F. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness?. *Thorax* 2014; 69(10): 946-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204528
36. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer* 2016; 15(3): 405-12. doi:10.1007/s10689-016-9884-6
37. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared with Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3733-40. doi:10.1200/JCO.2015.60.9107
38. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1465-71. doi:10.1200/JCO.2010.33.6297
39. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(22): 2335-42. doi:10.1001/jama.2011.749
40. Li Z, Yang L, Du C, Fang X, Wang N, Gu J. Characteristics and comparison of colorectal cancer incidence in Beijing with other regions in the world. *Oncotarget* 2017; 8(15): 24593-603. doi:10.18632/oncotarget.15598
41. Sharkas GF, Arqoub KH, Khader YS, et al. Colorectal Cancer in Jordan: Survival Rate and Its Related Factors. *J Oncol* 2017; 2017: 3180762. doi:10.1155/2017/3180762
42. Colditz GA. SAGE Encyclopedia Cancer and Society. American Joint Committee on Cancer 2015.
43. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a

- multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185(1): 55-9. doi:10.1016/s1072-7515(97)00012-4
44. Sisik A, Kaya M, Bas G, Basak F, Alimoglu O. CEA and CA 19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(7): 4289-94. doi:10.7314/apjcp.2013.14.7.4289
 45. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999; 23(12): 1301-6. doi:10.1007/s002689900666
 46. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB Jr, Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer?. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(1): 49-54. doi:10.1007/BF02050301
 47. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(1): 33-41. doi:10.1007/BF02552567
 48. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006; 15(2): 71-8. doi:10.1016/j.suronc.2006.08.003
 49. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma?. *Epidemiol Health* 2015; 37: e2015017. Published 2015 Mar 30. doi:10.4178/epih/e2015017
 50. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U; Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 133. Published 2013 Jun 11. doi:10.1186/1477-7819-11-133
 51. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112(4): 1096-102. doi:10.1016/s0016-5085(97)70119-7
 52. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after

- resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72(9): 698-702. doi:10.1002/bjs.1800720909
53. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(11): 2847-55. doi:10.1245/s10434-010-1158-1
 54. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8706-12. doi:10.1200/JCO.2005.02.8852
 55. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, Guillem JG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(5): 503-7. doi:10.1007/s10350-008-9246-z
 56. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118(3): 628-38. doi:10.1002/cncr.26310
 57. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3408-19. doi:10.1200/JCO.2004.05.063
 58. Grabowski P, Schindler I, Anagnostopoulos I, Foss HD, Riecken EO, Mansmann U, et al. Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 405-11. doi:10.1097/00042737-200104000-00018
 59. Liu Y, Xu J, Jiao Y, Hu Y, Yi C, Li Q, et al. Neuroendocrine differentiation is a prognostic factor for stage II poorly differentiated colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 789575. doi:10.1155/2014/789575
 60. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006; 94(12): 1823-32. doi:10.1038/sj.bjc.6603176

61. Bayraktar UD, Chen E, Bayraktar S, Sands LR, Marcetti F, Montero AJ, et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma?. *Cancer* 2011; 117(11): 2364-70. doi:10.1002/cncr.25720
62. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Anan GF, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(10): 1432-38. doi:10.1007/DCR.0b013e3181e78815
63. Turner MC, Farrow NE, Rhodin KE, Sun Z, Adam MA, Mantyh CR, et al. Delay in Adjuvant Chemotherapy and Survival Advantage in Stage III Colon Cancer. *J Am Coll Surg* 2018; 226(4): 670-8. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.048
64. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, Hill M, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 549-57. doi:10.1093/annonc/mdi116
65. André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3732-8. doi:10.1200/JCO.2007.12.2234
66. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370(9604): 2020-9. doi:10.1016/S0140-6736(07)61866-2
67. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46(6): 1049-55. doi:10.1016/j.ejca.2010.01.020

68. Aguiar Junior S, Oliveira MM, Silva DRME, Mello CAL, Calsavara VF, Curado MP. Survival of Patients with Colorectal Cancer in A Cancer Center Arq Gastroenterol 2020; 57(2): 172-7. doi:10.1590/S0004-2803.202000000-32
69. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. Cancer 2006; 107(11): 2581-8. doi:10.1002/cncr.22316
70. Tsai HL, Huang CW, Chen CW, Yeh YS, Ma CJ, Wang JY. Survival in Resected Stage II Colorectal Cancer Is Dependent on Tumor Depth, Vascular Invasion, Postoperative CEA Level, and The Number of Examined Lymph Nodes. World J Surg 2016; 40(4): 1002-9. doi:10.1007/s00268-015-3331-y
71. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. J Clin Oncol 2005; 23(34): 8706-12. doi:10.1200/JCO.2005.02.8852
72. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. Ann Surg Oncol. 2010;17(11):2847-2855. doi:10.1245/s10434-010-1158-1
73. da Silva WC, de Araujo VE, Lima EMEA, Dos Santos JBR, da Silva MRR, Almeida PHRF, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs 2018; 32(6): 585-606. doi:10.1007/s40259-018-0322-1