

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA BİRİNCİ
BASAMAKTA FOLFOX VE FOLFIRI PROTOKOLLERİNİN PRİMER TÜMÖR
YERLEŞİM YERİNE GÖRE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ YANITI VE SAĞ
KALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ÖZDEMİR

ANTALYA 2024

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA BİRİNCİ
BASAMAKTA FOLFOX VE FOLFİRİ PROTOKOLLERİNİN PRİMER TÜMÖR
YERLEŞİM YERİNE GÖRE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ YANITI VE SAĞ
KALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ÖZDEMİR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Murat TATLI

‘Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

ANTALYA 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem kişisel hem tıbbi desteğini hiçbir zaman kesmeyen, bana hekimlik maceramın başında çok önemli deneyim ve becerilerini aktaran İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI'ya

Hem asistanlık eğitimim hem de tez hazırlama süresince ilgisi, desteği, tecrübesi ve yardımları ile her zaman sabırla yanımda olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Murat TATLI'ya

Çok değerli katkı ve önerilerinden dolayı Sayın Doç.Dr.Ozan Salim'e

Bu hayatta her zaman ve her konuda koşulsuz yanımda olan, sahip olduğum en önemli ve en değerli varlığım, sevgili eşim Elif YILDIZ ÖZDEMİR'e teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.2.1. Yaş	3
2.2.2. Cinsiyet	3
2.2.3. Obezite	3
2.2.4. Diyet	4
2.2.5. Sigara ve Alkol	4
2.2.6. Aile Öyküsü	4
2.2.7. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	5
2.2.8. Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları	6
2.2.8.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis(FAP)	6
2.2.8.2. Lynch Sendromu	6
2.2.8.3. Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)	6
2.3. Koruyucu Faktörler	7
2.4. Patogenez	7
2.4.1. CIN Yolağı	7
2.4.2. Mikrosatellit İnstabilite (MSI) Yolağı	8
2.4.3. CIMP / Serrated Neoplazi Yolağı	8
2.5. Tarama Yöntemleri	9
2.5.1. Non-invaziv Testler	10
2.5.1.1. Gaita Bazlı Testler	10
2.5.1.2. Kan Tetkikleri	11
2.5.1.3. Radyolojik Testler	12
2.5.2. İnvaziv Testler	12

2.5.2.1. Rektosigmoidoskopi	12
2.5.2.2. Kolonoskopi	13
2.5.2.3. Kapsül Kolonoskopi	13
2.6. Tanı	14
2.6.1. Semptom ve Klinik Bulgular	14
2.6.2. Laboratuvar Bulguları	15
2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri	15
2.7. Evreleme	16
2.8. Tedavi	18
2.8.1. Evre 0 Kolorektal Kanseri Tedavisi	18
2.8.2. Evre 1 Kolorektal Kanseri Tedavisi	19
2.8.3. Evre 2 Kolorektal Kanseri Tedavisi.....	19
2.8.4. Evre 3 Kolorektal Kanseri Tedavisi	20
2.8.5. Evre 4 Kolorektal Kanseri Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olguların Seçimi	23
3.2. Etik Kurul Onayı	23
3.3. Araştırmanın Tipi	23
3.4. Verilerin Toplanması	24
3.5. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

ÖZET

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA BİRİNCİ BASAMAKTA FOLFOX VE FOLFIRI PROTOKOLLERİNİN PRİMER TÜMÖR YERLEŞİM YERİNE GÖRE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ YANITI VE SAĞ KALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Kolorektal kanser hastalarında tedavisinde kullanılan kemoterapi protokollerinin seçiminde birçok farklı faktör yer almaktadır. Tedavi rejimi belirlenirken, primer tümörün bulunduğu kolon bölgesine göre daha etkili olabilecek seçeneğin belirlenmesini amaçladık.

Yöntem: Çalışmamız; 01.01.2014 ile 30.08.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde biyopsi ile kolorektal kanser tanısı alan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalardan tanı anında metastatik hastalığa sahip olanlar, tedavi sürecini yine bu merkezde devam etmiş olanlar ve 18 yaşından büyük olanlar dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Primer tümör bölgelerine göre sağ kolon (çekum, çıkan kolon ve hepatik fleksura) ve sol kolon (splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektum) olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların primer tümör bölgeleri, birinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimleri, kemoterapiye ek olarak aldıkları Anti-VEGF veya Anti-EGFR ajanları, genel sağ kalımları, progresyonsuz sağ kalımları ve tedavi yanıtları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 82 hasta katıldı. Bunların %69.5'i erkek , %30.5'i kadındı. Yaş ortalaması 59.6 olarak saptandı. Lokasyon olarak sırasıyla sağ kolon, sol kolon ve rektumda bulunan tümörler %34.1, %42 ve %23.2 oranında saptanmıştır. Hastaların birinci basamak kemoterapi protokolleri incelendiğinde %56.1'i (46 hasta) FOLFOX kullanırken, %43.9'u (36 hasta) FOLFIRI kullanmıştır. Hastaların %61.0'unda KRAS/NRAS gen mutasyonu negatif, %34.0'ında ise pozitif saptanmıştır. BRAF geni incelendiğinde, çoğu hastada verilere ulaşılammış olup saptanabilen verilerin %86.2'sinde negatif, %13.8'inde pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Primer tümörün yerleşim yeri ve birinci basamakta alınan kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında, hastaların genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızdaki analizler, metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda, ilk sıra kemoterapi rejimi seçiminde primer tümör yerleşim yerinin direkt olarak etkisi olmadığını göstermiştir. Bu anlamda tedavi seçiminde klinisyen kararı önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Evre IV Kolorektal Kanser, Sağ Kolon, Sol Kolon, FOLFOX, FOLFIRI, Genel Sağ Kalım, Progresyonsuz Sağ Kalım, Tedavi Yanıtı



ABSTRACT

COMPARISON OF FOLFOX AND FOLFIRI PROTOCOLS AT FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN TREATMENT RESPONSE AND SURVIVAL RESULTS ACCORDING TO PRIMARY TUMOR LOCATION

Objective: Various different factors are involved in the selection of chemotherapy protocols used in the treatment of patients with colorectal cancer. When determining the treatment regimen, we sought to determine the option that would be more effective depending on the region of the colon where the primary tumor is located.

Methods: Our study was conducted with the involvement of patients diagnosed with colorectal cancer by biopsy at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital between the dates of 01.01.2014 and 30.08.2022. Among these patients, those who had metastatic disease at the time of diagnosis, those who continued the treatment process in this center, and those who were over 18 years of age were included. Patients' medical records were screened retrospectively. The patients were divided into two as right colon (cecum, ascending colon and hepatic flexure) and left colon (splenic flexure, descending colon, sigmoid and rectum) according to primary tumor sites. The patients' primary tumor sites, first-line chemotherapy regimens, Anti-VEGF or Anti-EGFR agents they received in addition to chemotherapy, overall survival, progression-free survival, and treatment responses were studied.

Results: A total of 82 patients participated in the study. 69.5% of them were men and 30.5% were women. The average age was found to be 59.6. Tumors located in the right colon, left colon and rectum were detected in 34.1%, 42% and 23.2%, respectively. When the first-line chemotherapy protocols of the patients were examined, 56.1% (46 patients) used FOLFOX, while 43.9% (36 patients) used FOLFIRI. KRAS/NRAS gene mutation was found to be negative in 61.0% of the patients and positive in 34.1%. When the BRAF gene was examined, data could not be obtained in most patients, and 86.2% of the data that could be determined had negative results and 13.8% had positive results. When the location of the primary tumor and the chemotherapy regimens received in the first line were compared, it was observed that there was no statistically significant difference between the patients' overall survival, progression-free survival and treatment responses.

Conclusion: Analyzes in our study showed that the location of the primary tumor did not directly affect the choice of first-line chemotherapy regimen in patients diagnosed with metastatic colorectal cancer. In this sense, clinician decision is important in choosing treatment.

Keywords: Stage-IV Colorectal Cancer, Right Colon, Left Colon, FOLFOX, FOLFIRI, Overall Survival, Progression-Free Survival, Treatment Response



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. TNM Evrelemesi (AJCC 8)

Tablo 2. TNM Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC8)

Tablo 3. Tümör Lokalizasyonu Frekansları

Tablo 4. Patolojik alt tip frekansları

Tablo 5. Hasta gruplarının genel özellikleri

Tablo 6. Tek ve çoklu metastaz gösteren hasta oranları

Tablo 7. CEA ve CA19_9 Dağılımları

Tablo 8. ANTI-VEGF ve ANTI_EGFR Dağılımları

Tablo 9. Folfox ve Folfiri tedavisi alan grupların dağılımı

Tablo 10. Medyan sağkalım analizi: 1. Basamak tedaviler

Tablo 11. Tüm hasta grubunda ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtı ile ilişkisi

Tablo 12. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım betimleyici istatistikleri

Tablo 13. Sağ veya sol kolon kanserinde ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtı ile ilişkisi

Tablo 14. Sağ ve sol kolon kanserinde ilk basamak tedavilerin OS ve PSF'ye etkisi

Tablo 15. Tedaviye ANTI-EGFR ve ANTI-VEGF eklendiğinde ilk rejim tedavilerinin genel ve progresyonsuz sağkalıma etkisi

Tablo 16. Tedaviye ANTI-VEGF ve ANTI-EGFR eklenmesinin Folfox ve Folfiri Rejiminde Hasta Yanıtına Etkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İlk basamak tedavide Folfox ve Folfiri sağkalım analizi

Şekil 2. İlk basamak tedavide Folfox ve Folfiri progresyonsuz sağkalım analizi

KISALTMALAR VE SİMGELER

5-FU: Fluorourasil

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

APC: Adenomatosis poliposis koli

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAPOX/XELOX: Oksaliplatin+ Kapesitabine

CA 19-9: Karsinojenik Antijen 19-9

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CRP: C-Reaktif Protein

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü

ESMO: Avrupa Medikal Onkoloji Derneği

FIT-DNA: Çok Hedefli Gaita DNA Testi

FOLFOX: 5-FU/Lökoverin + Oksaliplatin

FOLFİRİ: 5-FU, lökoverin, irinotekan

FU/LV: Fluorourasil /lökoverin

HNPCC: Hereditör Non-Poliposis Kolorektal Kanser

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma

KRK: Kolorektal kanser

KT: Kemoterapi

MMR: Mismatch Repair (Yanlış eşleşme onarım sistemi)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSI: Mikrosatellit İnstabilite

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma

OS: Genel Sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

TNM: Tümör nod metastaz

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem kanserleri arasında en sık görülen kanser, kolorektal kanserlerdir. Dünya genelinde yıllık 1.100.000 yeni vaka görülmektedir ve en sık ölüme sebep olan 2. kanserdir. (1). Sıklık oranına göre bakıldığında, erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra gelmekte olup kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra 3.sıklıkta görülmektedir (2). İnsidans ve ölüm oranların coğrafik dağılımı ise önemli ölçüde risk faktörleri ile ilişkili olmaktadır. 2020 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre; bir yıl içinde 1,931,590 adet yeni hasta tanı almış olup 935,173 tane kolorektal kanser(KRK) tanılı hasta kanser ile ilişkili sebeplerden dolayı hayatını kaybetmiştir (3). Kolorektal kanserlerin tanı anında erken evre olması kür şansı tanımakta olup ileri evrede tanı alan hastaların tedavi şansı %8 gibi düşük bir değer olabilmektedir (4). 50 yaşın üstündeki kolorektal kanser tanılı vakalar, tüm vakaların %90'ını oluşturmamasından dolayı tarama testleri 50 yaşın üstünde yapılmaktadır (5). Kolorektal kanserlerin gelişmesinde birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunların bir kısmı genetik olsa da diyet, egzersiz ve çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir (3). Kolorektal kanserlerinin hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve progresyon gibi sonuçlarını predikte edebilecek en önemli faktör ise kanserin evresidir. Klinikopatolojik evreleme haricinde, tanı anındaki kan CEA (karsiyoembriyonik antijen) düzeyi, tümör hücrelerinin anöploidi ve 18q'da allelik kaybı gibi kromozomal özellikleri, nüks ile ilişkili olabilmektedir. Lenf nodu tutulumu ve histopatolojik özelliklerin, genel sağ kalımı etkilemedeki etkisinin tümör boyutundan bağımsız olması ile diğer kanser türlerinden farklı olarak göze çarpmaktadır (6, 7). Kolorektal kanserlerin klinik prezantasyonları değişse bile daha çok; bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, demir eksikliği anemisi, rektal kanama, karında şişlik, kilo kaybı, şişkinlik ve tenesmus ile başvurabilir (6).

Tedavi seçenekleri birden fazla olup belirlenmesinde öncelikli olarak hastalığın klinik evrelemesinden yararlanılır. Kemoterapi seçenekleri olarak; FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, 5-FU infüzyonel rejimler ve Kapesitabin yer almaktadır (8). Birinci sıra kemoterapilere ek olarak, tümör hücrelerinin histolojik yapıları göz önüne alınarak tedaviye ek olarak Bevacizumab, Panitumumab veya Setuksimab gibi monoklonal antikorlar eklenebilmektedir (9, 10). Primer tümörün anatomik olarak yerleşim yeri birinci sıra kemoterapi seçimini doğrudan etkilememekle birlikte tedaviye eklenecek olan monoklonal antikorların sağ yada sol kolon yerleşimine göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir (11).

KRK hastalarının genel sağkalım süreleri uzamakta ve yeni tedavi ajanları keşfedilmektedir. Tümör moleküler alt tipleri de daha fazla ayrıntılandırılmaya çalışılmaktadır. Yeni tedavi seçeneklerinin arttığı çağda hala başlangıç tedavisini standart kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Böyle bir dönemde de tedaviye hangi kemoterapi rejimi ile başlanması gerektiğini belirlemeyi amaçladık. Sağ ve sol kolonda olan tümörlerin tedavisinde seçilen hedefe yönelik ajanların seçimi arasındaki farkı aydınlatmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen ilk üç kanserden birisidir. Dünya genelindeki rakamlar incelendiğinde, 2020 yılında dünyadaki tüm kanser vakalarının %10'unu ve kanser ilişkili ölümlerin ise %9.4'ünü kapsamaktadır (12). 2018 yılında Avrupa'da kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almıştır ancak ölüm oranlarının 2012'den beri azaldığı gözlenmiştir (1). Gelişmiş ülkelerden kolon kanserinin görülme sıklığı daha fazla olup 5 yıllık sağ kalım oranı %60 iken gelişmemiş ülkelere %40 olarak görülmektedir (13). Bunun sebepleri arasında ise erken tarama ve tespit programları, daha gelişmiş tedavi modaliteleri, kolon poliplerinin daha erken tespit edilmesi ve tedavisi gibi sebepler yer almaktadır (1). Son dönemlerde uygulanan tarama ve tedavi yöntemlerindeki yaygınlaşmaya bağlı olarak kolorektal kanserlerde genel sağ kalım süresinde uzama sağlandığı görülmüştür. Bağırsak duvarındaki tutulumun derinliği, vasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu nüks riskinde artışa neden olmaktadır. İleus veya perforasyon ile tanı alan hastalarda bu riskin arttığı gözlemlenmiştir (14). Yaklaşık olarak %15-30 hasta tanı anında metastatiktir. Tanı anında metastatik olmayan hastalar %20-50 arasında takiplerinde metastatik duruma gelmişlerdir. En sık metastaz yerleri lenf nodu, karaciğer, akciğer ve peritondur. Primer tümörü sol kolonda olanlar toplam hasta sayısının üçte ikisini oluştururken, kalan üçte biri sağ kolonda görülmekte olup cinsiyet ayırımına bakıldığından ise erkeklerde daha sık görüldüğü karşımıza çıkmaktadır (15).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1. Yaş

Hastanın tanı anındaki yaşının, hastalığın süreci hakkında önemli bir predikte edici faktör olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanserlerin büyük kısmının 65-74 yaş aralığında tanı aldığı ortaya konulmuştur (16). Tanı alan hastaların %30 ise 75 yaş ve üstü olan hastalardır (17). 50 yaşın altında tanı alan hastaların çoğunlukla sol kolon ve rektal tümörler olduğu ve bunların genellikle kötü histolojik özellikler ile ileri evrelerde tanı aldığını gözlemlenmiştir. Yaşlı hastalarda ise daha çok sağ kolon tümörleri görülürken bu tümörlerin daha yüksek mikrosatellit instabiliteye sahip olduğu tespit edilmiştir (16). İleri yaşta tanı alan hastaların ise 5 yıllık genel sağkalım oranlarının tüm yaş grupları arasında incelendiğinde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (16, 17).

2.2.2. Cinsiyet

Kolorektal kanserlerin sıklığının ve şiddetinin de cinsiyet ile ilişkisi bulunmaktadır. Kolorektal kanserler global olarak ele alındığından erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (18). Kadınlarla kıyaslandığında erkeklerin daha düşük hayatta kalma oranları mevcuttur (18, 19). Östrojen, oral kontraseptifler, hormonal terapiler, diyet ve fiziksel aktivite gibi etkenlerin bu sonuçta katkısının olduğu düşünülmektedir. Öte yandan kadınların erkeklere göre daha agresif seyreden sağ kolon tümörlerine yakalanma riski daha fazladır (19).

2.2.3. Obezite

Yaşam tarzı farklılıkları, antibiyotik kullanımları ve azalan fiziksel aktivite gibi sebeplerin kolorektal kanserlere yakalanma riskini artırdığı düşünülmüştür. Özellikle bu gruptaki genç insanların tarama testlerine de dahil olmaması, ileri evrelerde tanı almasına sebep olmaktadır (20). Önerilen fiziksel aktivite miktarından daha aktif bir yaşam tarzı benimsemiş olan kişilerin, içlerinde kolorektal kanserinde bulunduğu bir çok hastalığın görülme sıklığında anlamlı azalma

olduğu görülmüştür (21). Obezite ve kolon kanseri olan kadınlarda mutasyona uğramış olan ortak genlerin her iki hastalığa sebep olabilen immünolojik yollarda etkili olduğu görülmüştür (22).

2.2.4. Diyet

Alınan besinlerin kolon mikrobiyatasında değışime sebep olarak kolon sağlığını ve kolon kanser riskini etkilediğı bilinmektedir. İşlenmiş gıda tüketimindeki artış kolon kanser riskini artırırken liften zengin gıda tüketiminin ise riski azalttığı bilinmektedir (23). İmmunoterapi alan kolon kanseri hastalarında yüksek lifli beslenmenin daha iyi tedavi sonuçları verdiği gözlemlenmiştir (24). Kırmızı et tüketiminin ve hiperinsülineminin de kolon kanseri riski oluşturduğu ortaya konmuştur (25).

2.2.5. Sigara ve Alkol

Sigaranın kolon mukozasındaki kansere karşı koruyucu özellik taşıyan mikrobiyataya etki ederek kolon kanseri için bilinen bir risk faktörü olan inflamatuvar bağırsak hastalığına yol açmaktadır. Alkol ise kolon mukozasındaki anti-inflamatuvar özelliğı olan bakterilerin sayısında azalmaya yol açmaktadır (26). Düşük folat ve metionin içeren diyetle birlikte seyreden alkol tüketiminin ve erken yaşta sigara maruziyetinin kolon kanseri riskini artırdığı ortaya konmuştur (25). Ayrıca sigara maruziyeti olan kolorektal kanserli hastalarda; hastalık ilişkili ve tüm sebeplere bağı mortalitenin hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

2.2.6 Aile Öyküsü

Kolorektal kanser açısından aile öyküsü olmayan hastalar ile aile öyküsü pozitif olan hastalar kıyaslandığında, aile öyküsü prediktif bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat pozitif aile öyküsüne çevresel faktörlerin etkisi bulunmaktadır (28). Genetik predispozisyon gösteren

kolorektal kanserler hariç tutulduğunda, aile öyküsü olan kişilerin kolorektal kansere yakalanma riski, aile öyküsü olmayan popülasyona göre 2-4 kat artmıştır (3). Sadece birinci derece aile üyelerinde kolorektal kanser öyküsü olması, kişilerin tarama açısından yüksek riskli konumda değerlendirilmesi açısından yeterli değildir (29). Tarama için en önemli kriterlerin yaş ve aile öyküsü olarak belirlenmiş olmasına rağmen, erken başlangıçlı kolorektal kanser tanısı alan hastaların %75'inde aile öyküsü negatiftir. Bunun sebebinin ise diyet, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ilişkili faktörler olduğu savunulmaktadır (30).

2.2.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından olan Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit; vücudun intestinal mukoza değişimine karşı oluşan bozulmuş cevaptan dolayı meydana gelir. Ülserasyon ile seyreden rekürrent inflamasyon ve doku restorasyonu her iki hastalık için de kolorektal kanser riskini artırmaktadır. Kolit ilişkili karsinogenetik yolak, sporadik kanser yolağına göre daha az anlaşılabilmiştir (31). 10 yıldan fazladır yaygın inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar kolorektal kanser açısından artmış riske sahiptir ve bu risk erken yaşta inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alanlar için daha fazladır (32). Yapılan çalışmalara göre; Ülseratif Kolit tanılı hastalarda kolorektal kanser gelişme riski Crohn Hastalığı olanlara göre daha fazladır (33).

KRK riski artmış grupta bulunan hastaların takibinde başvuru ana yöntemler; profilaktik kolektomi ve endoskopik gözlemdir. Endoskopik işlemlerle premalign lezyonlar erken dönemde tanınıp tedavi edilebilmektedir (32). Literatürde, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişileri taramaya başlama yaşı konusunda fikir birliği sağlanmış olmasına rağmen tarama aralıkları ile ilgili kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır (33). Tüm rehberler taramaya başlama zamanının, tanı anından sonra 6 ile 10 yıl arası olmasını önermektedir (34). Yeni moleküler teknikler ile daha efektif tarama yapılabileceği öne sürülmüş olup henüz bu konuda endoskopik taramaya üstün olabilecek başarılar elde edilmemiştir (35).

2.2.8. Kalıtsal Kolorektal Kanseri Sendromları

2.2.8.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)

Ailesel Adenomatöz Polipozis hastalığı; nadir görülen, otomozal dominant olarak kalıtılan, çoklu kolon polipleri ile seyreden ve tedavi edilmediği takdirde kolon kanseri olarak sonuçlanan bir durumdur. Hastalıktan sorumlu tutulan gen 'adenomatous polyposis coli gene (*APC*)'dir. Hastaların %70 gibi bir kısmında; multipl osteomalar ve dental anormallikler gibi çeşitli ekstraintestinal bulgulara gelişmektedir (36). Tüm kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır olup her iki cinsde eşit dağılım göstermektedir ve genellikle hayatın ikinci dekada ortaya çıkmaktadır (37). Tedavisi ise erken tanı ve profilaktik proktokolektomidir (36, 37).

2.2.8.2. Lynch Sendromu

Lynch Sendromu, kolorektal kanserlerle ilişkili en yaygın kalıtsal sendromdur. Teşhisin doğrulanması için eksik mismatch onarımına sebep olan gendeki germline mutasyonunun tanımlanması gerekmektedir (38). Önceden Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) sendromu olarak bilinen Lynch Sendromu; genel popülasyonda %0.36 olarak görülmektedir. Hastalar aynı zamanda endometriyal, over, üriner sistem, gastrik, ince bağırsak ve beyin tümörleri riski altındadır. Spesifik tarama yöntemlerinin yaygınlaşması ile morbiditede azalma sağlanmıştır (39).

2.2.8.3. Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers Sendromu nadir görülen ve otozomal dominant olan bir herediter polipoz bir hastalık olup gastrointestinal hamartom ve mukokutanöz pigmentasyonlar ile karakterizedir. Hamartomatöz polipler tüm gastrointestinal sistem boyunca yer alabilir ve zaman zaman kanama ve invazyon gibi acil cerrahi gerektirebilecek komplikasyonlara yol açabilmektedir (40). Bu hastalar incelendiğinde; en çok gastrointestinal ve meme kanseri insidanslarının arttığı gözlemlenmiştir (41).

2.3. Koruyucu Faktörler

Kolorektal kanserlerin kesin sebebi bilinmemesine rağmen risk faktörleri tanımlanmıştır. En önemli 3 risk faktörleri olarak yaş, diyet ve genetik suçlanmıştır. Hayvansal yağların ve gıdaların tüketimindeki artışın kolorektal kanser riskini artırdığını gözlemlenmiştir. Kolon mukozasının potansiyel karsinojenlerle karşılaşmasını azalttığı için yüksek lif düşük yağ içerikli gıdalarla beslenmek kolorektal kanser riskinde azalma sağlamaktadır. Vitamin A, C ve E zengin besinlerle beslenmekte olumlu etkiler yapmaktadır (42).

Hem primer hem sekonder korumada egzersizin faydaları hakkında fikir birliği mevcuttur. Mekanizması tam olarak bilinmese de, kanser tanısı aldıktan sonra bile hem yaşam kalitesini artırarak hem de kanser ilişkili ve genel mortaliteyi düşürerek hastalara fayda sağlamaktadır (43).

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçların (NSAİD) kullanımı kolorektal kanserlerin hem insidansını hem de hastalık ilişkili mortaliteyi yarı yarıya düşürmektedir. NSAİD'lerin kemoprotektif olarak kullanılmasındaki en önemli engel bu ilaçların nitrik oksit salınımı yapan formlarının sentez edilememesidir. Farmakolojik alandaki gelişmelerin, bu anlamda hastalara fayda etmesi beklenmektedir (44).

2.4. Patogenez

Kromozomal instabilite (CIN) yolağı, mikrosatellit instabilite (MSI) yolağı ve CpG ada metilatör fenotipi (CIMP) / serrated neoplazi yolağı, kolorektal kanserlerin patogenezi incelendiğinde temel olarak karşımıza çıkan üç yolağıdır (45).

2.4.1. CIN Yolağı

Adeno-karsinom sekansı olarak da bilinen bu yolağı, arka arkaya olan mutasyonlardan oluşmaktadır. Adenomatous Polyposis Coli (*APC*) tümör supresör genindeki mutasyon ile

başlar ve sonrasında KRAS mutasyonlarının aktivasyonu gelir (46). Devamında ise TGF- β , PIK3CA ve TP53 yolakları gibi mutasyonlar gelmektedir. Bu yolakta arka arkaya en az 7 mutasyon gereklidir. Bu yolakta 80 kadar mutasyon belirlenmiştir fakat bunlardan küçük bir grubu (<15) gerçek tümör genezis olarak ele alınmıştır (47). Örneğin APC mutasyonları insan ve fare modellerinde adenom oluşumunda başlatıcı olay olarak görev yapar. Buna karşılık, KRAS'ın mutasyonel aktivasyonu, in vivo kanseri başlatamaz ve yalnızca APC'deki bir mutasyonla birleştirildiğinde, mutant KRAS, tümörün ilerlemesini teşvik eder (48).

2.4.2. Mikrosatellit İnstabilite (MSI) Yolağı

DNA üzerinde yer alan mismatch onarım grubu olarak adlandırılan bölgedeki genetik bozukluk nedeniyle oluşan mikrosatellit instabilite sebebi ile gerçekleşmektedir. CIN yolağının aksine patogeneze daha az anlaşılabilmektedir. Normalde bu gen, DNA üzerindeki uyumsuz eşleşmiş baz çiftlerini tespit ederek onarım yapmaktadır. Fakat genetik bozukluk olduğunda düzeltme yapılamayıp mikrosatellit instabilite oluşmaktadır. Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde görülür. Lynch sendromu olan hastaların %95'inden fazlasında görülmektedir. MSI genellikle, sesil serrated adenomlardan gelişen tümörlerde ve sağ kolonda daha sık görülür (45, 49).

2.4.3 CIMP / Serrated Neoplazi Yolağı

Serrated kolorektal lezyonlar, kolorektal kansere yol açan premalign lezyonlar olarak tanındığından, geleneksel morfolojik adenom-karsinom dizisine ek olarak, "serrated neoplazi yolu" olarak adlandırılan yeni bir morfolojik yol tanımlanmıştır. Geçtiğimiz yıllarda araştırmacılar, serrated kolorektal lezyonda ve daha sonra kolorektal kanserde normal mukozayı bozabilen bu yeni yolun moleküler temelini anlamaya çalıştılar (50, 51). Moleküler düzeyde, serrated lezyonlardan kaynaklanan kolorektal kanserler, sporadik MSI ve CpG adası metilatör fenotipi (CIMP) olmak üzere iki farklı moleküler yoldan kaynaklanır; CIMP, serrated yolu kolorektal kansere doğru yönlendiren ana mekanizma olarak kabul edilir. Adenom-karsinom yolundan ortaya çıkan kolorektal kanserlerin aksine, APC'yi inhibe eden mutasyonlar serrated neoplazi yolunda nadiren gösterilmiştir. Üstelik APC mutasyonları varlığında

karsinogenez için ilk adım görevi görmezler. serrated neoplazi yolundan ortaya çıkan çoğu kolorektal kanser bir BRAF mutasyonu taşıırken, K-RAS mutasyonları daha az sıklıkta görülür .(52)

2.5. Tarama Yöntemleri

Kolorektal kanser, kolon ve rektum mukozasından gelişen, büyük çoğunluğu adenokarsinom olarak sınıflandırılan invaziv ve malign bir neoplazmdır. KRK'lerin büyük çoğunluğu normal mukozadan gelişen kolorektal poliplerden kaynaklanmaktadır ve bunların bir kısmı invaziv KRK'lere ilerler (53).

Çeşitli özellikler, KRK'leri tarama için ideal bir hastalık grubu olmasını sağlar. Adenomların ve sapsız serrated lezyon polip öncüllerinin büyük bir kısmı endoskopik olarak tanımlanabilir, bu da polipektomiye ve kanserin önlenmesine olanak tanır (6). Adenomlar, sapsız serrated lezyonlar ve KRK'ler, tespit edilebilir moleküler belirteçlere sahip anormal hücreleri kalın bağırsak lümenine döker ve aynı zamanda kanama eğilimine sahiptirler. Bu da dışkı bazlı testler ile tespit edilmesine olanak tanır. Ortaya çıkan kan bazlı testler ise polipler ve kanserle ilişkili genetik ve epigenetik değişikliklerin tespit edilmesine olanak sağlayabilir. Poliplerin ve kanserin gelişmesi için gereken uzun sürenin yanı sıra, birçok kişide erken evre kanserlerin asemptomatik olma eğilimi, polipektomi ve kanserlerin önlenmesi için tarama yapmaya uygun bir fırsatı tanır ve erken teşhis ile etkin tedavilerin uygulanmasına olanak sağlar. Sonuç olarak, KRK'nin patogenezi ve doğal seyrine ilişkin mevcut anlayışımız, taramanın etkili olabileceğini desteklemektedir (53).

KRK taraması kimlere ve nasıl yapılacağına karar vermek için öncelikle kişinin risk grubu belirlenmelidir (54). Adenomatöz polip veya kolorektal kanser öyküsünün olmaması, kalıtsal kolorektal kanser sendromu öyküsünün olmaması, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsünün olmaması, ailede KRK öyküsünün olmaması orta riskli olarak tanımlanabilmektedir (55). Taramaya ne zaman başlanması gerektiği ile ilgili fikir birliği ise şu şekildedir; orta riskli kişiler 50 yaşında taranamaya başlanmalı ve yaşam beklentisinin 10 yıldan uzun olduğu durumlarda 75 yaşına kadar devam ettirilmelidir (54, 55). Aile öyküsünün pozitif olması gibi ek risk faktörlerinin olduğu durumlarda ise tarama yaşının 45 hatta 40 olarak belirlenebileceğini öneren rehberler mevcuttur (56).

Ülkemizdeki kolorektal kanser tarama rehberi incelendiğinde ise 2016 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan Türkiye Kanser Kontrol Programı karşımıza çıkmaktadır. Bu programa göre tüm erkek ve kadınların 50-70 yaş arasında taranması önerilmiştir. Tarama yöntemi olarak ise önerilen yöntemler ise 2 yılda bir ‘Gaitada Gizli Kan Testi’ ve 10 yılda bir kolonoskopidir (57).

Familyal adenomatöz polipozis yönünden aile öyküsü pozitif olan kişilerin 10-11 yaşlarından itibaren yılda ya da 2 yılda bir kolonoskopi ile taranmaya başlanması önerilmiştir. Yüksek derecede displazi olan çok sayıda adenom olması halinde cerrahi tedavi endikasyonu vardır (58).

Birinci derece akrabasında (kardeş, çocuk, anne, baba) 60 yaşın altında kolorektal karsinom ve 50 yaş altında adenomatöz polip öyküsü olan kişilerde taramaya 40 yaşında ya da kanserin ortaya çıkmasından 10 yıl önce taramaya başlanmalıdır. Eğer hastalarda 1 cm üzerinde soliter adenom veya multipl adenomatöz polip öyküsü varsa üç yıl sonra kolonoskopi tekrarlanmalıdır. Eğer kolonoskopi normalse beş yıl sonra tekrarlanabilir. Eğer hastalarda kolorektal karsinom öyküsü varsa rezeksiyondan bir yıl sonra kolonoskopi, eğer kolonoskopi normalse üç yıl, ve yine normalse beş yıl sonra tekrarlanabilir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında pankolit olması durumunda sekiz yıl sonra her bir-iki yılda bir, proktit ya da sol kolon tutulumunda 15 yıl sonra her bir-iki yılda bir kolonoskopi ile taranmalıdır (59).

Kolorektal kanser tarama yöntemleri invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayrılmıştır.

2.5.1. Non-invaziv Testler

2.5.1.1. Gaita Bazlı Testler

Guaiac bazlı gaitada gizli kan testi (gFOBT), fekal immunokimyasal test (FIT) ve çok hedefli gaita DNA (FİT kombine, FIT-DNA) testinden oluşur.

Guaiac Bazlı Gaita Gizli Kan Testi (gFOBT)

gFOBT, heme ile peroksidaz reaksiyonunu değerlendirmek için spontan bağırsak hareketine guaiac geliştiricinin uygulandığı bir testtir. Bir gFOBT (Hemoccult Sensa, Beckman Coulter) için, ilerlemiş kolorektal neoplazi ve kolorektal kanser için bildirilen duyarlılık sırasıyla %6 ila %17 ve %50 ila %75 arasında değişmektedir (60). İleri neoplazi için özgüllük %96 ile %99 arasında değişmektedir. Test evde kolaylıkla yapılabilse de, birden fazla numune

gerektirdiğinden, kırmızı etten etkilenmesinden, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilecek aspirin gibi ilaçlardan kaçınılması gerektiğinden ve gastrointestinal sistemin herhangi bir yerindeki kanamadan dolayı yanlış pozitif sonuç verebileceğinden dolayı gFOBT, büyük ölçüde FIT ile değiştirilmiştir (53).

Fekal İmmünokimyasal Test (FİT)

Spontan bağırsak hareketinde gizli kanın varlığını değerlendirmek için hem'in globin kısmına karşı bir antikor kullanır. Özellikle ABD'de mevcut olan FIT'ler için performans, üreticiye ve belirli ürünlere göre büyük farklılıklar göstermektedir. İleri kolorektal neoplazi ve kolorektal kansere yönelik duyarlılık sırasıyla %25 ila %27 ve %74 ila %81 arasında değişmektedir. İleri neoplazi özgüllüğü %95 ile %96 arasında değişmektedir (60). Test için diyet ve ilaç değişikliği gerekli olmaması ile gFOBT'dan ayrılmaktadır. Aspirin veya antitrombotik ilaçların eş zamanlı kullanımından duyarlılığın, özgüllüğün veya pozitif prediktif değerinin etkilenip etkilenmediğine ilişkin veriler karışıktır ancak aspirin veya antitrombotik ilaçlar kullanan hastalarda test yapıldığında pozitif prediktif değeri muhtemelen azalmaktadır (61, 62).

Çok Hedefli Gaita DNA Testi (FIT-DNA)

Gaitada bulunan hasarlı veya bozulmuş DNA'nın tespit edilmesi prensibi ile çalışmaktadır. Ücreti yüksek olan bir testtir. Fekal immunohistokimyasal Test(FTT) ile eş zamanlı yapılmaktadır. Sensitivitesi kolorektal kanser için %62-100 arasındayken, ileri seviye adenomlar için %27-82 arasındadır. Testin spesifitesi ise %82-100 aralığındadır (63).

2.5.1.2. Kan Tetkikleri

Metillenmiş serum septin 9 (Epi proColon, Epigenomics AG), septin 9 geninin promoter bölgesinin metilasyonunun varlığını test etmek için kullanılan bir kan testi olarak kullanılır (64). Testin mevcut versiyonu için ileri neoplazi ve KRK'ye yönelik duyarlılıklar sırasıyla %25 ve %68 olup özgüllük %79'dur (60, 65). Diğer rutin tarama testlerini reddeden kişilere yıllık olarak yapılması ve bir kez anormal sonuç elde edilmesi halinde kolonoskopi yapılması önerilmektedir (53).

2.5.1.3. Radyolojik Tetkikler

Bilgisayarlı Tomografi (BT/CT) Kolonografi

BT kolonografi, polipleri ve kanseri BT taramasıyla değerlendirir. Mevcut protokoller genellikle hem bağırsak hazırlığı hem de oral opak maddenin yanı sıra kolonun şişirilmesini gerektirir, ancak sedasyon gerektirmez. 1 cm'den büyük lezyonlar için duyarlılık %67 ile %94 arasında değişir (60). Bilgisayarlı tomografi kolonografi testinin özgüllük değerleri ise %86 ile %98 arasında değişmektedir. Takip gerektiren potansiyel olarak önemli kolon dışı bulgulara ilişkin tahminler %3,4-26,9 arasında değişirken, muhtemelen önemsiz veya tam olarak karakterize edilmemiş ve muhtemelen takip gerektiren lezyonlar için ise %1,3-11,4 arasındadır (66). Bazı çalışmalar, girişim yapan hekimin, girişim öncesindeki BT kolonografi sonuçlarından habersiz olarak yapılan kör kolonoskopiyle karşılaştırıldığında KRK açısından daha üstün duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Risk grubundaki kişiler için 5 yılda bir yapılması önerilmiştir (53).

2.5.2. İnvaziv Tetkikleri

2.5.2.1. Rektosigmoidoskopi

Bağırsak hazırlığının tamamlanmasından sonra, sadece rektum ve distal kolonda polip olup olmadığını değerlendirmek için başvuru ve esnek bir endoskop yardımı ile yapılan invaziv bir testtir. Sıklıkla sedasyon olmadan gerçekleştirilir. Sigmoidoskopun erişebileceği büyük adenomlar ve KRK'ye yönelik duyarlılığının %95 olduğu tahmin edilmektedir. Spesifitesinin ise %87 olduğu rapor edilmiştir (67). Yanlış pozitifler, adenom veya klinik olarak anlamlı olmayan serrated lezyonlardan oluşmaktadır (67). Sigmoidoskopi programının duyarlılığı, distal poliplerin bulunmasıyla ek olarak yapılan kolonoskopi değerlendirmesiyle tamamlanır. Ancak izole proksimal kolon polipleri veya KRK'si olan hastalar tespit etmekte yetersizdir. Tarama amacı ile her 5 yılda bir veya yıllık FIT ile birlikte olması durumunda her 10 yılda bir yapılması önerilir (53, 67).

2.5.2.2. Kolonoskopi

Kolonoskopide bağırsak hazırlığı sonrasında tüm kolon ve rektumu değerlendirmek için esnek bir endoskop kullanılır. Rektosigmoidoskopiyle farklarından birisi de kolonoskopi işlemi neredeyse her zaman bir tür sedasyonla birlikte yapılır. 1 cm'den büyük adenomlar ve KRK için duyarlılığın %95 olduğu tahmin edilmektedir (67). Ancak kolonoskopiye BT kolonografiyle karşılaştıran 3 çalışmada 1 cm'den büyük lezyonlar için duyarlılığın %89 olduğu tahmin edilmektedir (60). KRK için özgüllük oranı ise %86 ila %89 arasında olarak gözlemlenmiştir (60, 67). Yapılan kolonoskopinin normal olması halinde 10 yıl sonra tekrarlanması önerilmektedir (53).

2.5.2.3. Kapsül Kolonoskopi

Kolon kapsülü, bağırsak hazırlığının ardından tüm kolonun ve rektumun değerlendirilmesi için küçük bir hap kamerasının uygulanmasını içerir. Bir kayıt cihazı, çekilen resimleri yakalar ve bunlar, hastanın kapsülü testi uygulayan merkeze tekrar ulaştırması sonrası incelenir. Mevcut nesil kolon kapsülünü (PillCam COLON 2, Medtronic) kullanan, bir tarama popülasyonunda duyarlılık ve özgüllüğün değerlendirilmesi için kolonoskopiye referans standart olarak kullanan üç çalışma mevcuttur. Yeterli bağırsak hazırlığına ve kolondan tam geçiş süresine sahip olarak tanımlanan yeterli muayeneye sahip bireyler arasında, ≥ 1 cm poliplerin duyarlılığı %85 ila %88 arasında ve özgüllüğü %97 ila %99 arasından değiştiği gözlemlenmiştir (68, 69). Bu çalışmalar, bağırsak hazırlığı yetersiz olan ve geçiş süresi yetersiz olan deneklerin analizlerin dışında bırakılması ve deneyimli okuyucuların tüm kapsülleri okumakla görevlendirilmesi nedeniyle olağan değerlendirme ortamındaki kapsül performansından muhtemelen daha iyi sonuçlanmıştır (53). Ancak KRK taraması için kolon kapsülünü onaylanmamıştır (6, 53).

2.6. Tanı

2.6.1. Semptom ve Klinik Bulgular

Semptomlar, prognozun kötü olduğu kolon kanserinin geç dönemlerinde sık ve belirgin görülürken hastalığın erken döneminde tanı alan kişilerde daha az ve daha ılımlı olarak görülür (70). Sık görülen semptomlara bakıldığında karşımıza; karın ağrısı (%44), bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler (%43), hematokezya veya melena (%40), zayıflık veya halsizlik (%20) ve istemsiz kilo kaybı (%6) çıkmaktadır (71, 72). Daha az görülen semptomlar arasında mide bulantısı ve kusma, halsizlik, anoreksi ve karın şişliği yer alır. Kolon kanseri ishal veya kabızlık ile ortaya çıkabilse de, bağırsak alışkanlıklarında yakın zamanda meydana gelen bir değişikliğin kronik anormal bağırsak alışkanlıklarından ziyade kolon kanserinden kaynaklanma olasılığı daha yüksektir (70) (6).

Semptomlar kanserin lokasyonuna, kanserin büyüklüğüne ve metastaz varlığına bağlıdır. Sol kolon kanserlerinin kısmi veya tam bağırsak tıkanıklığına neden olma olasılığı sağ kolon kanserlerine göre daha fazladır çünkü sol kolon lümeni daha dardır ve proksimal kolondaki suyun yeniden emilmesi nedeniyle daha iyi şekilli dışkı tutma eğilimindedir (73).

Distal kanserler bazen büyük rektal kanamaya neden olur, ancak proksimal kanserler nadiren bu semptomu verir çünkü kan dışkıyla karışır ve kolonik geçiş sırasında kimyasal olarak parçalanır. Proksimal kanserlerden kaynaklanan kanama gizli olma eğilimindedir ve hastalar major rektal kanama olmadan demir eksikliği anemisi ile başvurabilirler. Anemi halsizlik, yorgunluk, dispne veya çarpıntıya neden olabilir. İlerlemiş kanser, özellikle metastatik olduğunda, kanser kaşeksisine neden olabilir (70, 73).

Gastrointestinal kanamadan kaynaklanan anemi solgunluğa neden olabilir. Demir eksikliği anemisi kaşık tırnak oluşumuna sebep olabilir. Lingual eritem ve papilla kaybıyla kendini gösteren glossit ve dudakların pullanması veya çatlaması ile kendini gösteren şelit saptanabilir. Hipoalbuminemi klinik olarak periferik ödem, asit veya anazarka şeklinde ortaya çıkabilir. Hipoaktif veya tiz bağırsak sesleri gastrointestinal obstrüksiyonu düşündürür. Karında ele gelen kitle ilerlemiş hastalığı düşündüren nadir bir bulgudur. Rektum kanseri dijital rektal muayene ile palpe edilebilir (74).

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

Kolon kanseri olan hastaların yaklaşık yarısı anemiktir. Fakat anemi yaygın olarak tespit edilen bir laboratuvar bulgusudur. Dolayısıyla anemisi olan hastaların yalnızca küçük bir kısmında kolon kanseri görülür. Ancak nedeni belirlenemeyen demir eksikliği anemisi, özellikle yaşlılarda kolon kanseri açısından değerlendirmeyi gerektirir (75). Kolon kanseri olan hastalarda karaciğer fonksiyonunun rutin serum biyokimyasal parametreleri genellikle normal sınırlar içerisindedir. Ancak hepatik metastazlarda serum alkalen fosfataz ve serum laktat dehidrojenaz seviyeleri artabilir (73).

Serum karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi, özellikle erken ve yüksek oranda tedavi edilebilir kolon kanseri olan hastalarda duyarlılığın yetersiz olması nedeniyle kolon kanseri taramasında yararlı değildir (76). Bununla birlikte ameliyat öncesi yapılan testler, kanser prognozu açısından ve ameliyat sonrası düzeylerle karşılaştırma için faydalıdır. Ameliyat öncesi yüksek serum CEA seviyesi kötü prognostik göstergedir ve serum seviyesi ne kadar yükseğe kanserin yaygın olması ve ameliyat sonrası nüks olasılığı da o kadar yüksektir (76). Tümör rezeksiyon cerrahisi sonrası CEA düzeyinde normalleşmenin sağlanamaması, eksik rezeksiyonun göstergesi olabilmektedir. Ameliyat sonrası normalleşmenin ardından sürekli ve ilerleyen bir artış ise kanserin nüksetme olasılığı düşündürmelidir (5).

2.6.3. Görüntüleme Yöntemleri

BT, kolorektal kanserli hastalarda karın bölgesini görüntülemek için standart yöntem olmuştur. BT ile karaciğer metastazlarını tespit etme yaklaşık %85 doğruluk oranıyla mümkündür. BT, büyük karaciğer lezyonlarını saptamada küçük karaciğer lezyonlarından çok daha duyarlıdır. BT, T evrelemesinde doğrulamada güvenilirliği orta derecedir. Örneğin, çok merkezli büyük bir çalışmada T evrelemesinin doğruluğu yalnızca %74 olarak raporlanmıştır (77).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle küçük metastatik lezyonlar ile normal karaciğer dokusunun ayırımında kontrast maddesinin özelliğinden dolayı BT'ye göre daha üstündür (78). MRG'nin bu avantajına rağmen; BT'nin daha düşük maliyetli olması, daha yaygın kullanılabilir olması ve görüntü yorumlama alanında uzman kişilerin daha fazla olması nedeniyle BT standart testtir (73).

PET/BT, tekrarlayan hastalık olduğundan şüphelenilen belirsiz lezyonları metabolik olarak karakterize ederek, cerrahi öncesi tam bir evreleme yaparak ve gizli metastatik hastalığı tanımlayarak kolorektal kanserin değerlendirilmesinde yararlı bir araç gibi görünmektedir. PET/BT'nin ilerlemiş primer rektal kanserli hastaların neredeyse üçte birinde tedaviyi değiştirdiği gösterilmiştir (79, 80).

2.7. Evreleme

Kolorektal kanser tanısı konulduktan sonra tedavi planının belirlenmesi için tümör evrelenmesi yapılması gerekmektedir. Tedaviden optimal fayda sağlanması ve standardize yaklaşım amacı için kullanılan ve uluslararası standart olarak kabul edilen iki yöntem benimsenmiştir. Bunlar; The American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve The International Union Against Cancer tarafından belirlenen tümör, lenf nodu ve metastaz(TNM) evreleme sistemidir.

TNM evrelemesi yalnızca fizik muayene ile sınırlı olmayıp, radyolojik görüntüleme gibi non-invaziv yöntemler ve endoskopik inceleme, biyopsi ve intraoperatif bulgular gibi invaziv yöntemlerinde sonuçlarının harmanlanmasına dayanmaktadır. T, lokal uzanım, N, bölgesel lenf nodları, M, uzak metastaz durumunu göstermektedir. Evrelemenin daha doğru olması için en az 12 lenf nodunun incelenmesi önerilmektedir (81, 82).

Tablo 1. TNM Evrelemesi (AJCC 8) (82)

Primer Tümör: T Evresi		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu	
T1	Tümör submukozaya invaze	
T2	Tümör muskularis propriaya invaze	
T3	Tümör muskularis propria boyunca perikolorektal dokulara invaze	
T4	T4a	Tümör viseral periton yüzeyine nüfuz etmiştir
	T4b	Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık
Bölgesel Lenf Nodları : N Evresi		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	1 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1b	2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)i
N2	N2a	4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
	N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz: M Evresi		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	M1a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)
	M1b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölge metastaz
	M1c	Peritoneal yüzeyde metastaz

Tablo 2. TNM Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik Gruplar) (AJCC8) (82)

Evre		T	N	M
0		T _{is}	N0	M0
I		T1-T2	N0	M0
II	A	T3	N0	M0
	B	T4a	N0	M0
	C	T4b	N0	M0
III	A	T1-T2	N1	M0
		T1	N2a	M0
	B	T3-T4a	N1	M0
		T2-3	N2a	M0
		T1-2	N2b	M0
	C	T4a	Na	M0
		T3-T4a	Nb	M0
		T4b	N1-N2	M0
IV	A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
	C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.8. Tedavi

Kolorektal kanser tedavisi temel olarak lokal ve sistemik tedavi şeklinde ikiye ayrılmıştır. Cerrahi, radyoterapi ve girişimsel radyolojik olarak yapılan tedaviler lokal tedavi kısmını oluşturur. Sistemik tedavide ise kemoterapi ve immünoterapi yer almaktadır. Tedavi rejimi belirlenirken; hastalığın evresine, mutasyon tiplerine, hastanın yaşına, patofizyolojik durumuna, cinsiyetine, hastanın mevcut komorbiditelerine ve sosyoekonomik durumuna göre karar verilebilir ve mevcut seçenekler sırasıyla kullanılabilir (82).

2.8.1. Evre 0 Kolorektal Kanser Tedavisi

En yüzeysel olup kolon mukozasında lamina propriyaya invazyonu olmayan tümörler Evre 0 tümörlerdir. Mukoza ile sınırlı olup tedavi olarak cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Lezyon boyutunun uygun olduğu durumlarda basit polipektomi veya lokal eksizyon önerilmektedir.

Fakat lezyon durumunun uygun olmadığı vakalarda ise cerrahi olarak kolon rezeksiyonu yapılabilmektedir (73, 82).

2.8.2. Evre I Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre I kolorektal kanserli hastalarda genel öneri sistemik kemoterapiden kaçınarak cerrahi eksizyon ile kür hedeflenmesidir. Yapılacak olan cerrahi işlemin mevcut primer tümör odağını ve lokal lenf nodlarını içermesi gerekmektedir. Cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranlarının %95 gibi yüksek bir değer olmasının da etkisi ile adjuvan kemoterapi de önerilmemektedir (83, 84). Derin submukozal invazyon ve tomurcuklanma derecesinin fazla olması, bazı çalışmalarda lenf nodu diseksiyonunu ve ek cerrahi işlemleri bir endikasyon olarak kabul etmektedir. Lenf nodu metastazının; derin submukozal invazyon ve tomurcuklanma derecesi fazla olan tümörlerde, olmayanlara göre daha fazla görüldüğü öne sürülmüştür (85).

2.8.3. Evre II Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre II kolorektal kanserlerin tedavi rejiminin belirlenmesi için hastaların risk grubu belirlenmesi gerekmektedir. Örnekleme sırasından 12'den fazla lenf nodu örnekleme yapılmış hastalar düşük riskli grupta tanımlanabilir ve bu hastalar için adjuvan sistemik kemoterapi olmaksızın cerrahi eksizyon ile tedavi edilmesi önerilmiştir (82, 86). Bunun aksine; örnekleme sırasında 12'den az lenf nodu örneği alınmış vakalar, az diferansiye tümör olanlar, vasküler, lenfatik, perinöral invazyon olanlar, T4 hastalık varlığı, klinik olarak obstrüksiyon ve perforasyonla tanı alanlar yüksek riskli grupta kabul edilmektedir. Yüksek riskli grupta cerrahiye ek olarak, flurourasil (5- FU) ve okzaliptatinli kombinasyon (FOLFOX, FLOX, CapeOX gibi) şeklinde adjuvan sistemik kemoterapiler önerilmektedir. Okzaliptatinli kombinasyonların; tek ajan flurourasile göre sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PSK) sürelerini uzattığı gözlenmiştir (87, 88).

2.8.4. Evre III Kolorektal Kanser Tedavisi

Evre III kolorektal kanser hastalarından adjuvan sistemik kemoterapi önerilmektedir (82, 87). Kemoterapi seçeneklerinden ise; 5-FU, kapesitabin, FOLFOX ve kapesitabin+okzaliplatin mevcuttur. Kemoterapi rejimleri başlanmasından önce hastaların risk grupları belirlenmeli ve tedavi süresi ayarlanırken dikkate alınmalıdır. Hasta eğer düşük risk grubunda ise; CapeOX 3 ay, FOLFOX ise 3-6 arası planlanması önerilmiştir. Yüksek risk grubundaki hastalar içinse FOLFOX 6 ay olacak şekilde, kapesitabin+okzaliplatin ise 3-6 ay arası olacak şekilde verilmesi önerilmektedir (87).

2.8.5. Evre IV Kolorektal Kanser Tedavisi

Kolorektal kanser tanısı alan hastaların beşte birinde tanı anında sırasıyla en sık karaciğer, akciğer ve periton olmak üzere metastatik tutulum vardır (89). Metastatik hastaların tedavi süreci uzun ve komplike olabileceği için tedavi öncesi hastaların yaşı, cinsiyeti, tümörün lokasyonu, metastaz sayısı, hastanın mevcut komorbiditeleri, performansı, semptomları ve tümörün histopatolojik belirteçleri (KRAS/NRAS, BRAF, MSI) incelenmelidir (6, 87). Seçilmiş metastatik vakalarda, gastrointestinal kanalda obstrüksiyona sebep olan primer lezyonlar ya da kanamaya sebep olan metastatik lezyonlar cerrahi olarak rezeke edilmelidir. Karaciğer metastazı olan bazı hastalar metastazektomi veya ablasyon tedavisine uygun olabileceği için bu seçenekler açısından değerlendirilmelidir. Cerrahi olarak rezeke edilmesi mümkün olmayan metastatik hastalarda sistemik kemoterapi rejimleri gündeme gelmektedir. Sistemik kemoterapi olarak; 5- FU, kapesitabin, irinotekan, okzaliplatin bazlı rejimlere (FOLFOX, FOLFİRİ, vb.) ek olarak, bevasizumab, setuksimab, aflibercept, ramusirumab, panitumumab tedavide tercih edilebilir (90).

İnoperabl Evre 4 hastalarda RAS, BRAF ve MSI mutasyon analizi yapılmalıdır. RAS mutant hastalarda XELOX, FOLFOX, FOLFİRİ rejimlerine ek olarak Anti-VEGF ajanlardan olan bevasizumab kemoterapi protokolüne eklenebilirken, RAS mutant olmayan hastalarda FOLFOX, FOLFİRİ ve Anti-EGFR (setuksimab, panitumumab) ajanların beraber yer aldığı kemoterapi protokolleri kullanılabilir. BRAF mutant hastalarda ise FOLFİRİ ve bevasizumab kombinasyonu önerilebilir (82, 87, 91, 92).

Primer tümör yerleşim yerinin sağ kolon veya sol kolon olmasına bağlı olarak Anti-EGFR ajanlara karşı olan yanıtın farklı olabileceğini ön süren çalışmalar mevcuttur. Bu sebeple, tedavide verilecek olan sistemik kemoterapi seçilirken, primer tümörün lokalizasyonunun da göz önünde bulundurulması önem kazanmıştır (93).

Kemoterapi rejimi olarak 5-FU, folinik asit ve oksaliplatinden oluşan FOLFOX, kapesitabin ve oksaliplatinden oluşan CAPOX, 5-FU, folinik asit ve irinotekandan oluşan FOLFİRİ rejimleri bulunmaktadır. FOLFOX ve FOLFİRİ gibi ikili kombinasyon rejimlerinden daha toksik olmasına rağmen, FOLFOXİRİ veya FOLFİRİNOX protokolü ile uygulanabilen üçlü tedavi, başlangıç performans skoru iyi olan, tedaviyi tolere edebilecek özellikle genç ve biyolojik olarak kötü prognoz özelliklerine sahip (sağ taraflı kanserler, 28 BRAF V600E mutasyonu, büyük tümör hacmi, başlangıçta rezeke edilemeyen karaciğer metastazları) hastalar için uygun bir ilk basamak rejimi olarak düşünülebilir (94).

Birinci basamak kemoterapi rejiminde FOLFOX ile FOLFİRİ arasındaki tercih yapılırken, çoğunlukla kemoterapi protokollerinin yan etki ve toksisite profili göz önüne alınarak yapılır. FOLFİRİ de yer alan irinotekan; diyare, alopesi ve kemik iliği süpresyonu gibi yan etkileri mevcuttur. Genellikle irinotekana bağlı toksisite kümülatif olmadığı için hastalık progresyon gösterinceye kadar kullanılabilme imkanı tanımaktadır. Dikkat edilmesi gereken başka bir nokta ise karaciğer tarafından metabolize edildiği için hiperbilirubinemi gelişmesi halinde doz revizyonu ihtiyacı oluşturmaktadır (95). Oksaliplatin ise irinotekanın aksine daha az diyare ve karaciğer toksisitesinin sebep olmaktadır. Önemli bir yan etkisi olan nöropati ise kümülatif özellik gösterdiği için progresyon olmadan da tedavi revizyonunu gerekli kılabilir (96).

Birinci basamakta oksaliplatin bazlı FOLFOX veya CapOX ya da irinotekan bazlı FOLFİRİ verildikten sonra progresyon gelişmesi halinde ikinci basamak için diğer protokole geçilmesi benimsenmiş bir tedavi yaklaşımıdır (87, 94).

İrinotekan ve oksaliplatin içeren rejimler gibi birinci basamak tedavide tercih edilen protokollere bir Anti-VEGF ajanı olan bevacizumab eklemenin sağkalımı anlamlı düzeyde arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. National Comprehensive Cancer 29 Network (NCCN) kılavuzundaki önerilere bakılacak olursa birinci basamak tedavide konvansiyonel kemoterapiye bevacizumab eklenmesi önerilmektedir (97, 98).

Kolorektal karsinogeneizde bir diğer önemli bir sinyal yolağı olan EGFR sinyal yolağı uyarıldığında RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolları aktifleşerek karsinogeneze yol açmaktadır. Anti-EGFR monoklonal antikorlar (panitumumab ve stuxsimab), EGFR'nin hücre

dışındaki spesifik bölgesine tutunarak RAS/RAF/MEK/ERK yolağını bloke eder. Metastatik kolorektal kanser hastalarında bu tedavinin klinik olarak faydası gösterilmiştir (99). Bu grup ilaçların en sık yan etkisi akneiform döküntüler olup bu lezyonlarla sağ kalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve anti-EGFR tedavi etkinliğini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılmaktadır (100).

BRAF mutasyonu görülen malign melanom gibi kanserlerin tedavisinde etkili olan BRAF inhibitörleri, BRAF mutant kolorektal kanser hastalarının tedavisinde tek ajan olarak kullanıldıklarında aynı şekilde etki gösteremedikleri ortaya konmuştur (101, 102). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, BRAF mutant kolorektal tümörlerde yapılan BRAF mutasyonuna ek olarak MEK ve EGFR inhibisyon tedavisinin olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir ve bu tedavi modalitesi NCCN tarafından önerilmeye başlanmıştır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmamız; 01.01.2014 ile 30.08.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde biyopsi ile kolorektal kanser tanısı alan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalardan tanı anında metastatik hastalığa sahip olanlar, birinci basamakta FOLFOX veya FOLFIRI rejimi alanlar, tedavi sürecini yine bu merkezde devam etmiş olanlar ve 18 yaşından büyük olanlar dahil edilmiştir.

Retrospektif olarak hastaların dosyaları taranarak, tüm hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, progresyon ve exitus tarihleri, primer tümörün yerleşim yeri (sağ kolon, sol kolon, rektum), tümör histolojik alt tipi, genetik mutasyon analizi; K-RAS, N-RAS, BRAF durumu, metastaz yeri(lenf nodu, karaciğer, akciğer, periton, kemik, diğer), kemoterapi bilgileri, tedavi yanıtları (progresyon, stabil hastalık, kısmi yanıt, tam yanıt), birinci basamakta aldığı kemoterapi rejimleri ve Anti-VEGF veya Anti-EGFR tedavi alıp almadıkları kaydedilmiştir.

Genel sağkalım(OS), hastalarda birinci basamak tedavi başlangıcından ölüme kadar geçen süre; progresyonsuz sağkalım (PFS) ise birinci basamak tedavi başlangıcından ilk progresyonun tespit edildiği tarihe kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.10.2022 tarihli 70904504/563 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir Kohort çalışmasıdır.

3.4. Verilerin Toplanması

Hasta verinin toplanmasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi otomasyon sisteminden ve hastaların e-Nabız sistemlerinden faydalanılmıştır. Tanı tarihi hastaların onaylı patoloji raporlarının çıktığı tarih olarak alınmıştır. Çalışma başlangıcında taranan verilerde Evre-IV hastalığa sahip toplam 114 hasta bulunmuştur. 12 hasta, tedavi sürecinde takipleri bırakması veya başka bir merkezde devam etmesi, 6 hasta tanı ve ilk sıra kemoterapiyi dış merkezde almaları, 2 tanesi ikinci bir primer tümör olması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalardan 8 tanesi performans skoru düşük olması nedeniyle sistemik kemoterapiye uygun bulunmamıştır. 4 hasta ise ilk sıra kemoterapilerini tamamlayamadan exitus olmuştur.

3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler, IBM SPSS 25.0 paket programı ve R yazılım dili temelinde JAMOVİ programı kullanılarak yapılmıştır. Veri setindeki incelenen 82 olgunun bilgileri analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler için sıklığı gösteren frekans, ortalama, ortanca, yüzde, ortanca $\pm$ SS değerlendirmeleri yapıldı. Normal dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ayrıca Çarpıklık ve Basıklık değerlerinin ± 1 kriteri içerisinde barınıp barınmadığını kriter alınarak normallik çıkarımı yapılmıştır. Normal dağılımın gözlenmediği durumlarda non-parametrik analizler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi kullanılmıştır. Parametrik testlerde 2 grup karşılaştırması olduğu takdirde Student T testi, 3 ve üzeri gruplarda Anova testi kullanılmıştır. Parametrik testlerin varsayımları sağlanmadığı takdirde eşdeğer non-parametrik testler yürütülmüştür. Ki-kare testi sonuçlarına dayanarak farklılığa yol açan grupları belirlemek için Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Anova analizinde p değerleri üzerinde benforronni düzeltmeleri uygulanmıştır. Tek değişkenli sağkalım analizleri JAMOVİ ClinicoPath modülü kullanılarak gerçekleştirilmiş, Cox regresyon katsayıları ve Kaplan-Meier sağkalım tabloları üzerinden değerlendirilmiştir. Log-olasılık çıkarımları üzerinden p değerleri hesaplanmıştır. Analizlerde, p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Demografik Bulgular ve Betimleyici İstatistikler

Çalışmaya katılan 82 hastanın (57 erkek %69.5, 25 kadın %30.5) yaşları 29 ile 85 arasında değişirken yaş ortalaması 59.6 (medyan = 59.5) olarak saptandı. Kadınların ortalama yaşı 57.4, erkeklerin ortalama yaşı 61 bulundu ve iki grup arasında yaş açısından farklılık saptanmadı ($p = .238$).

Tablo 3, tümör lokalizasyonlarına dair frekans bilgilerini içermektedir. Toplamda 82 hasta incelenmiştir. Lokalizasyonlara göre detaylar şu şekildedir: Sağ kolonda yer alan tümör sayısı 28'dir ve toplam tümörlerin %34.1'ini oluşturur. Sol kolondaki tümör sayısı ise 35'dir ve bu tümörler, toplamın %42.7'sini temsil eder. Rektum bölgesinde tespit edilen tümör sayısı 19'dur ve bu lokalizasyon, tümörlerin %23.2'sini oluşturur. Bu verilere göre sağ, sol ve rektum lokalizasyonlarındaki tümörlerin dağılımı incelendiğinde, sol taraftaki tümörlerin diğer lokalizasyonlara göre daha yüksek bir orana sahip olduğu görülmektedir

Tablo 3. Tümör Lokalizasyonu Frekansları

Tümör Lokalizasyonu	N	%	Kümülatif %
SAĞ	28	34.1 %	34.1 %
SOL	35	42.7 %	76.8 %
REKTUM	19	23.2 %	100.0 %

Verilere göre, tüm tümörlerin %86.6'sı (71 kişi) adenokarsinom histolojik tipine, %13.4'ü (11 kişi) ise müsinöz histolojik tipine aittir. (Tablo 4)

Tablo 4. Patolojik alt tip frekansları

Histoloji	Tümör Lokalizasyonu	N	%
ADENOKARSİNOM	SAĞ	21	25.6 %
	SOL	32	39.0 %
	REKTUM	18	22.0 %
MÜSİNÖZ	SAĞ	7	8.5 %
	SOL	3	3.7 %
	REKTUM	1	1.2 %

Toplam hasta sayısı (N) 82'dir. Adenokarsinom, sağ kolon (21, %25.6), sol kolon (32, %39.0) ve rektum (18, %22.0) bölgelerinde görülmüştür. Müsinöz türler ise sağ kolonda (7, %8.5), sol kolonda (3, %3.7) ve rektumda (1, %1.2) oranında saptanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 5, hastaların tümör özellikleri ve hastalık süreçleri üzerine bir bakış sunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın %85.4'ü ECOG performans 0-1, bunun yanında %14.6'sının performans skoru 2 olarak saptanmıştır. İlk sıra kemoterapi sonrası tedavi yanıtları incelendiğinde, hastaların %62.2'sinde parsiyel yanıt, %18.3'ünde tam yanıt ve %12.2'sinde progrese ve %7.3'ünde stabil hastalık saptanmıştır.

Genetik profiller üzerinde yapılan analizlerde, hastaların %61.0'unda KRAS/NRAS gen mutasyonu negatif, %34.1'inde ise pozitif saptanmıştır. BRAF geni incelendiğinde, çoğu hastada verilere ulaşılamamış olup saptanabilen verilerin %86.2'sinde negatif, %13.8'inde pozitif sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 5. Hasta gruplarının genel özellikleri

		N (%)
ECOG	PERFORMANS SKORU 0-1	70 (85.4%)
	PERFORMANS SKORU 2	12 (14.6%)
TEDAVİ YANITI	PROGRESE	10 (12.2%)
	STABİL HASTALIK	6 (7.3%)
	PARSIYEL YANIT	51 (62.2%)
	TAM YANIT	15 (18.3%)
KRAS / NRAS	NEGATİF	50 (61.0%)
	POZİTİF	28 (34.1%)
	BİLİNMIYOR	4 (4.9%)
BRAF	BİLİNMIYOR	53
	NEGATİF	25 (86.2%)
	POZİTİF	4 (13.8%)
LN Metastazı	NEGATİF	5 (6.1%)
	POZİTİF	77 (93.9%)
KC Metastazı	NEGATİF	12 (14.6%)
	POZİTİF	70 (85.4%)
AC Metastazı	NEGATİF	66 (80.5%)
	POZİTİF	16 (19.5%)
Periton Metastazı	NEGATİF	68 (82.9%)
	POZİTİF	14 (17.1%)
Kemik Metastazı	NEGATİF	75 (91.5%)
	POZİTİF	7 (8.5%)
Diğer Metastaz	NEGATİF	71 (86.6%)
	POZİTİF	11 (13.4%)

Hastaların metastatik durumlarına odaklanıldığında, lenf nodu metastazı %93.9, karaciğer metastazı %85.4, akciğer metastazı %19.5, periton metastazı %17.1, kemik metastazı %8.5 ve diğer metastatik durumlar %13.4 oranında tespit edilmiştir. En sık metastaz gösteren bölgeler sırasıyla; lenf nodu (%93.9), karaciğer (%85.4) ve akciğer (%19.5) olarak saptanmıştır.

Hastaların %8.5'i (7 hasta) tek metastaz gösterirken, %54.9'u (45 hasta) 2 metastaz, %29.3'ü (24 hasta) 3 metastaz, %4.9'u (4 hasta) 4 metastaz ve %2.4'ü (2 hasta) ise 5 metastaz göstermektedir. Bu verilere göre, hastaların çoğunluğunun multiple metastaz görüldüğü saptanmıştır.

Tablo 6. Tek ve çoklu metastaz gösteren hasta oranları

		N (%)
Metastaz sayısı	1	7 (%8.5)
	2	45 (%54.9)
	3	24 (%29.3)
	4	4 (%4.9)
	5	2 (%2.4)

Tablo 7. CEA ve CA19_9 Dağılımları

		N (%)
CEA (0-6,5)	Normal	37 (45.1%)
	Yüksek	45 (54.9%)
CA19_9 (0-34)	Normal	51 (62.2%)
	Yüksek	31 (37.8%)

Tablo 7, hastaların CEA (Karsinoembriyonik Antijen) ve CA19_9 düzeylerine göre dağılımlarını göstermektedir. Bu analizde, hastaların CEA düzeyleri iki grupta incelenmiştir. CEA düzeyi normal olan hastaların oranı %45.1 (37 hasta) iken, yüksek olan hastaların oranı %54.9 (45 hasta) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, CA19_9 düzeyleri de iki grupta değerlendirilmiştir. CA19_9 düzeyi normal olan hastaların oranı %62.2 (51 hasta) iken, yüksek olan hastaların oranı %37.8 (31 hasta) olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre, Kolorektal Kanser(KRK) tanısı alan hastaların önemli bir kısmında CEA ve CA19_9 düzeylerinde artış görülmektedir.

Tablo 8. ANTI-VEGF ve ANTI_EGFR Dağılımları

	N (%)
ANTI_VEGF	46 (%56.2)
ANTI_EGFR	28 (%34.1)
ALMAYAN	8 (%9.7)

Tablo 8, hastaların anti-VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ve anti-EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) tedavisi durumlarına göre dağılımlarını içermektedir. Bu analize göre, birinci basamakta Anti-VEGF tedavisi alan hastaların oranı %56.2 (46 hasta) 'dir. Benzer şekilde, Anti-EGFR tedavisi alan hastaların oranı ise %34.1(28 hasta) olarak ölçülmüştür. Her iki tedaviyi de almayan hastaların oranı %9.7 (8 hasta) olarak hesaplanmıştır.

Kemoterapi (KT) sayısı analizinde, hastaların %22.2'si (18 hasta) bir basamak KT tedavisi alırken, %35.8'i (29 hasta) 2 basamak KT tedavisi almıştır. Ayrıca, hastaların %24.7'si (20 hasta) 3 sıra sistemik kemoterapi kullanırken, %14.8'i (12 hasta) üç basamaktan fazla sistemik tedavi kullanmıştır. Nadir görülen durumlar arasında ise %1.2'lik oranlarla 5 sıra KT kullanan bir hasta ve 6 sıra KT kullanan bir hasta bulunmaktadır. Bu veriler, hastaların çoğunluğunun 2 veya 3 sıra KT kullandığı gözlemlenmektedir.

Tablo 9. Folfox ve Folfiri tedavisi alan grupların dağılımı

		N (%)
İlk Rejim	FOLFOX	46 (56.1%)
	FOLFIRI	36 (43.9%)
Progresyondaki Rejim	Progresyonda tedavi almayan N	15
	FOLFOX	23 (34.3%)
	FOLFIRI	36 (53.7%)
	DİĞER	8 (11.9%)

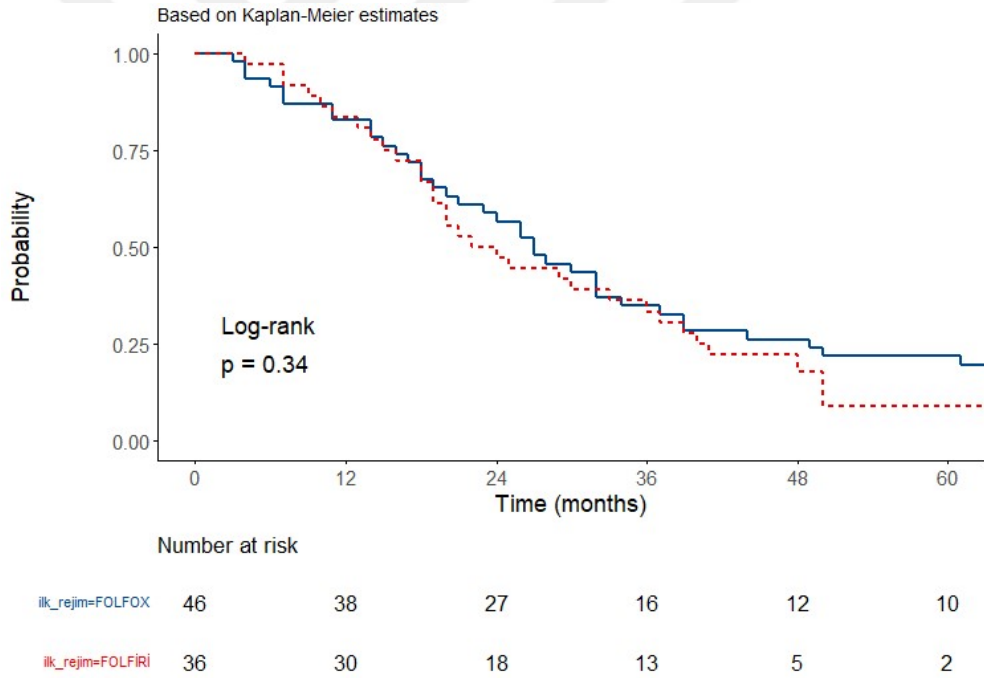
İlk tedavi rejimine baktığımızda, hastaların %56.1'i (46 hasta) FOLFOX rejimini kullanırken, %43.9'u (36 hasta) FOLFIRI rejimini kullanmıştır. Progresyondaki tedavi rejimine geçen hastalar incelendiğinde, progresyonda tedavi almayan hastaların sayısı 15'tir. Bu grupta, %34.3'ü (23 hasta) FOLFOX rejimini, %53.7'si (36 hasta) FOLFIRI rejimini, ve %11.9'u (8 hasta) ise diğer tedavi rejimlerinin kullanımı tespit edilmiştir. (Tablo 9)

Tüm Hasta Grubunda 1. Basamak Tedavilerinde Genel Sağkalım

Tablo 10. Medyan sağkalım analizi: 1. Basamak tedaviler

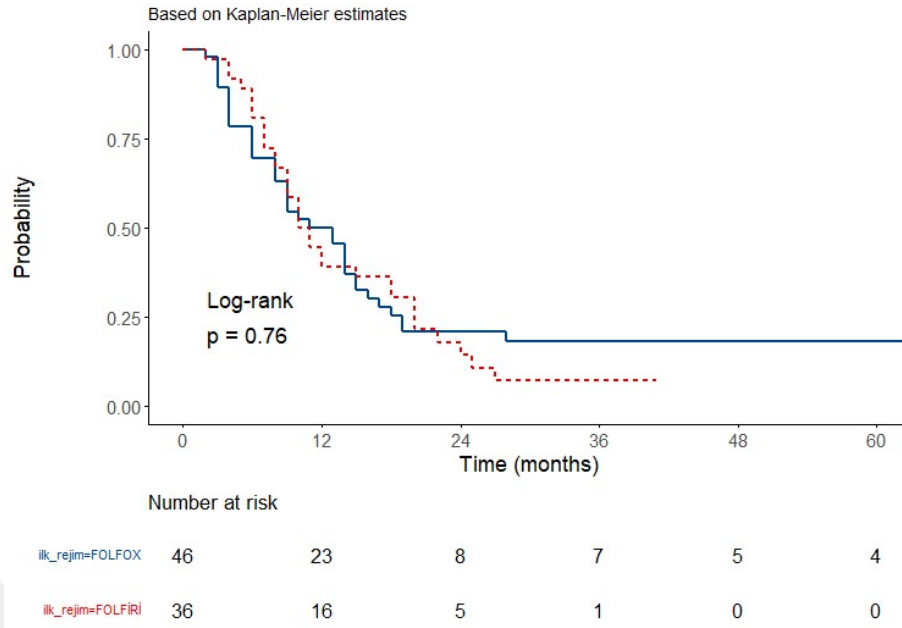
	N	Ort	SH	Medyan	95% Güven Aralığı	
					Alt eşik	Üst Eşik
FOLFOX	46	39.6	5.03	27	21	37
FOLFİRİ	36	31.3	4.11	23	19	37

Cox regresyon sonuçları, İlk Rejimde FOLFOX ve FOLFİRİ kullanımının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini öne sürmektedir (HR): 1.26 (0.78-2.03, p=0.343).



Şekil 1 İlk basamak tedavide Folfox ve Folfiri sağkalım analizi

Tüm Hasta Grubunda 1. Basamak Tedavilerinde Progresyonsuz Sağkalım



Şekil 2 İlk basamak tedavide Folfox ve Folfiri progresyonsuz sağkalım analizi

Progresyonsuz sağ kalım verileri, iki farklı ilaç rejimi altında incelenmiştir. FOLFOX rejimi alan hastaların (N = 46) progresyonsuz sağ kalım süresinin medyan değeri 12 [9 - 15, %95 CI], FOLFIRI rejimi alan hastaların (N = 36) ise progresyonsuz sağ kalım süresinin medyan değeri 10.5 [9 - 18, %95 CI] olduğu gözlemlenmiştir. Yürütülen Cox regresyon analizi progresyonsuz sağ kalımda ilk basamak tedavileri arasında anlamlı farklılık gözlememiştir (HR): 1.07 (0.67-1.72, p=0.777).

Tüm Hasta Grubunda 1. Basamak Tedavilerinde Hasta Yanıtı

Tüm hasta grubunda ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtıyla ilişkisi incelenmiştir. Tablo 11, hastaların tedavi yanıtlarını FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimlerine göre incelemektedir. FOLFOX tedavisi alan 46 hastanın %17'si progrese, %6.5'i stabil hastalık, %54'ü parsiyel yanıt, ve %22'si tam yanıt göstermiştir. Öte yandan, FOLFIRI tedavisi alan 36 hastanın %5.6'sı progrese, %8.3'ü stabil hastalık, %72'si parsiyel yanıt, ve %14'ü tam yanıt elde etmiştir. Bu sonuçlar, her iki tedavi rejimi arasında farklı yanıt profilleri olduğunu göstermektedir. Ancak, yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, tedavi yanıtı ile kullanılan tedavi rejimi arasında anlamlı

bir ilişki bulunmamaktadır ($X^2=4.13$, $p=0.25$). Yani, hastaların tedavi yanıtları, FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu nedenle, her iki tedavi rejimi de benzer tedavi yanıtlarını ortaya koymaktadır.

Tablo 11. Tüm hasta grubunda ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtı ile ilişkisi

	N	FOLFOX (N=46)	FOLFİRİ (N=36)	Test
TEDAVİ YANITI	82			
PROGRESE		8 (17%)	2 (5.6%)	$X^2=4.13$, $P=0.25$
STABİL HASTALIK		3 (6.5%)	3 (8.3%)	
PARSİYEL YANIT		25 (54%)	26 (72%)	
TAM YANIT		10 (22%)	5 (14%)	

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Sağkalım analizi için, sağ tarafta lokalize olan 28 hastanın genel sağkalım süresi 30.1 aydır. Medyan sağkalım süresi 21 ay iken, standart sapma 26.1 aydır. Minimum sağkalım süresi 4.00 ay iken, maksimum sağkalım süresi 104 aydır. Sol ve rektumda lokalize olan 54 hastanın ise genel sağkalım süresi 33.7 aydır. Medyan sağkalım süresi 29.5 ay, standart sapma 23.1 aydır, minimum süre 3.00 ay, ve maksimum süre 103 aydır.

Progresyonsuz sağkalım açısından, sağ kolonda lokalize olan 28 hastanın genel progresyonsuz sağkalım süresi 16.3 aydır. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi 8 ay, standart sapma 22.9 aydır, minimum süre 2.00 ay, ve maksimum süre 104 aydır. Sol kolon ve rektumda lokalize olan 54 hastanın genel progresyonsuz sağkalım süresi 16.4 aydır. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi 12 ay, standart sapma 14.3 aydır, minimum süre 3.00 ay ve maksimum süre 66 aydır.

Tablo 12. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım betimleyici istatistikleri

	Tümör Lokalizasyonu	N	Gnl	Med	SS	Min	Maks
Sağ Kalım	SAG	28	30.1	21	26.1	4.00	104
	SOL ve REKTUM	54	33.7	29.5	23.1	3.00	103
Progresyonsuz Sağ Kalım	SAG	28	16.3	8	22.9	2	104
	SOL ve REKTUM	54	16.4	12	14.3	3	66

Sağ veya sol kolon kanserinde genel sağkalım (HR): 0.78 (0.48-1.29, p=0.340) ve progresyonsuz sağkalım (HR): 0.78 (0.48-1.28, p=0.328) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde 1. Basamak Tedavilerinde Hasta Yanıtı

Sağ veya sol kolon kanserinde ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtı ile ilişkisini değerlendirmektedir. Sağ kolon kanseri olan 28 hastanın ilk basamak tedavi yanıtları, %18 progrese, %14 stabil hastalık, %50 parsiyel yanıt ve %18 tam yanıt olarak saptanmıştır. Sol ve rektum kanseri olan 54 hastanın tedavi yanıtları ise %9.3 progrese, %3.7 stabil hastalık, %69 parsiyel yanıt ve %19 tam yanıt olarak saptanmıştır. Yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, tedavi yanıtı ile sağ veya sol kolon kanserine göre anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($X^2=4.49$, $p=0.17$). Ayrıca, FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimleri arasında da tedavi yanıtı ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($X^2=0.05$, $p=0.82$). Bu veriler, sağ veya sol kolon kanserinde uygulanan ilk rejim tedavilerinin hastaların tedavi yanıtları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ve FOLFOX ile FOLFIRI tedavi rejimleri arasında da benzer tedavi yanıtlarının elde edildiğini göstermektedir.

Ayrıca, FOLFOX ve FOLFIRI rejimleri arasında, tümör lokalizasyonu bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.82$). Sağ kolon tümöründe, FOLFOX ve FOLFIRI kullananlar arasında hasta yanıtı ($p = .69$); sol kolon ve rektum tümöründe FOLFOX ve FOLFIRI kullananlar arasında hasta yanıtı ($p = .45$) arasında fark yoktur.

Tablo 13. Sağ veya sol kolon kanserinde ilk rejim tedavilerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi

	N	SAĞ (N=28)	SOL ve REKTUM (N=54)	Test
TEDAVİ YANITI	82			
PROGRESE		5 (18%)	5 (9.3%)	X ² =4.49, P=0.17
STABİL HASTALIK		4 (14%)	2 (3.7%)	
PARSİYEL YANIT		14 (50%)	37 (69%)	
TAM YANIT		5 (18%)	10 (19%)	
FOLFOX		16 (57%)	30 (56%)	X ² =0.05, P=0.82
FOLFIRI		12 (43%)	24 (44%)	

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde 1. Basamakta FOLFOX ve FOLFIRI Alan Hastalarda Genel ve Progresyonsuz Sağ Kalım

Tümör lokalizasyonunun genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi yoktur ($p = .522$). Benzer şekilde FOLFOX ve FOLFIRI kullanımının da genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p = .314$). Tümör lokalizasyonu ve ilk rejimin etkileşiminin yine genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi yoktur ($p = .470$).

Sağ ve sol kolon kanserinde FOLFOX ve FOLFIRI kullanımında progresyona kadar geçen süreler incelenmiş, tablo 14'de özetlenmiştir. Tümör lokalizasyonunun progresyona kadar geçen sürede anlamlı etkisi yoktur ($p = .962$). Benzer şekilde FOLFOX ve FOLFIRI kullanımının da progresyona kadar geçen süre üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p = .208$). Tümör lokalizasyonu ve ilk rejimin etkileşiminin yine progresyona kadar geçen süre üzerinde anlamlı etkisi yoktur ($p = .903$).

Tablo 14. Sağ ve sol kolon kanserinde ilk basamak tedavilerin OS ve PSF'ye etkisi

	Tümör Lokalizasyonu	İlk rejim	N	Gnl	Med	SS	Min	Maks
Genel Sağ Kalım	SAG	FOLFOX	16	34.3	23	32.5	4	104
		FOLFİRİ	12	24.5	20.5	13.1	4	50
	SOL ve REKTUM	FOLFOX	30	35.2	31	23.3	3	92
		FOLFİRİ	24	31.9	26.5	23.2	7	103
Progresyonsuz Sağ Kalım	SAG	FOLFOX	16	19.4	7	29.38	2	104
		FOLFİRİ	12	12.1	9	8.5	2	27
	SOL ve REKTUM	FOLFOX	30	18.1	13	17.51	3	66
		FOLFİRİ	24	14.4	11.5	8.62	5	41

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde Tedaviye ANTİ-EGFR veya ANTİ-VEGF Eklendiğinde FOLFOX ve FOLFİRİ Etkisi

Bu çalışmada, tedaviye anti-VEGF ve anti-EGFR eklendiğinde FOLFOX ve FOLFİRİ tedavisinin "Genel Sağ Kalım" ve "Progresyonsuz Sağ Kalım" üzerine etkisi Welch'ın tek yönlü ANOVA testi sonuçları ile değerlendirilmiştir. "Genel Sağ Kalım" grubu için elde edilen F değeri 0.539 olup, ilgili serbestlik dereceleri (df1=3, df2=33.1) ve p değeri (p=0.659) ile sunulmuştur. Aynı şekilde, "Progresyonsuz Sağ Kalım" grubu için F değeri 1.708, df1=3, df2=32.5 ve p değeri 0.185 olarak belirlenmiştir. Her iki durumda da elde edilen p değerleri, grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (p > 0.05). Anti-VEGF ve Anti-EGFR kullanmayan 8 hasta analiz dışında tutulmuştur.

Tablo 15. Tedaviye ANTI-EGFR ve ANTI-VEGF eklendiğinde ilk rejim tedavilerinin genel ve progresyonsuz sağkalıma etkisi

	Anti-VEGF/EGFR ve Rejim	N	Ort	Med	SS	Min	Maks	P
Genel Sağ Kalım	ANTI_EGFR ve FOLFOX	15	35.1	32	23.62	4.00	81.0	0.659
	ANTI_VEGF ve FOLFOX	25	28.6	23	22.37	4.00	95.0	
	ANTI_EGFR ve FOLFIRI	13	33.3	29	25.28	7.00	103.0	
	ANTI_VEGF ve FOLFIRI	21	26,7	21	18.09	4.00	79.0	
Progresyonsuz Sağ Kalım	ANTI_EGFR ve FOLFOX	15	20.8	13	22.74	3	81	0.185
	ANTI_VEGF ve FOLFOX	25	10.9	9	7.58	2	37	
	ANTI_EGFR ve FOLFIRI	13	15.3	12	7.09	7	27	
	ANTI_VEGF ve FOLFIRI	21	11.8	9	6.9	4	25	

Tablo 16. Tedaviye ANTI-VEGF ve ANTI-EGFR eklenmesinin Folfox ve Folfiri Rejiminde Hasta Yanıtına Etkisi

	N	PROGRESE (N=8)	STABİL HASTALIK (N=6)	PARSİYEL YANIT (N=50)	TAM YANIT (N=10)	Toplam (N=74)	Test
Anti-VEGF/EGFR ve Rejim	74						X ² =11.69, P=0.23
ANTI-EGFR+ FOLFOX		2.0 (25.0%)	1.0 (16.7%)	8.0 (16.0%)	4.0 (10.0%)	15.0 (20.3%)	
ANTI-EGFR+ FOLFIRI		0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	10.0 (20.0%)	3.0 (30.0%)	13.0 (17.6%)	
ANTI-VEGF+ FOLFOX		5.0 (37.5%)	2.0 (33.3%)	16.0 (32.0%)	2.0 (20.0%)	25 (33.7%)	
ANTI-VEGF+ FOLFIRI		1.0 (12.5%)	3.0 (50.0%)	16.0 (32.0%)	1.0 (10.0%)	21 (28.4%)	

Tedaviye ANTI-VEGF ve ANTI-EGFR eklenmesinin FOLFOX ve FOLFIRI rejiminde hasta yanıtına etkisi gözlenmemiştir (p < .05). Ancak, her bir kategoride hasta sayısının %5ten az olması yürütülen analizin bulgularına şüphe ile yaklaşılması gerektiğini gösterir.

5. TARTIŞMA

Dünya çapında en sık görülen üçüncü kanser olmakla birlikte, her yıl 2 milyondan fazla kişiye KRK tanısı konulmaktadır (104, 105). KRK tanısı alan bireylerin çoğunluğu 50 yaşın üzerinde olup tüm yeni KRK teşhislerinin yalnızca %12'si 50 yaşın altındaki kişilerden oluşmaktadır. En sık metastaz görülen solid organ karaciğerdir. Tanı anında hastaların %38'inde lokal hastalık, %35'inde bölgesel hastalık, %21'inde metastatik hastalık ve %6'sında ise evrelendirilememiş hastalık mevcuttur (106). İleri evrede tanı alan hastaların prognozları daha kötü seyretmektedir . Metastatik KRK, %14'lük 5 yıllık sağkalım oranıyla kötü bir prognoza sahiptir ve bu sayı son 5 yılda sabit kalmıştır (107).

Tek bir hastalık olarak adlandırılrsa da, kolorektal kanser sağ kolon (çekum, çıkan kolon ve hepatic fleksura) ve sol kolon (splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektum) olarak farklı klinik prezentasyonlar, semptomlar ve komplikasyonlar gösterebilmektedirler (108). Sağ kolon tümörlerinin prevalansı sol kolon tümörlerine göre daha az olmaktadır (109).

Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinden kullanılabilecek çeşitli kemoterapiler mevcuttur. Tedavide temel olarak ilk sırada FOLFOX veya FOLFIRI rejimleri tercih edilmektedir. Her iki tedavinin de ilk sıra kemoterapi olarak kullanılması, global olarak benimsenmiş bir yaklaşımdır. Günümüzde birinci sıra kemoterapilerle birlikte kullanılabilecek Anti-EGFR (setuksimab, panitimumab, vb) ve Anti-VEGF (Bevacizumab) gibi monoklonal antikorlar mevcuttur (110).

Epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) karşı kimerize bir monoklonal antikor olan setuksimab, histopatolojik olarak EGFR eksprese eden ileri veya metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda irinotekan ile kombinasyon halinde veya irinotekan başarısızlığının ardından tek ajan olarak kullanımı onaylanmıştır (99). Daha sonraki kanıtlar ise, setuksimab aktivitesinin, EGFR'nin tümör ekspresyonu ile ilişkili olmadığını göstermiştir (111). Bevacizumab ise fluorourasil bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde ilerlemiş kolorektal kanserli hastalar için onaylanmıştır (112). Yapılan çalışmalarla, setuksimab ve bevacizumabın sitotoksik kemoterapötik kombinasyonlarına eklenmesi, tek başına sitotoksik kemoterapilerden daha etkin olduğu gözlenmiştir (113). İlerlemiş veya metastatik kolorektal kanserli hastalara

yönelik bu yeni seçenekler, hangisinin optimal biyolojik monoklonal antikor-kemoterapi kombinasyonu olduğu sorusunu gündeme getirmiştir.

Bu çalışmamızda; metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta FOLFOX ve FOLFIRI protokollerinin primer tümör yerleşim yerlerine göre birinci basamak tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

KRK'nin her iki cinsiyet arasındaki dağılımı değerlendirmek, araştırmaların yapıldığı etnik, coğrafik ve sosyoekonomik etkenlerden etkilendiği için kesin bir oran belirlemek tam anlamıyla mümkün olmamaktadır. Meta-analiz çalışmalarının gösterdiği üzere kabul edilen oran ise erkeklerin kadınlara kıyasla daha sık KRK tanısı aldığıdır (114). Bizim çalışmamızda ise toplam 82 hasta mevcuttur. Bu hastaların 57'si erkek (%69.5) ve 25'i kadın (%30.5) olup literatür ile uyumludur. Yine hastalarımızın yaşı incelendiğinde 29 ile 85 arasında değişken olup yaş ortalaması 59.6 (medyan = 59.5) olarak saptanmıştır. Kadınların ortalama yaşı 57.4 iken bu oran erkekler arasında 61 bulunmuştur. Her iki cinsiyet arasında yaş açısından farklılık saptanmamıştır ($p = .238$). Rachel Gefen ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerinde 15 yıllık ulusal kanser veritabanı ait yaklaşık 775.000 hasta ile yaptığı analize göre metastatik KRK'nın en sık görüldüğü yaş gurubu 50-79 arası olarak tespit edilmiştir (16). Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde cinsiyet ve yaş dağılımı açısından literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tümör lokasyonu olarak bakıldığında ise çalışmamıza dahil edilen 82 hastanın 28 tanesi (%34.1) sağ kolon tümörü olup bu sayı sol kolon için 35 (%42.7) ve rektum için 19 (%23.2)'dur. Venook ve arkadaşlarının 1137 sayıda hasta ile yaptığı bir çalışmada ise sol kolon 689 (%60.6), 280 sağ (%24.6), 62 transvers (%5.5) ve 106 (%9.2) adet primer tümör bölgesi belirlenemeyen olarak çıkmıştır (11). Bizim çalışmamızda tümör lokasyonları incelendiğinde, hasta grubunun dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda genetik profiller üzerinde yapılan analizlerde, hastaların %61.0'unda KRAS/NRAS gen mutasyonu negatif, %34.1'inde ise pozitif saptanmış ve %4.9'unda ise sonuca ulaşılamamıştır. BRAF geni incelendiğinde, çoğu hastada verilere ulaşılamamış olup saptanabilen verilerin %86.2'sinde negatif, %13.8'inde pozitif sonuçlar elde edilmiştir. De Roock ve arkadaşları tarafından 747 hasta ile yapılan bir çalışmada ise bu oran 299 (%40) pozitif ve 448 (%60) olarak bulunmuştur (115). Tharin Z ve arkadaşları tarafından 522 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise KRAS 276 (%52.9) hastada pozitif, 246 (%47.1) hastada negatif bulunmuştur. Aynı çalışmada 430 hastada BRAF %10.2 oranı ile pozitifken %89.8 oranı

ile negatif gelmiştir (116). Bu anlamda hem literatürdeki oranların farklı olması hem de çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olması sebebi ile bulgularımız literatür ile uyumlu olmamıştır.

Hastaların metastatik durumlarına odaklanıldığında, lenf nodu metastazı %93.9 görülmüşken, en sık solid organ olarak ise karaciğer metastazı %85.4 oranında görülmüştür. Tournigand ve arkadaşlarının 220 tane ileri dönem KRK'li hastayla yaptığı randomize GENCOR çalışması (117) ve ESMO'nun metastatik KRK rehberi incelendiğinde (1), en sık metastaz saptanan solid organın karaciğer olduğu görülmüştür. Klinik çalışmamız bu anlamda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmaya katılan 82 hastanın aldıkları ilk sıra kemoterapi tedavileri incelendiğinde %56.1'i (46 hasta) FOLFOX rejimini kullanırken, %43.9'u (36 hasta) FOLFIRI rejimini kullanmış olduğu gözlemlenmiştir. Cox regresyon sonuçları, ilk tedavi rejimi olarak FOLFOX veya FOLFIRI kullanımının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini öne sürmektedir (HR): 1.26 (0.78-2.03, p=0.343). Çalışmamızda ayrıca her iki rejimin ilk sıra kemoterapi olarak kullanıldığında progresyonsuz sağ kalıma olan etkisi de değerlendirilmiştir. FOLFOX rejimindeki hastaların (N = 46) progresyonsuz sağ kalım süresinin medyan değeri 12 [9 - 15, %95 CI], FOLFIRI rejimindeki hastaların (N = 36) ise progresyonsuz sağ kalım süresinin medyan değeri 10.5 [9 - 18, %95 CI] olduğu gözlemlenmiştir. Yürütülen Cox regresyon analizi progresyonsuz sağ kalımda ilk basamak tedavileri arasında anlamlı farklılık gözlememiştir (HR): 1.07 (0.67-1.72, p=0.777). Hastaların birinci sıra kemoterapi aldıktan sonra FOLFOX ve FOLFIRI protokollerinin tedavi yanıtı üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. FOLFOX tedavisi alan 46 hastanın %17'si progrese, %6.5'i stabil hastalık, %54'ü parsiyel yanıt, ve %22'si tam yanıt göstermiştir. Öte yandan, FOLFIRI tedavisi alan 36 hastanın %5.6'sı progrese, %8.3'ü stabil hastalık, %72'si parsiyel yanıt, ve %14'ü tam yanıt elde etmiştir. Bu sonuçlar, her iki tedavi rejimi arasında farklı yanıt profilleri olduğunu göstermektedir. Ancak, yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, tedavi yanıtı ile kullanılan tedavi rejimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2=4.13$, p=0.25). Yani, hastaların tedavi yanıtları, FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu nedenle, her iki tedavi rejimi de benzer tedavi yanıtlarını ortaya koymaktadır.

Neugut ve arkadaşlarının 3785 adet yeni tanı evre 4 kolon kanserli hastalarla yaptığı ilk basamak kemoterapi olarak FOLFOX ve FOLFIRI karşılaştırmasında da her iki kemoterapi

rejiminin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerinde farkı olmadığını bildirmiştir (118). AJCC rehberleri de evre 4 KRK hastalarında kullanılan ilk sıra kemoterapi seçiminden FOLFOX ve FOLFIRI arasında genel ve progresyonsuz sağ kalım üzerinde farkı olmadığını ifade etmiştir (82). Ocak 2023'te European Society for Medical Oncology tarafından yayımlanan rehberde göre; metastatik KRK tanılı hastaların tedavisinde ilk sırada tercih edilen FOLFOX ve FOLFIRI protokollerinin genel sağkalım, progresyonsuz sağ kalım ve tedavi yanıtı açısından eş değer olduğunu bildirmiştir (1). Bu anlamda çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızın bir diğer odak noktası ise tanı anında metastatik olan KRK'lerin primer tümör yerleşim yerine göre sağ kolon ve sol kolon olarak ikiye ayırarak genel ve progresyonsuz sağ kalım ve tedavi yanıtı açısından değerlendirmek olmuştur. Sağkalım analizine bakıldığında, sağ tarafta lokalize olan 28 hastanın genel sağkalım süresi 30.1 aydır. Medyan sağkalım süresi 21 ay iken, sol ve rektumda lokalize olan 54 hastanın ise genel sağkalım süresi 33.7 ay olup medyan sağkalım süresi 29.5 aydır. Progresyonsuz sağ kalım medyan değeri sağ kolonda 8 ay olup bu süre sol kolon için 12 ay olarak ölçülmüştür. Sağ veya sol kolon kanserinde genel sağkalım (HR): 0.78 (0.48-1.29, p=0.340) ve progresyonsuz sağkalım (HR): 0.78 (0.48-1.28, p=0.328) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde ise; sağ kolon kanseri olan 28 hastanın %18'i progrese, %14'ü stabil hastalık, %50'si parsiyel yanıtı, ve %18'i tam yanıtı olduğu görülmüştür. Sol ve rektum kanseri olan 54 hastanın ise %9.3'ü progrese, %3.7'si stabil hastalık, %69'u parsiyel yanıtı, ve %19'u tam yanıtı olduğu görülmüştür. Yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, tedavi yanıtı ile tümör lokasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($X^2=4.49$, p=0.17). Ayrıca, FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimleri arasında da tedavi yanıtı ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($X^2=0.05$, p=0.82). Bu veriler, sağ veya sol kolon kanserinde uygulanan ilk rejim tedavilerinin hastaların tedavi yanıtları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ve FOLFOX ile FOLFIRI tedavi rejimleri arasında benzer tedavi yanıtlarının elde edildiğini göstermektedir.

Neugut ve arkadaşlarının 3785 adet yeni tanı evre 4 kolon kanserli hastalarla yaptığı çalışmada (118) ve Tharin Z ve arkadaşları tarafından 522 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da (116), tanı anında metastatik olan KRK hastalarındaki primer tümör yerleşim yerinin sağkalım ve tedavi yanıtı üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda son olarak tanı anında metastatik olan KRK hastalarının ilk sıra kemoterapi rejimlerine eklenebilen Anti-VEGF ve Anti-EGFR ajanlarının genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtına etkisinin araştırma amaçlanmıştır. Yapılan istatistik sonrası;

tedaviye Anti-VEGF ve Anti-EGFR eklenmesinin FOLFOX ve FOLFIRI rejiminde hasta yanıtına etkisi gözlenmemiştir ($p < .05$). Ancak çalışmamızda, her bir kategoride hasta sayısının %5'ten az olması nedeniyle çalışmamızdaki analizlerin istatistiksel değeri güçlü değildir. Venook ve arkadaşlarının 1137 adet metastatik kolorektal kanser tanımlı hasta ile yaptığı bir çalışmada; hastaların tedavi süresince aldığı kemoterapiye bir Anti-EGFR ajanı olan setuksimab eklenenler ile Anti-VEGF ajanı olan bevacizumab eklenen hastalar karşılaştırılmıştır. Medyan sağ kalım süresi setuksimab alan grupta 30 ay iken bevacizumab alan grupta 29 ay olarak ölçülmüş. Medyan progresyonsuz sağ kalım ise sırasıyla 10.5 ay ve 10.6 ay olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun tedavi yanıt karşılaştırmasında ise anlamlı fark bulunmadığı gözlenmiştir (11). Grassadonia ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 351 adet RAS-wild tipte olup birinci sıra kemoterapisine ek olarak Anti-EGFR (setuksimab veya panitumumab) veya Anti-VEGF (bevacizumab) alan yeni tanı metastatik KRK hastası primer tümör yerleşim yeri sağ kolon veya sol kolon olarak ayrılarak taranmış olup, setuksimab-panitumumab alan hastalar ile bevacizumab alan hastalar arasında genel sağkalımda fark bulunmadığı gözlenmiştir. Tedavi yanıtı değerlendirmesinde ise setuksimab-panitumumab alan sol kolon tümörlerinin genel ve progresyonsuz sağ kalım oranının daha iyi olduğu görülmüştür. Sağ kolon kanserlerinde ise benzer bir bulgu saptanmamıştır. Bevacizumab alanlara kıyasla anti-EGFR ajanlarla tedavi edilen sol kolon kanseri hastalarında, sağ kolon kanseri hastalarına göre daha olumlu sonuçlar gözlenmiştir (119). Literatür ile kıyaslandığında; hem literatürdeki sonuç farklılıkları hem de çalışmamızdaki hasta sayısının göreceli az olması bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu desteklemektedir.

Sağ ve sol kolon yerleşiminde moleküler testlere göre her ne kadar hedefe yönelik tedaviler değişse de irinitoken ve okzaliptatin bazlı terapilerin, tümör yerleşimine göre veya diğer moleküler testlere göre, birinci basamakta tedavi tercihinde bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Ancak klinik olarak okzaliptatinin uzun süreli kullanımının nöropati etkisi, irinotekan tedavisinin de alopesi ve myelosupresyon yapıcı etkileri olup her iki tedavi rejimi de eşdeğer tedavi başarısı sunmaktadır. Bu nedenle birinci basamak tedavi seçiminde ise hekim tercihinin göre değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Kolorektal kanser sık görülen ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Kolon anatomisinden dolayı, primer tümörün bulunduğu yer ile ilgili olarak hastalarda farklı semptom ve klinik bulgularla prezente olabilmektedir. Klinik bulgularındaki farklarının yanı sıra tümör hücrelerinin farklı histopatolojik özellikleri de olmaktadır. Tanı anında erken evre veya lokal hastalık olan kişilerin tedavi ile kür şansı yüksek olsa da, tanı anında ilerlemiş veya metastatik hastalık gelişmiş olan kişiler için tedavi her zaman başarı ile sonuçlanmayabilmektedir. Bu çalışmamızda tanı anındaki hastalığın anatomik lokasyonu ve histopatolojik özelliklerini göz önünde bulundurarak, birinci basamakta irinotekan veya oksaliplatin bazlı rejimleri metastatik hastalarda PFS, OS ve tedavi yanıtı bağlamında karşılaştırarak, hastalar için daha etkili bir tedavi yöntemi önerisinde bulunabilmeyi amaçladık. Çalışmamızdaki veriler doğrultusunda, tanı anında metastatik olan KRK hastalarının birinci basamak FOLFOX veya FOLFIRI protokolleri uygulanırken primer tümör lokasyonunun genel sağ kalım, progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtına etkisinin benzer olduğu sonucuna ulaştık. Fakat tedaviye eklenebilecek Anti-VEGF (bevacizumab) veya Anti-EGFR (setuksimab, panitumumab) ajanlarının sağkalım ve tedavi yanıtına etkisi açısından, hasta sayımızın nispeten az olması nedeni ile istatistiksel anlamda anlamlı veriye ulaşamadık.

Çalışmamızdaki bulgular doğrultusunda birinci basamakta oksaliplatin veya irinotekan bazlı rejimlerin PFS, OS ve tedavi yanıtı üzerinde birbirine üstünlüğü görülmemiştir. Bu nedenle birinci basamaktaki tedavi rejiminin seçiminde yan etki profilleri göz önünde bulundurularak, hastanın yaşı, ek komorbiditeleri, allerji öyküsü ayrıntılı şekilde değerlendirilerek, klinisyen seçimi doğrultusunda ilerlenmelidir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tek merkezden seçilmiş olması, göreceli olarak az hasta sayısı ile yapılmış olması ve sadece tanı anında metastatik olan hastaların dahil edilmesi nedeni ile sınırlı kalmıştır. Bu alanda çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32.
2. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*. 2003;16(4):376-88.
3. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9).
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(19):1420-5.
5. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(1):1-24, v.
6. Harrison's principles of internal medicine: Fourteenth edition / [editors, Anthony S. Fauci ... [and others]. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, [1998] ©1998; 1998.
7. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
8. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? *Ann Oncol*. 2006;17(9):1347-59.
9. Choi HY, Chang JE. Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17).
10. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(15):1271-82.
11. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(23):2392-401.
12. Saraiva MR, Rosa I, Claro I. Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1289-303.
13. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2005;365(9454):153-65.
14. Birben B, Ozkan E, Zulfikaroglu B, Soydal C, Tez M, Kucuk NO. Sentinel Lymph Node Biopsy for Gastrointestinal Cancers. *Nuclear Medicine Seminars*. 2017;3:129-39.
15. Abraham J, Gulley J, Allegra C. The Bethesda handbook of clinical oncology: Fourth edition 2014. 1-800 p.
16. Gefen R, Emile SH, Horesh N, Garoufalia Z, Wexner SD. Age-related variations in colon and rectal cancer: An analysis of the national cancer database. *Surgery*. 2023;174(6):1315-22.
17. Pilleron S, Withrow DR, Nicholson BD, Morris EJA. Age-related differences in colon and rectal cancer survival by stage, histology, and tumour site: An analysis of United States SEER-18 data. *Cancer Epidemiol*. 2023;84:102363.
18. Harvey BJ, Harvey HM. Sex Differences in Colon Cancer: Genomic and Nongenomic Signalling of Oestrogen. *Genes (Basel)*. 2023;14(12).
19. Grassadonia A, Carletti E, De Luca A, Vici P, Di Lisa FS, Filomeno L, et al. Prognostic value of gender and primary tumor location in metastatic colon cancer. *J Cancer*. 2023;14(15):2751-8.
20. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, et al. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):21.

21. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Bmj*. 2016;354:i3857.
22. Zhang XL, Zhang XF, Fang Y, Li ML, Shu R, Gong Y, et al. A possible genetic association between obesity and colon cancer in females. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1189570.
23. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(12):691-706.
24. Mann SD, Sidhu MD, Gowin KD. Understanding the Mechanisms of Diet and Outcomes in Colon, Prostate, and Breast Cancer; Malignant Gliomas; and Cancer Patients on Immunotherapy. *Nutrients*. 2020;12(8).
25. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(4):925-43.
26. Capurso G, Lahner E. The interaction between smoking, alcohol and the gut microbiome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):579-88.
27. Phipps AI, Baron J, Newcomb PA. Prediagnostic smoking history, alcohol consumption, and colorectal cancer survival: the Seattle Colon Cancer Family Registry. *Cancer*. 2011;117(21):4948-57.
28. Fernandez E, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Franceschi S. Family history and environmental risk factors for colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(4):658-61.
29. Solomon BL, Whitman T, Wood ME. Contribution of extended family history in assessment of risk for breast and colon cancer. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):126.
30. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341-53.
31. Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2011;185:99-115.
32. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer*. 1992;70(5 Suppl):1313-6.
33. Gaidos JK, Bickston SJ. How to Optimize Colon Cancer Surveillance in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1219-30.
34. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(3):314-21.
35. Jain SK, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease and colon cancer: a review. *Dig Dis*. 1997;15(4-5):243-52.
36. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1382-98.
37. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.
38. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(8):764-73.
39. Maratt JK, Stoffel E. Identification of Lynch Syndrome. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(1):45-58.
40. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):245-54.
41. Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):605-25.
42. Held-Warmkessel J. Colon cancer. Prevention and detection strategies. *Adv Nurse Pract*. 1998;6(7):42-5.
43. Trojian TH, Mody K, Chain P. Exercise and colon cancer: primary and secondary prevention. *Curr Sports Med Rep*. 2007;6(2):120-4.
44. Kaza CS, Kashfi K, Rigas B. Colon cancer prevention with NO-releasing NSAIDs. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002;67(2):107-20.

45. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016;469(2):125-34.
46. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759-67.
47. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2059-72.
48. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, Cheung A, Haigis MC, Glickman JN, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet.* 2008;40(5):600-8.
49. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002;16(4):775-810.
50. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330-7.
51. Mori Y, Yin J, Rashid A, Leggett BA, Young J, Simms L, et al. Instabilitytyping: comprehensive identification of frameshift mutations caused by coding region microsatellite instability. *Cancer Res.* 2001;61(16):6046-9.
52. Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, et al. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8).
53. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(3):393-414.
54. Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):124-38.
55. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81.
56. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, Chen JC, Dwyer A, Ahnen DJ, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer.* 2018;124(14):2964-73.
57. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu TKKP, Ankara, 2016 [
58. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015;33(2):209-17.
59. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112(2):594-642.
60. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama.* 2021;325(19):1978-98.
61. Ibuka T, Adachi S, Horibe Y, Ohno T, Mabuchi M, Suzuki Y, et al. Effects of antithrombotic drugs on the results of fecal immunochemical test in colorectal neoplasms screening. *Sci Rep.* 2021;11(1):4348.
62. Sawhney MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* 2010;55(6):1637-42.
63. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):441-50, w81.
64. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(4):298-313.

65. Potter NT, Hurban P, White MN, Whitlock KD, Lofton-Day CE, Tetzner R, et al. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem*. 2014;60(9):1183-91.
66. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405.
67. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, et al. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;325(19):1998-2011.
68. Cash BD, Fleisher MR, Fern S, Rajan E, Haithcock R, Kastenberg DM, et al. Multicentre, prospective, randomised study comparing the diagnostic yield of colon capsule endoscopy versus CT colonography in a screening population (the TOPAZ study). *Gut*. 2021;70(11):2115-22.
69. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Jr., Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*. 2015;148(5):948-57.e2.
70. Cappell MS, Goldberg ES. The relationship between the clinical presentation and spread of colon cancer in 315 consecutive patients. A significant trend of earlier cancer detection from 1982 through 1988 at a university hospital. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14(3):227-35.
71. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*. 1991;84(5):575-8.
72. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*. 1986;57(9):1866-70.
73. Cappell MS. From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Clin Lab Med*. 2005;25(1):135-77.
74. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1440-8.
75. Cappell MS, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: endoscopic findings, therapy, and complications. *Med Clin North Am*. 2002;86(6):1253-88.
76. Grem JL, Steinberg SM, Chen AP, McAtee N, Cullen E, Hamilton JM, et al. The utility of monitoring carcinoembryonic antigen during systemic therapy for advanced colorectal cancer. *Oncol Rep*. 1998;5(3):559-67.
77. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology*. 1996;200(2):443-51.
78. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002;224(3):748-56.
79. Heriot AG, Hicks RJ, Drummond EG, Keck J, Mackay J, Chen F, et al. Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):451-8.
80. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16964-75.
81. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol*. 2018;9(7):148-61.
82. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454-5.
83. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):999-1017.

84. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, Dharmarajan S, Glasgow SC, Hunt SR, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):15-21.
85. Shinagawa T, Tanaka T, Nozawa H, Emoto S, Murono K, Kaneko M, et al. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(1):6-12.
86. Chakrabarti S, Peterson CY, Sriram D, Mahipal A. Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):808-32.
87. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(4):359-69.
88. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1-42.
89. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
90. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70-83.
91. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *Jama*. 2021;325(7):669-85.
92. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:414-38.
93. Loree JM, Kopetz S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(8):551-64.
94. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology [Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
95. Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovren JP, Fuchs CS. Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1439-46.
96. Doroshow JH, Synold TW, Gandara D, Mani S, Remick SC, Mulkerin D, et al. Pharmacology of oxaliplatin in solid tumor patients with hepatic dysfunction: a preliminary report of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *Semin Oncol*. 2003;30(4 Suppl 15):14-9.
97. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(8):778-831.
98. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist*. 2013;18(9):1004-12.
99. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337-45.
100. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, Jung A, Neumann J, Modest DP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer*. 2013;132(1):236-45.
101. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36.
102. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4032-8.
103. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-59.

104. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
105. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018;55(9):330-79.
106. American Cancer Society: About Colorectal Cancer (2022) [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/about.html>].
107. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(1):1-4.
108. Hong TS, Clark JW, Haigis KM. Cancers of the colon and rectum: identical or fraternal twins? *Cancer Discov*. 2012;2(2):117-21.
109. Zhong M, Wu B. [Recent Advances on the Differences between Left- and Right-sided Colorectal Cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2021;43(6):980-5.
110. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, 3rd, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):678-700.
111. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1803-10.
112. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
113. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-9.
114. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022;128(24):4251-84.
115. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):753-62.
116. Tharin Z, Blanc J, Alaoui IC, Bertaut A, Ghiringhelli F. Influence of first line chemotherapy strategy depending on primary tumor location in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(4):1509-17.
117. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
118. Neugut AI, Lin A, Raab GT, Hillyer GC, Keller D, O'Neil DS, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(2):133-40.
119. Grassadonia A, Di Marino P, Ficorella C, Cortellini A, Cannita K, Parisi A, et al. Impact of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colon cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-EGFR or anti-VEGF monoclonal antibodies: a retrospective multicenter study. *J Cancer*. 2019;10(24):5926-34.