



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİYE DİRENÇLİ METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA REGORAFENİB'İN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tevfik Çağıl TEZCAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KEMOTERAPİYE DİRENÇLİ METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ
HASTALARDA REGORAFENİB'İN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tevfik Çağıl TEZCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Adem DELİGÖNÜL

Bursa-2020

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji ve insidans	2
2.1.2 Etiyoloji	3
2.1.3 Risk faktörleri.....	5
2.1.4 Kolorektal kanserin moleküler patogenezi	8
2.1.5 Spesifik moleküler anormallikler	11
2.1.6 Klinik ve tanı	13
2.1.7 Tarama	14
2.1.8 Laboratuvar testleri.....	16
2.1.9 Evreleme	17
2.1.10 Tedavi.....	24
3. MATERYAL VE METOD	38
1. Dahil Olma Kriterleri	38
2. Dışlanma Kriterleri.....	38
3. Veri Toplama Yöntemi	38
4. Veri Analiz Teknikleri	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	63
TEŞEKKÜR.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	75

KISALTMALAR

AFAP: ATENUE FAMILİYAL ADENOMATÖZ POLİPOZİS
AJCC: AMERİKAN KANSER BİRLİĞİ
APC: ADENOMATÖZ POLİPOZİS COLİ
ASCO: AMERİKAN KLİNİK ONKOLOJİ DERNEĞİ
BT: BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
CIMP: SİTOZİN-GUANİN ADACIK METİLATÖR FENOTİP
CIN: KROMOZAL İNSTABİLİTE
EGFR: EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜNÜ
FAP: FAMILİYAL ADENOMATÖZ POLİPOZİS
FDA: AMERİKAN GIDA VE İLAÇ DAİRESİ
FU: FLUOROURACİL
HNPCC: HEREDİTER NON-POLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER
KRK: KOLOREKTAL KANSERLER
mKRK: METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLER
MMR: MİSMATCH REPAIR
MSI: MİKROSATAELLİT İNSTABİLİTE
TNM: TÜRÖR-NOD-METASTAZ
UICC: ULUSLARARASI KANSER BİRLİĞİ
VEGFR: VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ
WHO: DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

ÖZET

Kolorektal kanser yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. 2018 global kanser istatistik verilerine göre cinsiyet gözetmeksizin en sık 3. kanserdir (%10,2). Yine aynı verilere göre mortalite oranı akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır.

Metastatik kolorektal kanserli hastaların çoğu, küratif olarak tedavi edilemez, ancak karaciğer ve / veya akciğer gibi organlarda metastatik hastalıkta, lokal nüks veya sınırlı intraabdominal hastalığı olan hastalar cerrahi ile tedavi edilebilir. mKRK'li diğer hastalar için tedavi palyatifdir ve genellikle sistemik kemoterapiden oluşur.

Doksanlı yılların başından itibaren metastatik kolorektal kanserin tedavisinde önemli ilerlemeler görülmüştür. Fluorourasil tek başına sağ kalım sürelerini 11-12 aya kadar uzatması ve tek başına etkinliğinin gösterilmesinden sonra kolon kanserinin tedavisinde yeni bir dönem başlamış. Sonraki yıllarda bir çok kemoterapi ilacı kullanılmaya başlamıştır. (Fluorouracil) FU dışındaki geleneksel sitotoksik ajanları içeren yeni aktif ajanların ve (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü) VEGFR ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedef alan biyolojik ajanların tedavide kullanılmaya başlanması, ortalama sağkalım süresini 11-12 aylardan yaklaşık 60 aylara çıkarmıştır.

Regorafenib, diğer reseptör ve hücre içi kinazların yanı sıra, anjiyojenik tirozin kinazların (VEGF reseptörleri dahil) oral olarak aktif bir inhibitördür. Regorafenib, daha önce floropirimidin, oksaliplatin- ve irinotekan bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş dirençli metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda metastatik kolorektal kanser tanısıyla takip edilen ve standart sistemik tedavilerden sonra progresyon nedeniyle multikinaz inhibitörü olan Regorafenib kullanan hastalarda; tedaviye yanıtı, toleransı, ilaç yan etkileri, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım retrospektif olarak değerlendirildi. Çoklu seçim kemoterapi alan hastalarda kurtarma tedavisinde

kullanılan regorafenib'in progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkili olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, Regorafenib, metastaz, kemoterapi

SUMMARY

EFFICIACY OF REGORAFENIB IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-RESISTANT METASTATIC COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer is common and deadly disease. According to the 2018 global cancer statistics data, it is the third most common cancer regardless of gender (10,2%). Again, according to the same data, the mortality rate is second after lung cancer.

Most patients with metastatic colorectal cancer cannot be cured, but a subset of patients with liver and / or lung isolated metastatic disease, local recurrence or limited intraabdominal disease can be treated surgically. The past 10 to 15 years have discussed significant advances in the treatment of metastatic colorectal cancer.

From the early 90s, Fluorourasil is the most effective agent alone, extending its survival to 11-12 months. Recently, the average survival is about three years, and five-year survival rates of only 20% of patients treated with chemotherapy have been reported. These developments led to the opening of new active agents containing traditional cytotoxic agents other than (Fluorourasil) FU and biological agents targeting angiogenesis and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).

Regorafenib is an orally active inhibitor of angiogenic tyrosine kinases (including (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) VEGF receptors), as well as other receptor and intracellular kinases. Regorafenib is used for the treatment of resistant metastatic colorectal cancer, previously treated with fluoropyrimidine, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy.

In our study, patients who were followed up with a diagnosis of metastatic colorectal cancer and who received a multi-kinase inhibitor Regorafenib due to progression after standard systemic treatments ; treatment response, tolerance, drug side effects, progression-free survival and overall

survival were evaluated retrospectively. Regorafenib, which is used in rescue treatment in patients receiving multiple-choice chemotherapy, has been shown to be effective on progression-free survival and overall survival.

Key words: Colorectal Cancer, Regorafenib, Metastasis, Chemotherapy

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. Dünya genelinde, her yıl yaklaşık olarak 1,25 milyon hastaya kolorektal kanser teşhisi konulmaktadır ve yıllık 600.000'den fazla hastanın kolorektal kanserden öldüğü bildirilmiştir (1). Kolorektal kanser (KRK) Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 55.000'den fazla hastanın ölümüne neden olmaktadır (2). 2018 global kanser istatistik verilerine göre cinsiyet gözetmeksizin kadın ve erkek cinsiyet arasında en sık görülen 3. kanserdir (%10,2). Yine aynı verilere göre mortalite oranı akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır.

Kolorektal kanserli hastaların %80'inin tanı anında rezektabl olup %20'sinde ise tanı anında metastaz saptanmıştır. Erken tanının iyi prognostik olup ilerleyen dönemlerde kolorektal kanser tanısı konulan hastaların en az %50'sinde metastaz saptanmıştır ve bu hastalarının çoğunun unrezektabl olduğu gösterilmiştir (3).

Rezektabl olmayan yada metastatik kolorektal kanserli hastalar için tedavi hedefe yönelik moleküler ajanlar ile yada hedefe yönelik tedaviler olmaksızın kombine kemoterapi tedavilerinin kullanılmasıdır. Kolorektal kanser tanılı hastalar için standart tedavi, floropirimidinler, oksaliptatin ve irinotekan bazlı kemoterapilerdir (kombinasyon halinde ve sırayla kullanılabilir). RAS mutasyonu saptanan hastalarda anti-VEGF (bevacizumab / aflibercept), RAS mutasyonu olmayan hastalarda, epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedefleyen monoklonal antikor (anti- EGFR; setuksimab ve panitumumab) ajanlar birlikte kullanılmaktadır (4).

Mevcut tüm standart tedavilere rağmen progresyon gelişen ve performansı iyi olan hastalar için ek tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Tüm bunlara rağmen, 2012 yılına kadar yukarıda belirtilen ajanların tükenmesinden sonra standart bir kemoterapi mevcut değildi. Eylül 2012 tarihinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), daha önce anti-VEGF veya anti-EGFR tedavisi ile veya bu kemoterapi olmadan standart kemoterapi ile tedavi edilmiş metastatik kolorektal kanserler için kurtarma tedavisi olarak regorafenib'in kullanılmasını onayladı. Regorafenib, onkogeneze, tümör anjiyogenezinde ve tümör mikroçevresinin modülasyonunda aktif olan çoklu protein kinazların aktivitesini bloke ettiği gösterilen bir oral çoklu kinaz inhibitörüdür. Tümör gelişiminin kritik

bir gücü olan anjiyogenez, birbirine bağılı sinyal yolları ile kontrol edilir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 2 ve tirozin kinaz, tümör anjiyogenezinde önemli roller oynar. Oral multikinaz inhibitörü olan Regorafenib, biyokimyasal ve hücresekin kinaz fosforilasyon yollarında endotel hücre kinazlarını güçlü bir şekilde inhibe eder. Ayrıca, regorafenib ilave anjiyogenik kinazları (VEGFR1 - 3, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü - fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1) ve mutant onkojenik kinazlar KIT, RET ve B - RAF'ı inhibe etmektedir (5).

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip edilen metastatik kolorektal kanser tanısıyla standart sistemik tedavilerden sonra progresyon gelişen hastalarda yeni seçim olarak tercih edilen oral multikinaz inhibitörü olan Regorafenib tedavisi alan hastalarda; tedaviye yanıtı, toleransı, ilaç yan etkileri, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım hakkında verileri hastane elektronik dosya sisteminden retrospektif inceleyerek ilacın etkinlik ve yan etkisi hakkında gerçek yaşam verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal kanserler

2.1.1. Epidemiyoloji ve insidans

Kolorektal kanserler, tüm dünyada sık görülen ve ölümcül olan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 101.420 kolon kanseri ve 44.180 rektal kanser dahil edilerek yılda yaklaşık 145.600 yeni kalın bağırsak kanseri vakasının teşhis edildiği tahmin edilmektedir (6). Bu verilere ek olarak yaklaşık olarak her yıl 51.020 Amerikalı'nın kolorektal karsinomdan hayatını kaybettiğini bildirilmiştir. Kolorektal kanser mortalitesi 1990 yılından bu yana giderek azalmakta olsa da, şu an yıllık yaklaşık yüzde 1,7 ila 1,9 oranıyla hala ABD'de kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra kanser kaynaklı ölümlerin üçüncü en yaygın nedeni ve erkeklerde kanser kaynaklı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (7). Ülkemizde 2012 yılında ölüme sebep olan hastalıklar içerisinde kanserler %21,1'lik oranla ikinci sırada yer almaktadırlar. Kolorektal kanser tüm kanserler içinde %7,6 oranında bulunmakta ve kanserlere bağlı tüm ölümler içinde %7,4 oranında mortaliteden sorumludurlar (8).

Bu gerilemelerin aksine, 50 yaşın altındaki erkek ve kadınlarda kolorektal kanser insidansı 1992'den 2012'ye kadar yılda yüzde 2,1 oranında artmıştır ve o zamandan beri artmaya devam etmektedir. Bu artışların genel olarak sol taraflı kanserler ve özellikle rektal kanserde olduğu saptanmıştır (yılda yüzde 3,9) (9). Mevcut literatürlerde, 50 yaşın altında tanı konulan hastaların yüzde 86'sından fazlasının tanı sırasında semptomatik olduğunu ve bunun tanıdaki daha ileri evre ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Şu anda, çoğu kılavuzda, bireylerin enflamatuvar bağırsak hastalığı, karın bölgesine alınmış radyasyon öyküsü, pozitif aile öyküsü veya predispozan kalıtsal bir sendromu yoksa 50 yaşında taramayı başlatmayı önermektedir. Kolorektal kanser tanısı hastaların çoğunda semptomların başlamasından sonra kolonoskopi veya gaytada gizli kan testi ile teşhis edilir. Asemptomatik bireylerin kolorektal kanser açısından taranması bazı kuruluşlar tarafından savunulmaktadır. Taramanın semptomu olmayan erken evre hastalarda maligniteyi saptadığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (10).

2.1.1. Etiyoloji

Kolorektal kanser gelişme riski hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenir. Kolorektal kanser'in bölgelere göre bakıldığında insidansı 10 kattan fazla oranda değişmektedir. Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa, Kuzey Amerika en yüksek insidans oranlarına sahipken, Afrika ve Güney-Orta Asya'da en düşük oranların saptandığı bildirilmiştir. Bu coğrafi dağılım oranlarının diyet ve çevresel faktörlere maruziyetlerdeki farklılıkların sonucunda oluşan genetik özelliklerle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (11).

Düşük sosyoekonomik düzeyde kolorektal kanser gelişimi için artan risk ile ilişkilidir. Düşük sosyoekonomik düzeyli kişilerin kolorektal kansere yakalanma riskinin %30 arttığı bildirilmiştir. Fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, sigara içme ve obezite gibi potansiyel olarak değiştirilebilir davranışların, yeni başlayan kolorektal kanser riskindeki sosyoekonomik düzey farklılığının önemli bir kısmını (üçte bir ile yarısı kadarının) açıkladığı düşünülmektedir (12).

Yaşın, sporadik kolorektal kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Kolorektal kanserler 40 yaşından önce nadirdir; görülme sıklığı 40 ve 50 yaşları arasında belirgin bir şekilde artmaya başlar ve ondan sonraki her on yılda yaşa özel insidans oranları artar (13). Amerika Birleşik Devletleri veri tabanı (SEER) ve Batı ülkeleri kanser kayıtlarından elde edilen verilere göre 50 yaşın altında kolorektal kanser insidansının arttığı buna nazaran daha yaşlı gruplarda kolorektal kanserlerin azaldığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 50 yaşın altında erkek ve kadınlarda KRK insidansı, 1992 yılından 2013 yılına kadar yılda yüzde iki oranında artmıştır (14). Bazı kayıtlarda, 20 ila 39 yaş arasındaki genç yetişkinler arasında bile artmış oranda kolorektal kanser insidansı bildirilmiştir. Ama bu yaş grubundaki mutlak insidans 50 yaş ve üstü yetişkinlerden çok daha düşük seyretmektedir (15,16). Bu bireylerde artış özellikle olarak sol kolon kanseri ve rektum kanserinde görülmektedir (17). Şu anda, çoğu kılavuz, olumlu bir aile öyküsü veya predispozan kalıtsal bir sendromu olmadıkça 50 yaşın altındaki asemptomatik bireylerin taranmasını önermemektedir (18,19). Amerika Birleşik Devletleri'nde tanısı konulan genç erişkin kolorektal kanserlerin %35'nin herediter kolorektal kanserler ilişkili olduğu düşünülmüştür (17,20).

İlginç bir şekilde, Batı ülkelerine kıyasla düşük gelirli ülkelerde erken başlangıçlı kolorektal kanser oranları daha yüksektir (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde risk altında olan kişilerde yaşam boyunca görülme insidansı %4 civarındadır (22). Kolorektal kanser erkeklerde kadınlara oranla görülme sıklığı %25, Afro Amerikanlarda beyazlara göre %20 oranında daha fazladır (23). Kolorektal kanser gelişimine yatkınlık gösteren belirli kalıtsal özelliklere sahip hastalarda insidans daha yüksek tespit edilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle çekum lokalizasyonu ile birlikte sağ kolon ve proksimal kolon kanserleri daha yüksek oranda görülmeye başlanmıştır (24,25). Bu değişiklikler sonucunda kolon poliplerinin erken saptanarak çıkarılmasıyla birlikte tanı ve tedavideki gelişmelerin ilerlemesi ile kolorektal kanserin erken evrede saptanmasına yol açarak ilk seçim ve kombinasyon tedavilerinde başarı oranının artmasında katkıda bulunmuştur. Kolonoskopi ile sol taraflı kolorektal kanserlerin saptanması sağ taraftaki kolorektal kanserlere göre daha etkilidir. Sol taraflı kolorektal kanserlerin saptanmasında ilişki kolonoskopi ile ilgilidir(yetersiz kolon temizliği,tamamlanmamış kolonoskopi, anatomik bölge geçişliklerini atlama). Ancak sağ ve sol kolon kanserleri arasında biyolojik değişikliklerde mevcuttur. Örneğin; sağ kolonda özellikle görülen, BRAF V600E mutasyonu mikrosatellit instabil serrated adenomlar endoskopik olarak bakıldığında daha düz ve gösterilmesi daha zordur. Tüm bu bilgiler ışığında sağ taraftaki kanserlere doğru bir kaymayı göstermektedir. Aynı zamanda buna bağlı olarak çekum ve çıkan kolon kanserleri oranlarında artış mevcuttur (26,27).

2.1.3. Risk Faktörleri

Genetik ve çevresel faktörler kolorektal kanser gelişim oranı artırmaktadır (28). Kalıtsal yatkınlık her ne kadar kolorektal kanser gelişiminde anlamlı olsa da ailesel faktörlere rağmen kolorektal kanserler sporadik olarak da karışımıza çıkmaktadır. Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda aile öyküsü de mevcuttur. Kalıtsal yatkınlığı olan yüksek riskli hastalara bu yüzden tarama önerilmektedir. Ailede inflamatuvar barsak hastalığı ve/veya karın bölgesine radyoterapi ile birlikte kolorektal kanser veya adenomu olan hastalar bu grupta örnek olarak verilebilir. Bu grup ailesel yatkınlığı olan hastalara tarama yapılmaktadır. Otozomal dominant kalıtım gösteren birkaç spesifik genetik

bozukluk kolon kanseri gelişiminde yüksek risk faktörü olduğu görülmüştür. Herediter kolorektal kanser sendromlarının en sık görülenleri; Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal karsinom) dur. Lynch sendromu çoğunluğu oluşturmakla birlikte bu iki durum kolorektal kanser vakalarının %5'ini oluşturmaktadır. Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu ve atenüe familial adenomatöz polipozis [AFAP]) kolorektal kanserlerin yüzde 1'inden daha azını oluşturmaktadır. Tipik Familial adenomatöz polipozis (FAP)'de çocukluk döneminde sol kolonda çok sayıda adenom ile birlikte görülür. Semptomlar ortalama 16 yaşlarında görülmeye başlanır ve 45 yaşına kadar tedavi edilmeyen hastaların %90'ında kolon kanseri görülür. Atenüe familial adenomatöz polipozis [AFAP]'da kolon kanseri riski daha yüksektir. Daha az (10 ila 100) sağ kolonda adenom ve ileri yaşta kanser teşhisi ile karakterizedir. Familial adenomatöz polipozis (FAP), 5q21-q22 kromozumunda üzerinde bulunan adenomatöz polipozis coli (APC) süpresor genindeki mutasyonlarından kaynaklanır (29).

Lynch sendromu veya HNPCC (Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser), FAP'den daha yaygın görülen ve tüm kolon adenokarsinomlarının yaklaşık %3'ünü oluşturan otozomal dominant bir sendromdur. Lynch sendromunda güçlü bir aile öyküsü temelinde özellikle kolon ve endometrium kanseri ile birlikte bir çok kanser riskinde artış söz konusudur. Lynch sendromu DNA mismatch repair (MMR) genlerinden (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, or *hPMS2*) birinin allelinde olan mutasyon veya EPCAM geninde delesyona bağlı MSH2 ekspresyon kaybında gelişir. Lynch sendromlu hastalarda bir MMR geninin bir alelinde bir germ hattı mutasyonu vardır ve ikinci alel, kolorektal kanserde mutasyon yoluyla somatik olarak ve promoter hipermetilasyonla inaktive edilir. Lynch Sendromu kolorektal kanserlerde genetik geçişli en sık nedendir. Lynch sendromlu hastalarda gelişen kolorektal kanserler, erken başlangıç yaşı ve sağ taraflı lezyonların baskınlığı ile karakterizedir. İlk başvuru anında hastalar ortalama 48 yaşındadır. 20'li yaşlara kadar tespit edilmiş hastalarda vardır. Ailesel kolorektal kanser öyküsü olan (50 yaş altı senkron veya metasenkon kolorektal kanserli) hastalarda Bethes kılavuzu ve Amstardem kriterlerine göre Lynch sendromu açısından

taranmalıdır. Lynch sendromunda endometrium kanseri başta olmak üzere ekstrakolonik kanserler siktir. Bazı ailelerde kadın mutasyon taşıyıcılarının %60'ına varan değerlerde görülmektedir. Aynı zamanda over, mide, ince barsak, hepatobilier sistem, beyin, üreter, meme ve akciğer kanserlerinde riski artırmaktadır (30).

Kalıtsal meme ve over kanseri olan hastaların çoğunda tip 1 veya 2 duyarlılık geninde (BRCA1 ve BRCA2) mutasyonlar vardır. BRCA gen mutasyonları olan kalıtsal meme ve over kanserleri, otozomal dominant kalıtım paterni ile karakterizedir. BRCA gen mutasyonu olanlarda özellikle erkek meme, prostat, fallopi tüp kanserleri ve pankreas kanserlerinde risk artmaktadır (31).

Kişisel bir kolorektal kanser öyküsü veya kolonunda adenomatöz polipleri olan hastalarda gelecekte kolon kanseri gelişimi için risk altındadır. KRK rezeksiyonu uygulanan hastalarda, postoperatif ilk beş yıl içinde yüzde 1.5 ile yüzde 3 oranında metakron primer kanserler gelişir. 1 cm'den büyük adenomatöz polip ve villöz, tubulovillöz histolojisi veya yüksek dereceli displastik polip geçmişi olan hastalarda kolorektal kanser riski artmaktadır (32).

Ülseratif kolit ile kolonik neoplaziler arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Kronik ülseratif kolit'in süresi aktivitesi ve kapsamı bu ilişkide önemlidir. Pankolit olan hastalarda topluma kıyasla 5-15 kat riski artışı vardır. Sol kolon ile sınırlı ülseratif kolitte hastalık 3 kat artış göstermektedir (33). İnflamatuvar kolit için bazı tedavilerin kolorektal kanser riskini azaltabildiğine, sessiz hastalığın kronik olarak aktif hastalığa göre daha az risk taşıdığı ve sürveyans sıklığında bir azalmaya neden olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Kolon kanseri riskindeki artış, pankolit'in ilk tanısından yaklaşık 8 ila 10 yıl sonra ve sol kolonla sınırlı kolit için 15 ila 20 yıl arasında başlar (34).

Kanser tedavisi nedeniyle abdominopelvik radyoterapi alan hastalarda da gastrointestinal kanserlerin görülme oranı artmıştır. Özellikle de kolorektal kanserlerde başlıdır. Çocuk çağında radyoterapi alan hastalarda bu riski artmaktadır. Çocukluk çağında gelişen malignite nedeniyle 30 Gy üstünde radyoterapi alan hastalarda 35 yaşında önce veya tedaviden 10 yıl sonra tarama yapılması önerilmektedir (35).

Kontrolsüz akromegali hastalarında kolonik adenomların ve kolorektal kanserlerin arttığı gösterilmiştir (36). Akromegali Uzlaşma grubu (Acromegaly Consensus Group) kılavuzlarında, tanı anında premalign kolon poliplerinin erken tespiti ve tedavisi için kolonoskopi önermektedir (37).

Obezite kolorektal kanser için bir risk faktörüdür. 13 çalışmadan elde edilen verilerin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve meta-analizi, erken yetişkinlik ile orta yaş arasındaki kilo alımının kolorektal kanser riskinde önemli bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir (38).

Diyabetes Mellitus ve insülin rezistansı olan hastalarda kolorektal kanser insidansının yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan bir meta-analizde kolon kanserinde %38 oranında rektum kanserinde insidans %20 oranında bir artış saptanmıştır (39).

Sigara kullanımının kolorektal kanserlerde insidans ve mortalite artışı yaptığı görülmüştür. 106 gözlemsel çalışmanın meta-analizi sigara içenlerde sigara içmeyenlerde sigara içmeyenlerde daha önce sigara içmeyenlere kıyasla artmış risk olduğunu tahmin etmiştir (40).

Alkol tüketimi ile kolorektal kanser ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. 27 kohort ve 34 vaka-kontrol çalışmasının meta-analizi, asla içmeyenlere kıyasla, orta derecede KKK riskinde önemli bir artış olduğu sonucuna varmıştır (41).

2.1.4. Kolorektal kanserin moleküler patogenezi

Spesifik genetik değişikliklerin normal kolon epitelinden invaziv kansere dönüşümü sağladığı düşünülmektedir. Fertilizasyon döneminde veya öncesinde gerçekleşen herhangi bir genetik mutasyon, bir germ hattı mutasyonu olarak adlandırılır ve kalıtsal bir kusur olarak ebeveynlerden yavrulara geçebilir. Mutasyon sperm, ovum veya zigotta kendiliğinden ortaya çıkarsa, etkilenen kişinin ebeveynleri kanser fenotipini göstermez, ancak gelecekteki dölde de novo mutasyon olarak kalabilir. Belirli bir doku veya organın büyümesi ve / veya gelişimi sırasında bir hücrede kendiliğinden bir mutasyon ortaya çıkarsa buna somatik mutasyon denir. Bu mutasyonlar genellikle seçici bir büyüme avantajı sağladığından, mutasyona uğramış genetik materyali içeren hücrenin tercihli çoğalmasına (klonal evrim) neden olurlar. Tümörlerin klonal doğası, insan karsinogenezinin somatik mutasyon / klonal evrim

teorisinin kritik bir özelliğidir. Bu klonal popülasyondan, tek bir hücre, daha fazla klonal genişlemeye izin veren ek bir büyüme avantajı sağlayan ikinci bir mutasyon kazanır. Sonraki klonal genişleme dalgaları, daha fazla mutasyonun sırayla elde edilmesi, daha fazla hücre düzensizliği, nihayetinde istila etme ve metastaz yeteneği kazanır.

Kolorektal kanserlerin çoğunun displastik hale gelen adenomlardan (adenomatöz polipler) kaynaklandığı düşünülmektedir. Epitelyal yenilenmeyi düzenleyen normal mekanizmalar bozulduğunda kolonda adenomatöz polipler oluşur. Bağırsak yüzeyindeki hücreler apoptoz ve dökülmeyle bağırsak lümenine kaybolur ve sürekli olarak değiştirilir. Tipik olarak, çoğalma sadece kriptin tabanında gerçekleşir. Adenomların büyüklüğü arttıkça, displastik hale geldiğinde ve nihayetinde invaziv potansiyele ulaştıkça, bu sıralı süreç gittikçe bozular. Kolorektal kanserin moleküler temelini, biriken her genetik olayın kolon epitel hücresine seçici bir büyüme avantajı sağladığı çok aşamalı bir süreç olarak tanımlanmıştır. Malign transformasyon için germ hattı veya somatik mutasyonlar gereklidir ve çoklu genetik mutasyonların birikmesi, tümörün biyolojik davranışını belirler (42).

Sporadik kanserler, birden fazla somatik mutasyonun kademeli olarak birikmesinden kaynaklanırken, germline mutasyonlar yaygın kalıtsal sendromların temelini oluşturur. Hem kalıtsal hem de sporadik kolorektal kanserlerde görülen adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonlar işlemin başlarında görülürken, p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları genellikle geç ortaya çıkar. Nokta mutasyonlarına ek olarak, anjiogenezde yer alan diğer genetik değişiklikler arasında değişmiş DNA metilasyonu ve gen yeniden düzenlemeleri, amplifikasyonları, aşırı ekspresyon ve delesyonlar bulunur (43).

Kolorektal tümör oluşumuna yol açan en az üç moleküler yol olduğu görülmektedir. Bunlar; kromozomal instabilite (CIN) yolu, Mikrosatellit instabilite (MSI) yolu ve CpG adacık metilatör fenotip (CIMP) yolu şeklinde gruplandırılır.

2.1.4.1. Kromozomal instabilite (CIN) yolu

Kromozomal instabilite (CIN) yolu, mutasyonların fonksiyon kazanması ile alakalıdır. Bunlar ya onkogenler dahil büyümeyi teşvik eden

yolların aktivasyonuna veya tümör baskılayıcı genlerin veya apoptotik yolların aktivitesinin azalmasına neden olabilir. Bu tümörler kalıtsal (FAP ile olduğu gibi) veya sporadik olabilirler. Kromozomal delesyonlar, duplikasyonlar ve heterozigotluk kaybı dahil büyük kromozomal anormallikler ile karakterize edilen bir yoldur. Kolorektal kanserlerin %75'ine yakın oranlarda görülmekle birlikte en sık belirlenen instabilite yoludur (42).

2.1.4.2. Mikrosatellit instabilite (MSI) yolu

Adenomatöz poliplerden ve serrated adenomlardan invaziv kansere giden başka bir yol da mismatch repair(MMR) yolu olarak tanımlanmıştır. Mismatch repair(MMR) yolu DNA'da meydana gelen baz çifti mutasyonların uyumsuzluğunu belirler ve düzeltme yapar. Bu yol, kalıtsal bir sendrom olan Lynch sendromu ile ilişkili olarak ortaya çıkan kolorektal kanserlerde rol oynar. Bu yolda DNA MMR enzimlerinden (çoğunlukla MLH1 veya MSH2) oluşan fonksiyon bozukluğu sonrasında gelişen MMR germline mutasyonlara bağlı olarak DNA onarımı yeterli kapasitede yapılamaz. Buna bağlı hatalı DNA birikimi görülür. Genom içinde düzinelerce ile yüzlerce kez tekrarlanan kısa nükleotid baz dizilerinde anormalliklerin birikmesine mikrosatellit denir. Tümörlerin yüksek seviyelerde mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) fenotipine sahip olduğu tarif edilir. Lynch sendromunun biyolojik ayırt edici özelliği olmasının yanı sıra, sporadik kolorektal kanselere göre yaklaşık %15 oranında yüksek MSI seviyeleri bulunur. Bununla birlikte, bu vakaların çoğunda, gen susturulması, spesifik bir MMR mutasyonuna değil, gen ekspresyonunun transkripsiyonel susturulmasına yol açan epigenetik bir fenomen olan MMR enzimi (özellikle MLH1) için gen promotörünün hipermetilasyonuna bağlıdır (44).

2.1.4.3. Hipermetilasyon Fenotip(CIMP+) yolu

DNA hipo-hipermetilasyonu gibi epigenetik değişiklikler, MMR enzimleri de dahil olmak üzere belirli genlerin ekspresyonunu susturur (45). CpG adalarının (özellikle bir sitozin [C] bazının hemen ardından bir fosfodiester bağı [CpG] ile bağlantılı bir guanin [G] bazının izlendiği) metilasyonu yüksek olan kolorektal kanserlere CIMP + tümörleri denir (44). Burada oluşan kusura bağlı MLH1 gibi MMR enzimlerinin promotör bölgesinin hipermetillenmesine ve gen ekspresyonunun susturulmasına neden olabilir

(46). CIMP+ kolorektal kanserlerde BRAF genindeki (çoğu V600E kodonunda bulunan) aktive edici mutasyonlar KRAS'ta mutasyon taşımayanlarda ortaya çıkar (47). Lynch sendromu ile ilişkili kolorektal kanserlerde KRAS mutasyonu varken BRAF mutasyonu yoktur.(48)BRAF V600E mutasyonları sporadik kolorektal kanserli sigara içenlerde özellikle yaygındır (49). BRAF V600E mutasyonunun varlığı olan MSI-H tümörlerde olumsuz prognoz ortaya çıkmaktadır.(50)V600E BRAF mutasyonları ile ilişkili olumsuz prognoz V600 BRAF mutasyonu olmayan bireylerde de görülüp görülmediği belirsizdir. Yüksek derecede mikrosatellit instabilitesi ve BRAF mutasyonları olan sporadik kolorektal kanserler, serrated poliplerden geliştiği yaygın olarak kabul edilen alt grup olduğu düşünülmektedir (51–53).

2.1.5. Spesifik moleküler anormallikler

Onkogenler, hücre büyüme yollarına ve hücre döngüsü düzenlemesine katılan normal hücresel genlerin homologlarıdır. Bir onkogendeki mutasyonel bir değişiklik, genin konstitütif aktivasyonuna yol açar, bu da kontrolsüz hücresel çoğalmaya neden olur (54). Normal gen fonksiyonu aktive olduğu için bunlara fonksiyon mutasyonlarının kazancı denir. Sporadik kolorektal kanserlerde yer alan onkogenler arasında RAS, SRC, MYC ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 bulunur(HER2; daha önce HER2 / neu veya ERBB-2 olarak adlandırılırdı).Bunların arasında en önemli olanı RAS mutasyonlarıdır (55–58).

RAS onkogeni HRAS, KRAS ve NRAS olmak üzere üç hücresel varyant olarak bulunur. Her üç onkogen de mutasyona uğradığında normal hücreleri dönüştürme yeteneğine sahip olsa da, KRAS insan KRK'sinde en sık mutasyona uğrayan gendir (59–61). RAS'ın kolorektal kanser oluşumu için önemi, mutasyona uğramış bir RAS geninin çıkarıldığı veya değiştirildiği kolorektal kanserli farelerde tümör oluşturma yeteneklerini kaybettiği bulguları ile görülmüştür (62). RAS onkogenleri, hücre dışı büyüme sinyallerinin çekirdeğe iletimi için tek yönlü bir anahtar olarak hareket ederek hücresel sinyal iletimini düzenleyen G proteinlerine homoloji olan küçük bir protein ailesini kodlar (63). Bu proteinler normal olarak inaktif bir guanozin difosfat (GDP)-bağlı durumu ile aktif bir guanosin trifosfat (GTP)-bağlı durumu arasında döngü yapar. RAS mutasyonları tipik bir nokta mutasyonu olup

GTPase tarafından GTP hidrolizine dirençli hale gelir. Bu da yapısal olarak aktif bir GTP'ye bağlı proteinin sürekli bir büyüme uyarısı ile sonuçlanır. RAS mutasyonlarının, adenomatöz polipozis coli (APC) mutasyonları tarafından zaten aktif hale getirilmiş kanser kök hücrelerini aktive ederek kolorektal tümör oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (64). RAS mutasyonları sporadik KRK'lerin %50'sine yakınında ve 1 cm'den büyük kolonik adenomlarının %50'sinde bulunur; daha küçük adenomlarda nadiren görülürler (65). Distal kolorektal kanserlere nazaran proksimal kolon kanserlerinde daha da yaygındır (66). KRAS ayrıca tümör invazyonu ve metastazı sürecinde de rol oynamaktadır (67). Küçük adenomlarda ki RAS mutasyon eksikliğinin adenom ilerlemesi ile birlikte ortaya çıktığı görülmüştür (68). Bununla birlikte, RAS mutasyonları displastik kolon lezyonlarıyla sınırlı değildir. Nondisplastik anormal kript odaklarının %100'ünde (ACF, normal kolon mukozası ve adenomatöz polip arasında ilk ara) ve hiperplastik poliplerin %25'inde RAS mutasyonları vardır, ancak bunların önemi net değildir (69). Kolorektal kanserlerde RAS mutasyonlarının tanımlanması hem tedavide hemde taramada önemlidir. Dışkıda RAS mutasyonun saptanması kolorektal kanserlerde erken teşhis için taramada hassas bir yöntemdir (70). RAS sinyal transdüksiyon yolunu hedefleyen ajanlar (örn. Farnesil transferaz inhibitörleri) bu amaçla kullanılmaktadır. RAS mutasyonunun varlığı durumunda setuksimab gibi epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen ajanlara yanıt alınmaz.

Onkogenlerin aksine, tümör süpresör genlerin hücre döngüsü üzerinde engelleyici bir etkisi vardır. Bu genler silindikten veya işlevleri azaltıldıktan sonra, normal kontrol mekanizmaları artık çalışmaz ve büyüme kontrol edilmez. Hücresel düzeyde, tümör baskılayıcı genler resesif bir şekilde hareket eder. Yani genin her iki kopyasında (alel) nokta mutasyonları, yeniden düzenlemeler veya delesyonlar ile inaktive edildiği durumlarda kaybolur. Tümör süpresör genler ilk önce Knudson tarafından retinoblastoma (RB1) geninin mutasyonel inaktivasyonundan kaynaklanan, kalıtsal veya sporadik bir hastalık olarak ortaya çıkan çocukluk retinoblastomunda (RB) tanımlanmıştır (71).

Kolorektal kanserlerin erken gelişiminde en önemli gen APC genidir. Sporadik kolorektal kanserlerin %80'inde her iki alelde somatik mutasyonlar bulunur. Tek bir germ hattı mutasyonu ailesel adenomatöz polipozdan (FAP) sorumludur. 5q21 kromozomunda bulunan APC geninde meydana gelen germline mutasyonlar FAP sendromunun kalıtımında rol oynamaktadır (72).

17p kromozomundaki TP53 geni, kanserde görülen en yaygın mutasyon geçirmiş genidir. Kolorektal kanserlerin %50 ila 70'inde, TP53 inaktivasyonu, bir allelin mutasyonu ve ardından gen kaybı ile meydana gelir. TP53 geni, büyüme engelleyici genlerin transkripsiyonel bir aktivatörü olarak işlev gören bir DNA bağlayıcı protein olan p53'ü üretir. Normalde hücreler, p53'ün aktivasyonu ile DNA'ya zarar veren ajanlara ve diğer stres faktörlerine (örn. Hipoksi) yanıt olarak büyümelerini durdurur. p53 aktive edildikten sonra, hücre döngüsünün durması (DNA onarımını kolaylaştırmak için), apoptoz, yaşlanma ve farklılaşma dahil olmak üzere çeşitli büyümeyi sınırlayan sonuçlar ortaya çıkar. DNA hasarı olan hücrelerin çoğalmasını önlemedeki merkezi rolü nedeniyle, p53'e "genomun koruyucusu" denir (73).

2.1.6. Klinik ve tanı

Kolorektal kanser tanısı fizik muayene, öykü ve semptomlar sonrasında hastaya yapılan kolonoskopi ile konulur. Hastalar üç şekilde gelebilir. Şüpheli semptom ve bulgularla, asemptomatik olup rutin bir taramayla ya da intestinal obstrüksiyon, peritonit veya akut gastrointestinal kanama gelişmesi durumunda presente olurlar. Erken evre kolon kanseri olan hastaların çoğunda hiçbir belirti yoktur ve bu hastalar tarama sonucunda teşhis edilir. Kolorektal kanser taramasının artmasına rağmen çoğu hasta semptomlar sonrasında tanı alır. Semptomlar tümör büyüklüğünün lümende yarattığı etkiye bağlı olarak değişebilir. Kolorektal kanserin tipik klinik bulguları arasında hematokezya, melena, karın ağrısı, demir eksikliği, barsak alışkanlıklarında değişiklik(kabızlık) bulunmaktadır. Abdominal distansiyon, bulantı, kusma gibi bulgular daha nadir görülmeyle birlikte daha ziyade tıkanıklık göstergesi olabilir (74). Tümörün evresine ve yerine göre semptomlar değişmektedir. Barsak alışkanlıklarındaki değişiklik sol taraflı kanserlerde sağ tarafa nispeten daha sık görülür. Sağ kolonun geniş ve dışkı içeriğinin daha sıvı olması nedeniyle obstrüksiyon daha az görülür. Hematokezya rektosigmoid

bileşkede bulunan tümörlerde sağ taraflı kolorektal kanserlere nazaran daha çok eşlik eder. Demir eksikliği anemisi daha çok sağ taraflı kolorektal kanserlerde yaygındır (75). Çekum ve çıkan kolon tümörlerinde diğer bölgelere oranla daha hızlı kan kaybı söz konusudur (76). Karın ağrısı tüm bölge tümörlerinde ortaya çıkabilir. Kısmi obstrüksiyon, peritonit, perforasyon olan hastalar karın ağrısı ile birlikte gelir. Rektal kanser tenesmus, rektal ağrı ve dışkı miktarında azalmaya neden olabilir.

Tanı sırasında semptomatik olan hastalar daha ilerlemiş ve daha kötü prognoza sahiptir (77,78). Toplam semptomların sayısı, kolon kanseri için sağ kalım ile ters orantılı iken, rektal kanser için geçerli değildir (79). Obstrüksiyon ve / veya perforasyon nadir olmakla birlikte, evreden bağımsız olarak kötü bir prognoz taşır (80). Rektal kanama ile başvuran hastalar (daha sık distal kolon, rektumu ve proksimal tümörlerden daha erken bir aşamada) daha iyi bir prognoza sahiptir (81).

2.1.7. Tarama

Kolorektal kanser (KRK) tanısı, genellikle alt gastrointestinal sistem endoskopi sırasında veya cerrahi bir örnekten elde edilen bir biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konur. Histopatolojik olarak, kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin çoğu adenokarsinomlardır. Kolorektal kanserli hastalar asemptomatik, semptomlardan biri veya daha fazlasının eşlik etmesi ile veya ortalama ve yüksek riskli kişilerin rutin taramasıyla keşfedilebilir. Bir hastada kolorektal kanser şüphesi oluştuğunda sonraki basamak kolonoskopi yada bilgisayarlı tomografi (BT)dir (82).

Kolonoskopi, kolorektal kanser için çok yönlü ve en doğru tanı testidir. Çünkü kalın bağırsaktaki lezyonları lokalize edebilir ve biyopsi yapabilir. Aynı zamanda senkron neoplazmları tespit edebilir ve polipleri çıkarabilir. Hastaların %3 ila %5'inde senkronize kolorektal kanserler tespit edilir. Senkronize tümör altı ay içinde teşhis edilen iki veya daha fazla primer tümörün eşlik etmesidir (83,84). Lynch sendromu olan hastalar bir kenara bırakıldığı zaman insidansı daha düşüktür.(yaklaşık yüzde 2,5). Bundan dolayı Senkron kanserlerin varlığında Lynch sendromu ve MUTYH(Mutasyon Y homolog) ilişkili polipozis klinik olarak düşünülmelidir (85,86).

Endoskopi ile bakıldığında, kolon ve rektal kanserlerin büyük çoğunluğu mukozadan ortaya çıkan ve lümene doğru çıkıntı yapan endoluminal kitlelerdir. Endoskopide ki kitleler ekzofitik veya polipoid olabilir. Dağılabilen, nekrotik veya ülserli lezyonlarda kanama (sızma veya açık kanama) görülebilir. Gastrointestinal sistemdeki (hem asemptomatik hem de semptomatik bireylerde) neoplastik lezyonlar poliopoid değildir ve nispeten düz veya depresedir. Nonpolipoid kolorektal neoplazmların karsinoma dönme ihtimali daha yüksektir (87). Poliopoid olmayan (düz) adenomlardan kaynaklanan kanserlerin kolonoskopik olarak görselleştirilmesi polipoid lezyonlara göre daha zor olabilir, ancak kolonoskopi bu durumda bilgisayarlı tomografiye göre daha üstündür. Endoskopi ile polipoid lezyonlardan biyopsi alınabilir veya polipektomi ile lezyon çıkarılabilir. Endoskopik olarak tamamen çıkarılan lezyonlar için (polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon ile) işaretleme önemlidir. Ek olarak lokal bir tedaviye ihtiyaç durumunda işaretleme lokalizasyonu belirleme de yardımcı olur. İşaretleme lezyonun yakınına veya birkaç santimetre distaline yapılır. Konumu kolonoskopi raporunda belirtilir. Büyük, lateral olarak yayılım gösteren noninvaziv olduğu öngörülen kolon polipleri endoskopi ile güvenle çıkarılır. Deneyimli klinisyenler tarafından asemptomatik hastalarda ki kolorektal kanserlerin kaçırılma şansı %2 ile %6 arasında değişmektedir. Saptanamayan kanserler en sık sağ kolon yerleşimlidir (87–89). Malign bir obstrüksiyonu bağlı kolonda tam tıkanıklık nedeniyle kolonoskopi yapılamıyorsa rezidüel kolonun tamamı rezeksiyondan hemen sonra incelenmelidir. Kolonoskopinin yetersiz olduğu durumlarda bilgisayarlı tomografi ve Pill Cam (invaziv olmayan bir kapsül endoskopi prosedürü ile kolonun doğrudan görüntülenmesini sağlar) kullanılmaktadır.

Son 50 yılda, hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de uluslararası düzeyde özellikle ve çekum ön planda olmak üzere sağ taraflı veya proksimal kolon kanserlerine doğru kademeli bir kayma gözlenmiştir. Bunda dolayı,rektumda ele gelen bir kitle saptanmadığı sürece fleksible sigmoidoskopide çok sık kullanılan bir yöntem değildir. Bunun için tam bir kolonoskopiye ihtiyaç duyulur (90).

Normal popülasyonda; 50 yaş üstünde, semptomu olmayan yıllık dijital muayene ve gaytada gizli kan, 5 senede bir fleksible sigmoidoskopi önerilmektedir. Bir diğer öneri 10 senede bir kolonoskopi ve 5-10 senede bir baryumlu grafi de uygulanması önerilir (91).

Yüksek riskli gruplarda; Birinci derece akrabalarında 60 yaş öncesinde kolorektal kanser veya adenomatöz poli tanısı alan, birinci derecede iki akrabasında herhangi bir yaşta kolorektal kanser tanısı konulmuş olan bireylerde 40 yaşında kolonoskopi yapılması önerilir.

Familiyal adenomatozis polip (FAP) tanısı konulanlarda genetik test yaptırılması ve 10 ila 12 yaşlarında fleksibl sigmoidoskopi taraması önerilir. Bu hasta gurubunda 1 ila 3 yılda bir endoskopi de yapılması tavsiye edilir.

Aile öyküsünde Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) olan bireylerde 20 ila 25 yaşında ya da aile bireylerinde en erken konulan yaştan 10 sene önce kolonoskopi ve genetik tarama önerilir. Bu hasta grubunda over ve endometriyum kanser taraması için histeroskopi ve transvajinal ultrasonografide önerilir.

Sapsız ya da fazla sayıda malign yada büyük adenomatöz polipi olan bireylerde kolonoskopi ile takip önerilir.

Üç veya daha fazla polipi olanlarda 3 senede bir kez kolonoskopi, 1 cm'in altında bir ya da iki polipi olanlarda 5 senede bir kolonoskopi önerilir.

Kolorektal kansere bağlı obstrüksiyon nedeniyle tanı sırasında kolonoskopi tam yapılamayanlarda cerrahi rezeksiyondan 6 ay sonra tekrar kolonoskopi yapılması önerilir. Eğer tanı sırasında kolonoskopi tam yapıldıysa, kolonoskopi 3 sene içinde tekrarı gerekir. Eğer normal ise 5 yılda bir kolonoskopi tekrarlanması uygundur (92).

2.1.8. Laboratuvar testleri

Kolorektal kanser genellikle demir eksikliği anemisi ile ilişkili olsa da, yokluğu hastalığı dışlamaz. Rutin kullanılan bir tanı testi yoktur. Karaciğer metastazlarına bağlı olarak karaciğer enzimlerinin yükseklik saptanabilir fakat tanısız değildir. Kolorektal kanser için çeşitli serum belirteçleri mevcuttur. Bu belirteçlerden biri karsino embriyojenik antijendir (CEA). CEA da dahil olmak üzere tüm belirteçler erken evre kolorektal kanser tespiti için düşük bir tanı değerine sahiptir. Bir meta-analizde, kolorektal kanser tanısında CEA'nın

duyarlılığının sadece % 46 olduğu sonucuna varmıştır (93). Başka hiçbir geleneksel tümör markerı, karbonhidrat antijeni 19-9(CA 19-9) dahil olmak üzere daha yüksek tanı duyarlılığına sahip değildir. Ayrıca CEA'nın özgüllüğü de sınırlıdır. Daha önce bahsedilen meta-analizde, CEA'nın kolorektal kanser tanısı için özgüllüğü %89'dur. Kansere bağlı olmayan gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik enflamatuvar durumlarda da yükseklik tespit edilebilir. Buna ek olarak, CEA seviyeleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir.(94) Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından yürütülen bir panelde kolorektal kanserdeki tümör belirteçlerinin CEA'nın kolorektal kanser tarama veya tanı testi olarak kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte, CEA düzeyleri kolorektal kanser tanısı alan hastaların takibinde değer taşımaktadır. ASCO kılavuzları, cerrahi tedavi planlamasında, tedavi sonrası takip ve prognoz değerlendirmesine yardımcı olmak için kolorektal kanserli hastaların çoğunda preoperatif serum CEA düzeylerinin alınmasını önermektedir (95). Benzer öneriler Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu tarafından da yapılmıştır (96).

Yeni kolorektal kanser tanısı almış hastalarda serum CEA düzeyleri prognostik değere sahiptir. Preoperatif serum CEA> 5 ng / mL olan hastalarda, daha düşük seviyelere sahip olanlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Cerrahi rezeksiyon sonrası normal aralığa düşmeyen yüksek preoperatif CEA seviyeleri kalıcı hastalığın varlığını temsil edebilir (97). Ayrıca metastatik hastalık tespit edilirse cerrahi veya kemoterapi için potansiyel bir aday olabilirse, evre II ve III hastalığı olan hastalar için beş yıl boyunca ameliyat sonrası CEA seviyelerinin seri analizi yapılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası yükselen CEA seviyesi tekrarlayan hastalık anlamına gelir ve radyolojik takip gerektirir. Bununla beraber kolorektal kanser dışı durumlarda da CEA yüksekliği saptanabileceğinden dolayı CEA seviyesi düşük kolorektal kanser tanılı olgularda mevcuttur (98).

Kolorektal kanserin erken tespiti veya postoperatif nüksü izlemek için kan bazlı testler için çalışmalar devam etmektedir. Bunlar arasında metillenmiş DNA markerları vardır. Erken evre tanısında kullanılan Sept9 testi ve geminin pozitif hücrelerinin oranını gösteren geminin testidir (99,100).

2.1.9 Evreleme

Kolorektal kanser tanısı konduktan sonra lokal ve uzak hastalığın boyutu, tedavisi ve prognozu için evreleme yapılır. Özellikle biyopsi örneğinin gözden geçirilmesi klinik evreleme ve cerrahi rezeksiyon ihtiyacı hakkında bir karar için önemlidir. Cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon olması gibi kötü histolojik özelliklere sahip olmayan invaziv malign poliplerin lenfatik ve uzak metastaz yapma riskleri daha düşüktür.

2.1.9.1 TNM Klinik Evrelemesi

Amerikan Kanseri Birliği "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" ve Uluslararası Kanseri Birliği "Union Internationale Contrele Cancer (UICC)" tarafından geliştirilen tümör-nod-metastaz (TNM) baz alınarak yapılmıştır. Eski Astler-Coller modifikasyonunun Duke sınıflandırmasında kullanımı önerilmez. T, tümörün invazyon derecesi; N, lenf nodu tutulumuna (Lenf nodu sayısının prognostik önemi nedeniyle en az 10-14 lenf nodunun değerlendirilmiş olması gerekmektedir); M, metastaz varlığı/ yokluğunu değerlendirmekte kullanılır. TNM evrelemesinin 2017 yılında yeniden revize edilmesi ile M1c evresi peritoneal karsinomatozu kötü prognostik faktör olarak tanımlamıştır. Ayrıca nodal mikrometastazların (tümör küme çapının >0,2mm olması) kötü prognoz göstergesi olduğu kabul edilmiştir.

T- Primer tümör boyutu

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ, intramukozal karsinom (muskularis mukoza uzanımı olmadan lamina propria tutulumu var)

T1: Tümör submukozaya yayılmış.

T2: Tümör muskularis propriaya yayılmış.

T3: Tümör subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara yayılmış.

T4a: Tümör perforasyon ile visseral peritonu (seroza) geçmiş (bağırsağın tümör yoluyla gros perforasyonu ve tümörün inflamasyon alanları boyunca visseral peritonun devam eden invazyonu).

T4b: Tümör doğrudan invazyon yoluyla komşu organlara yayılmış.

N- Rejyonel lenf nodları

Nx: Rejyonel lenfnodları değerlendirilemiyor.

N0: Rejyonel lenf nodlarına yayılım yok.

N1: 1-3 perirektal veya perikolik lenf nodunda metastaz var.

N1a: 1 rejyonel lenf nodunda

N1b: 2-3 rejyonel lenf nodunda

N1c: rejyonel lenf nodunda tutulum yok, ancak tümör subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik veya perirektal tutulum var

N2: 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz var.

N2a: 4-6 lenf nodunda

N2b: 7 veya daha fazla lenf nodunda

M- Uzak metastaz

M0: Görüntüleme ile uzak bölge veya organlarda metastaz yok

M1: Bir veya daha fazla uzak organa veya peritona metastaz varlığı tanımlanmış.

M1a: Peritoneal metastaz olmadan bir bölge veya organa metastaz var

M1b: Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz var.

M1c: Tek başına veya diğer organ metastazları ile birlikte peritoneal yüzeye metastaz varlığının bulunması

TNM'ye göre anatomik evre Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1 : KRK Anatomik evrelemesi

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

2.1.9.1. Patoloji

Tüm kolorektal kanserler adenom veya displazi kaynaklı olmasına rağmen, invazyon ve genişleme ile farklı morfolojik paternlere dönüşürler. Proksimal veya sağ kolondaki tümörler genellikle kaba şekilde polipoid veya ekzofitik kitleler olarak görülür. Gizli kanama, açıklanamayan demir eksikliği anemisi gibi klinik prezentasyonlara neden olabilir. Aksine distal veya sol kolon içeren tümörler daha yaygın olarak "elma çekirdeği" veya "peçete halkası" görünümü üreten halka şeklindeki lezyonlardır. Bağırsak lümeni kısalmaya daralması sonucunda bağırsak fonksiyon bozukluğu belirtileri (örneğin, kabızlık, ishal veya bağırsak tıkanıklığı) ortaya çıkar. Bağırsak tıkanıklığı veya perforasyon olması genel prognozu kötüleştirir (101,102). Gross görünümündeki farklılıklara rağmen, sağ ve sol taraflı kolon kanserleri mikroskopik olarak benzerdir ve lokal hastalık ile başvurduklarında benzer bir prognoza sahip görünürler. Bununla birlikte, bazı veriler metastatik hastalık durumunda sağ taraflı primer tümörü olan kişiler için daha kötü bir prognoz olduğunu göstermektedir (103,104).

Cerrahi işlem sonrasında elde edilen numuneden kolorektal kanserin patolojik evrelendirilmesi ile yapılır. Patolojik özelliklerine bakıldığında kanserin greydi, tümörün derinliği, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı, proksimal-distal ve radyal sınırların cerrahi pozitif ya da negatif olması, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstrapiramidal tümör varlığı dikkate alınır.

Kolon ve rektum tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Diğer histolojik tipler (nöroendokrin neoplazmlar, hamartomlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar) nispeten nadirdir. Karsinomların yüzde 90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Kolon ve rektum tümörlerinin en son Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması Tablo 2. 'te verilmiştir.

Tablo-2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kolorektal kanser histolojik alt tipleri

Adenokarsinom
Kribriform komedo tip adenokarsinom
Medüller karsinom
Mikropapiller karsinom
Müsinöz (kolloid) adenokarsinom (>%50 müsinöz)
Serrated adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom (>%50 taşlı yüzük hücre)
Adenoskuamöz karsinom
İğsi hücreli karsinom
Skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom
İndiferansiye karsinom

Bu morfolojik varyantların bazıları prognostik önem taşır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar genel olarak kötü prognozlu, agresif bir adenokarsinom alt tipidir. Genellikle mismatch repair (MMR) proteinleri ile ilişkili olan medüller adenokarsinom alt tipi nispeten daha iyi bir prognoza sahiptir (105).

İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerde (iki katmanlı bir derecelendirme sistemi kullanıldığında düşük dereceli tümörler) bez oluşumu daha büyük veya daha düşük derecelerde bulunur. Az diferansiye veya undiferansiye adenokarsinomlar (yüksek dereceli tümörler), ağırlıklı olarak glandüler yapılar oluşturmazlar. Genellikle de belirgin hücresel atipi, pleomorfizm ve yüksek mitotik orana sahiptirler. Birçok tümör, hücrelerin içinde kalabilen veya salgılanabilen müsin üretir. Hücre dışı müsin, bir tümörün kolon duvarından diseksiyonunu kolaylaştırabilir (106). Bol miktarda hücre dışı müsin üreten tümörler (yani tümör kütlelerinin \geq % 50'sini içeren müsin) müsinöz karsinom olarak sınıflandırılır. Bu histolojik tip tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık yüzde 11 ila 17'sini oluşturur (107–109). Müsinöz karsinomlar çoğunlukla sağ kolon tümörlerinde tespit edilir. Genellikle de adjuvan ve neoadjuvan kemoradyoterapiye az yanıt verebilirler (110–113).

Bez oluşturmayan bazı karsinomlarda, hücre içindeki müsin tümör hücrelerinin çekirdeklerini yana doğru hareket ettiren baskın bir özelliğe sahiptirler. Tümörün yüzde \geq 50'si bu tip hücrelerden oluştuğunda, taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılır. Tüm kolorektal kanserlerin sadece % 1

ila 2'sini oluşturur, ancak taşlı yüzük hücreli karsinom, geniş intramural yayılma ve peritoneal karsinomatöz eğilimi olan agresif bir varyanttır (106,114,115). Örnek olarak vermek gerekirse 1600 kolorektal kanser hastasının, taşlı yüzük hücreli karsinomlu 14 hastanın 13'ünde tanısının evre III veya IV hastalığı, 9'unun peritoneal yayılım tespit edilmiştir (115).

Özellikle distal kolonda ortaya çıkan bazı kanserler, skuamöz farklılaşma alanları içerir ve adenoskuamöz karsinomlar olarak adlandırılır (116). Bu nadir tümörler, tüm kolorektal malignitelerin %0.05 ila 0.2'sini oluşturur ve adenokarsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksek genel ve kolorektal spesifik mortalite ile ilişkilidir (117,118).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %10'u, özellikle az diferansiye tümörler, nöroendokrin farklılaşma odakları içerir. Nöroendokrin farklılaşma predominansı olan bez olmayan tümörler iyi diferansiye nöroendokrin (karsinoid) tümörler olarak sınıflandırılır. Genel olarak kötü prognozu olan adenokarsinomlardan ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlardan daha uygun bir prognoza sahiptir. Nöroendokrin farklılaşmanın değerlendirilmesi rutin hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanmış kesitlerde yapılmalıdır; özel boyaların (yani kromogranin, nörona özgü enolaz veya sinaptofizin) kullanımıyla ilgili veriler yetersizdir. Medüller karsinom alt tipi küçük lenfositler tarafından yoğun bir şekilde infiltre edilen büyük eozinofilik, poligonal hücrelerden oluşan non glandüler bir kanser türüdür. Bu tümör tipini önemi, Lynch sendromu dahil olmak üzere bir veya daha fazla MMR proteininde eksik olan tümörler ile ilişkisidir. Bu tümörler karakteristik özelliği iyi prognozlu, yüksek derecede mikrosatellit instabilitesine sahip BRAF mutasyonu ile kombinasyonu olmasıdır (119).

2.1.9.2. Grade

Greyd: Tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesine, diferansiasyonuna göre puanlama 0-4 arasında değişen derecelendirmeye denir. Evre ve greyd arttıkça prognoz kötüleşir. G1'de kanser hücresi normal kolorektal dokuya benzer. G4'de kanser hücresi normal doku morfolojisinden uzak, anormal görünümündedir. G2 ve G3 ise G1 ve G4 arasında morfolojik görünüm olarak değerlendirilir.

Kolorektal kanserlerde histolojik grade kriterleri Tablo 3.'te gösterilmiştir.

Tablo-3. Kolorektal kanser histolojik grade kriterleri

Rakamsal Grade	Tanımlayıcı Grade	Farklılaşma Kategorisi	Kriter
Grade 1	Düşük grade	İyi diferansiye	>%95 gland oluşumu olan
Grade 2	Düşük grade	Orta diferansiye	%50-90 gland oluşumu olan
Grade 3	Yüksek grade	Kötü diferansiye	%0-49 gland oluşumu olan
Grade 4	Yüksek grade	İndiferansiye	Gland oluşumu, müsin üretimi veya nöroendokrin, skuamöz, sarkomatoid farklılaşması olmayan
Değişken grade	Düşük grade	Değişken	Artmış düzeyde mikrosatellit instabilitesi olan

2.1.10. Tedavi

2.1.10.1. Lokalize kolorektal kanser tedavisi

Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 80'i kolon duvarına ve/veya bölgesel lenf nodlarına lokalizedir. Lokalize kolorektal kanser küratif tedavi amacı ile cerrahi yapılmaktadır. İnvaziv kanser için operasyonun amacı etkilenen kolon segmentinde ki tümörün beraberinde büyük vasküler pedikülün ve lenfatik drenaj havzasının tamamen çıkarılmasıdır.

2.1.10.2. Evre 1 kolorektal kanser ve poliplere yaklaşım tedavisi

Kolorektal kanserlerinin çoğu poliplerden (adenomlar) kaynaklanır. Submukozaya ulaşmış(pT1) tümörler malign olarak kabul edilirdir. Benign adenomlar, ciddi displazi olmayan (submukoza invazyon yok, greyd 1-2,

lenfovasküler tutulum yok) sadece endoskopik olarak çıkarılması (polipektomi) ile etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Endoskopik rezeksiyon ayrıca polipte ortaya çıkan seçilmiş uygun riskli erken evre kolon kanserleri için radikal cerrahiye makul bir alternatiftir. Kötü diferansiye histoloji, Lenfovasküler invazyon, rezeksiyon bölgesinde kanser, bağırsak duvarının muscularis propriaya invazyonu (T2 lezyonu), olumsuz özelliklere sahip (örneğin, daha düşük üçüncü submukozal penetrasyon, lenfovasküler invazyon, zayıf diferansiye histoloji) sesil (düz) bir polipte ortaya çıkan invaziv karsinom gibi faktörlerden herhangi birinin varlığı radikal cerrahiye hemen düşündürmelidir.

2.1.10.3. Evre 2 ve 3 kolorektal kanser yaklaşım tedavisi

Evre 2 ve evre 3 (Metastaz olmayan) kolorektal kanserler lenf nodu diseksiyonu ve kolektomi yeterlidir. Multivisseral rezeksiyon, potansiyel olarak rezektabl primer kolon kanserleri gibi lokal ileri (yani bitişik organlara bağlı veya istila eden) için uygun bir seçenektir. Başlangıç cerrahisi yerine kemoterapi ile veya kemoterapi olmadan neoadjuvan (preoperatif) kemoradyoterapi, randomize çalışmalardan elde edilen verilerle desteklenen lokal ileri rektum kanseri için yaygın bir yaklaşımdır. Bu durumların hangisinin kolon kanseri hastalarının neoadjuvan tedavi için uygun olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Genel görüşe göre, negatif marjları olan potansiyel olarak rezektabl hastalığı olan hastalar, cerrahi adaylarsa, kemoterapi veya kemoradyoterapi yerine rezeksiyon geçirmelidir. Lokal olarak saptanamayan kolon kanseri olan hastalar, rezeksiyon marjlarının potansiyel olarak tehlikeli olduğu düşünülen veya tıbbi olarak inoperabl olan hastalar kemoterapiye aday olarak gösterilir. Bu durum, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN) fikir birliğine dayalı kılavuz ilkeleriyle benzer olarak görülmüştür. Yakın zamana kadar, kolon primerleri olan hastalarda neoadjuvan tedavilerin yararlarını ele alan verilerin çoğu izole vaka raporları ve iki küçük vaka serisi bildirilmiştir (120,121). Primer kolon kanserli hastalar için preoperatif kemoterapinin faydası ile ilgili olarak FOxTROT faz III çalışmasında ele alınmıştır. Bu çalışmada bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmış, metastatik hastalığı olmayan evre T3-4N0-2 olan hastalarda neoadjuvan kemoterapinin tümörde patolojik küçülmeye yol

açtığı bununla beraber toksik etkiler gibi kemoterapinin yan etkilerinin negatif yönleri görülmüştür (122).

Kolon kanseri için potansiyel olarak küratif rezeksiyon geçiren hastalar için, postoperatif (adjuvan) kemoterapinin amacı mikrometastazları ortadan kaldırmak, böylece hastalığın tekrarlama olasılığını azaltmak ve tedavi başarısını arttırmaktır. Adjuvan kemoterapinin faydaları en çok evre III (lenf nodu-pozitif) hastalığı olan hastalarda gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapi ile hastalık nüksü riskinde %30 azalma ve mortalitede %22 - 32 arasında azalma görülmektedir.

Çoğu tedavi, belirli günlerde belirli bir sırada intravenöz olarak verilen birkaç kemoterapi ilacının kombinasyonunu içerir. Cerrahi sonrasında nod negatif (evre II) hastalığı olan hastaların adjuvan kemoterapi açısından risk faktörleri değerlendirilmelidir. Tedavi kişiselleştirilmelidir. Düşük riskli evre II adjuvan tedavi ihtiyacı yoktur. Yüksek riske sahip evre II hastalara (cerrahi alanda 12'den nod, T4, perfore/obstrakte tümör varlığı, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler/perivasküler invazyon) adjuvan kemoterapi verilmesi uygundur. 5-FU/Lökovorin (LV), oksaliplatin, kısa dönem fluorourasil ve lökovorin (FOLFOX), tek ajan kapesitabin, kapesitabin/oksaliplatin (XELOX) veya bolus 5-FU/LV/oksaliplatin (FLOX) tedavileri adjuvan kemoterapi tedavisinde tercih edilir (123). Floropirimidin içeren adjuvan kemoterapi yararı evre III olan hastalarda içinde yararlı olarak görülmüştür. Yapılan meta-analizlerde ve randomize çalışmalarda evre II hastalarda floroürasil (FU) içeren kemoterapinin yararı bahsedilmektedir fakat 5 yıllık sağ kalım üzerine etkileri net değildir. Nüks riski ve spesifik kemoterapi rejimlerinden tahmini fayda değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken konular arasında yüksek riskli klinikopatolojik özelliklerin varlığı bulunmaktadır. Yüksek riskli klinikopatoloji(cerrahi alanda 12'den nod, T4, perfore/obstrakte tümör varlığı, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler/perivasküler invazyon),mismatch repair enzim durumu, komorbiditelerin varlığı, beklenen yaşam süresi, V600E BRAF mutasyonu varlığı nüks riski ve kemoterapi cevabının değerlendirmesinde önemlidir. Adjuvan kemoterapi seçiminde, artmış

mikrosatellit instabilitesi olmayan hastalarda adjuvan fluoropirimidin içeren tedaviler etkisizdir ve prognozu daha iyidir.

Adjuvan kometarapiden en fazla yarar gören ve sağkalıma bakıldığında avantaj sağlayan Evre III kolorektal kanserli hastalardır. Cerrahi olarak rezeksiyon yapıldıktan sonra Evre III kolorektal kanserli hastalara 6-8 haftayı geçmeden önce adjuvan kemoterapi başlamak gerekmektedir. Platin içeren ilaçlardaki oksaliplatin kolorektal kanserde tek kullanılan platin türevidir. Oksaliplatin içeren rejimler fluorourasil (FU) ve kapesitabin veya lökovorin (LV), oksaliplatin tolere eden hastalarda daha etkilidir. Nod pozitif kolon kanseri olan hastalar için oksaliplatin içeren bir kemoterapi kürü genellikle önerilir, ancak oksaliplatinin faydaları yaşlı erişkinlerde tartışmalıdır. En yaygın olarak kullanılan oksaliplatin bazlı rejim FOLFOX'tur. FOLFOX rejimi Evre III kolorektal kanseri olan hastalarda standart olarak tercih edilen rejimdir. FOLFOX oksaliplatin, lökovorin ve fluorourasil FU infüzyonu içermektedir. Bakıldığında hem XELOX (oksaliplatin ve oral kapesitabin) hem de FLOX(oksaliplatin, bolus 5-FU ve LV) toksisitesi FOLFOX'a göre daha fazladır. Fakat infüzyon pompası uygun olmayan hastalarda bu rejimler tercih edilebilir. Kapesitabin floropirimidin grubu bir ön ilaçtır. Hücre içi enzimatik aktivasyon ile 5-FU'ya dönüşür. XELOX rejimi fluorourasil/lökovorin rejimi alan Evre III kolorektal kanserli hastalar karşılaştırıldığında XELOX rejimi alan hastaların hastalısız ve genel sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. XELOX rejimi tercih edilen hastalarda nörotoksisite, greyd 3-4 el-ayak sendromu ve trombositopeni daha fazla görülürken nötropeni, febril nötropeni, alopesi ve stomatit daha az görülür. Adjuvan kemoterapi seçiminde, mikrosatellit instabilitesi yüksek olan tümörlerde tek başına bir floropirimidin etkisiz kalır. Fluorourasil ile birlikte oksaliplatinin beraber tercih edilmesinde tedaviye direnç gelişiminin engellenebilir. Cerrahi olarak rezeksiyon yapılmış hastalarda irinotekan adjuvan kemoterapide tercih edilmez. İrinotekan kullanımının Evre III kolorektal kanserli hastalarda sağkalım üzerine olumlu etkiliği saptanmamıştır (124). ACCORD verilerinde buna benzer olarak Evre III kolorektal kanserli hastalarda FOLFİRİ ve Lökovorin/fluorourasil kullanımı

kıyaslandığında irinotekanın sağ kalım üzerine üstünlüğü saptanmamıştır (125).

Bevacizumab, VEGF reseptörü aktive edici ligand ailesinin bir üyesi olan vasküler endotelyal büyüme faktörü-A'yı (VEGF-A) hedefleyen humanize bir monoklonal antikordur. Standart olarak kolorektal kanserli hastanın adjuvan tedavisinde bevacizumab kullanılmaz. Erken dönem tedavide bevacizumab'ın irinotekan/fluorourasil/lökovorin tedavisine eklendiğinde tümör progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (126). Bu hastalarda genel sağkalım üzerine olumlu bir artış saptanmamıştır (127). Bevacizumab'a bağlı tromboemboli, hemoraji ve yara iyileşmesinde gecikme görülebilir.

RAS/BRAF mutasyonu wild tip olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda ilk seçimde bevacizumab yerine anti-EGFR antikoru tercih edilmektedir. Anti-EGFR ajan olarak setüksimab/panitumumab tercih edilir. Metastatik kolorektal kanser ve sağ taraflı primer tümörlü çoğu hasta için birinci basamak kemoterapi ile birlikte, setuksimab veya panitumumab yerine bevacizumab önerilir. Bu tedavi yaklaşımı NCCN ve ESMO'da kabul görmüştür (128).

2.1.10.4 Evre 4 metastatik kolorektal kanser yaklaşım tedavisi

Metastatik kolorektal kanserli hastaların çoğu küratif tedavi edilemez, tedavinin amacı palyatifdir. Bu hastalarda özellikle karaciğer akciğer periton ve lenf nodlarına metastaz görülmektedir. Akciğer veya karaciğer metastazı olan hastalar lokal metastatik lezyonun çıkarılmasından yarar görebilirler. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda palyatif amaçlı olarak genellikle sistemik kemoterapiden tercih edilir. Bu hastalarda palyatif kemoterapi semptomları hafifletebilir, yaşam kalitesini artırabilir ve sağkalımı uzatabilir. Sadece karaciğere metastazı olan hastalarda lezyonun çıkarılması ve sonrasında kemoterapi ile tedavi edilir. Karaciğer metastazı rezeke edilemeyen hastalarda kemoterapi ile beraber lezyonun küçülmesiyle rezeke edilebilir hale getirilmeye çalışılır. Bu tedavi yaklaşımına konversiyon tedavisi denir. Palyatif tedavide stabil progrese olmayan hastalık elde edilmesi tedaviye yanıt olarak kabul edilebilir (129).

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde son 10 ila 15 yıl içinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Fluorourasilin (FU) tek aktif ajan olduğu dönemde, faz III çalışmalarında genel sağkalım yaklaşık 11 ila 12 ay civarındaydı. Modern tedavi rejimleri ile, ortalama medyan sağkalım süresi üç yıla yaklaşmaktadır. Sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastaların bazı çalışmalarında % 20'ye varan beş yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir (130). Temel olarak fluorourasil (FU) dışındaki geleneksel sitotoksik ajanları içeren yeni aktif ajanların ve anjiyogenezi ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen biyolojik ajanların varlığından kaynaklanmaktadır.

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde antitümör aktivitesi olan dokuz farklı ilaç sınıfı vardır. Floropirimidinler(fluorourasil(FU), lökovorin, capesitabin, S-1 ve tegafur-uracil(UFT)),irinotekan, oksaliplatin, epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) karşı yönlendirilmiş iki monoklonal antikor (MoAbs) olan setuksimab ve panitumumab, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedefleyen bir MoAb olan Bevacizumab, VEGF reseptörü 2'ye (VEGFR-2) bağlanan, reseptör aktivasyonunu bloke eden bir rekombinant MoAb olan ramucirumab, intravenöz aflibercept, anjiyojenik tirozin kinazların (VEGF reseptörleri 1 ila 3 dahil) ve diğer membran, hücre içi kinazların oral olarak aktif bir inhibitörü olan regorafenib, nükleozid analogu trifluridinden oluşan oral sitotoksik bir ajan olan trifluridin-tiprasil (TAS-102), Programlanmış ölüm reseptörü 1'i (PD-1) hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile yani nivolumab, pembrolizumab bu tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. Klinik araştırmalara rağmen, tedaviyi optimize etmek için tüm bu ilaçları birleştirmenin ve sıralamanın en iyi yolu henüz belirlenmemiştir. Kolorektal kanserler için yaygın olarak kullanılan kemoterapi protokolleri tek başına veya hedefe yönelik ajanlarla kombine şekilde FOLFOX, FOLFİRİ(5-FU, Lökovorin, İrinotekan), XELOX, ifüzyonel fluorourasil/lökovorin veya capesitabin ve FOLFOXIRI şeklindedir.

Lökovorin (LV) - fluorourasil (FU) ile irinotekan veya oksaliplatin ile kombinasyon rejimlerinin geliştirilmesine kadar, FU / LV metastatik KRK (mKRK) için standart birinci basamak tedaviydi. Bu üçlü ilaç rejimlerini tolere edemeyen hastalarda hala kullanılmaktadır. Tek başına kullanılacaksa, daha

uygun toksisite profili nedeniyle, ayda bir kez beş gün boyunca bu tedavi rejimi yerine kısa süreli infüzyonel lökovorin (LV) - fluorourasil (FU) önerilir (131).

Oral kapesitabin, floropirimidinlerin tek başına endike olduğu, LV-FU'ya göre daha uygun (ancak daha az toksik olmayan) bir alternatiftir (132).

Fluorourasil (FU) gibi floropirimidinler metastatik kolorektal kanser tedavisinde 40 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır. Sitotoksisitenin mekanizması timidilat sentazının (TS) inhibisyonu ile DNA sentezinin bozulmasıdır. Bolus rejimlerde RNA sentezinin inhibisyonu da görülmektedir (133). FU hızla aktif olmayan bileşiklere metabolize olur. Kritik metabolize edici enzim dihidropirimidin dehidrojenazın (DPD) FU metabolize edilmesinde rol oynamaktadır. DPD enzimi olmayan bireylerde ciddi ölümcül yan etkiler gelişebilir (134).

Oksaliplatin içeren kemoterapi protokolleri ilk seçim metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Oksaliplatin içeren rejim sonrasında progresyon saptanması halinde irinotekan içeren kemoterapi protokolleri tercih edilebilir. FOLFOX veya FOLFIRI rejimlerinden biri metastatik kolorektal kanser tedavisinde ilk seçim olarak tercih edilebilir. Bu iki rejimin uzamış sağ kalım ve etkinlikleri birbirine benzer olarak saptanmıştır. Fakat toksik etkilerine bakıldığında farklılık göstermektedir (135). Kapesitabin artı oksaliplatin (XELOX, CAPOX) metastatik kolorektal kanserli hastaların palyatif tedavisinde FOLFOX için uygun bir alternatiftir. Bununla birlikte, kapesitabin ile irinotekan (XELIRI, CAPIRI) kombinasyonları, toksisite riski nedeniyle FOLFIRI için geçerli bir alternatif olarak rutin önerilmez (136).

2.1.10.4.1 Evre 4 metastatik kolorektal kanser tedavisinde hedefe yönelik ajanlar

Tümörün büyümesi ve metastaz yapabilmesi için anjiyogenez ihtiyacı vardır. Tedavide hedeflenen anjiyogenezi engellemek için metastatik kolorektal kanser tedavisinde hedefe yönelik epidermal büyümüş faktörü reseptörü(EGFR) ve Vasküler endotelal büyüme faktörü(VEGFR) yolaklarının inhibisyonu yapılmaktadır.

Metastatik kolorektal kanser olan hastalar arasında RAS mutasyon durumu, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen

tedavilerin seçiminde anlamlıdır. Anti-EGFR monoklonal antikoları (MoAbs) olan setuksimab ve panitumumab sadece RAS wild(mutasyonu olmayan) tipli hastalar için tercih edilir. Bununla beraber BRAF V600E mutasyonu saptanan tümörlerde, panitumumab veya setuksimab'a tek ajan olarak veya sitotoksik kemoterapi ile kombinasyona yanıtı çok düşüktür. BRAF mutasyonun varlığı prognozu kötüleştirir. BRAF mutasyonu olan RAS wild tip tümörlerde EGFR hedefli kullanılan tedavilerin etkili olmadığı görülmüştür. Vemurafenib gibi bir BRAF V600E inhibitörünün eşzamanlı kullanımı ile direncin aşılabileceğini göstermektedir (137).

RAS/BRAF wild tip tümörü saptanan ve FOLFOX/FOLFIRI ile setüksimab/panitumumab alan hastalarda ikinci seçimde bevacizumab artı diğer kemoterapi tedavi kombinasyonları tercih edilebilir. BRAF ve KRAS mutasyonu saptanan tümörlerde RAS-RAF-ERK yolu aktivasyonu anti-EGFR tedavisine direnç kazanmış olurlar (138).

Kimerik MoAb olan setuksimab, hem tümör hem de normal hücrelerin EGFR'sine bağlanır, ligand bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder ve reseptör dimerizasyonu indükler. Panitumumab ise EGFR'nin hücre dışı alanına özgü bir insan MoAb'sidir. Etkinlikleri faz III ASPECCT çalışmasında birbirine yakın saptanmıştır (139). Panitumumab ve oksaliptin içeren protokollerinin(FOLFOX) kombinasyonu ilk tercih olarak kullanılan faz III PRIME çalışmasında sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (140).

Damar endoteli hücresi olan VEGF'nin bloke edilmesi anti anjijiyogenik tedaviler ortaya çıkmıştır. VEGF'yi bloke eden bu ajanlarla Anti-VEGF tedavisi verilmektedir. Bu ilaçlar arasında monoklonal antikolar(Bevacizumab ve Ramucirumab), ziv-aflibercept füzyon proteini, VEGF ile stimüle edilen tirozin kinazları inhibe eden oral moleküller(lapatinib, sunitib, sorafenib, axitinib, pazopanib) vardır.

Bevacizumab, VEGF reseptörü aktive edici ligand ailesinin bir üyesi olan vasküler endotelyal büyüme faktörü-A'yı (VEGF-A) hedefleyen humanize bir monoklonal antikordur. Kolorektal kanser tedavisinde randomize çalışmalarda bir anti-VEGF stratejisinin etkinliği için açık kanıtların gösterildiği

ilk malignitedir (126). İntravenöz aflibercept (VEGF Trap) rekombinant bir füzyon proteindir. İnsan immüoglobulin G1'in Fc kısmı ve VEGF reseptörleri 1 - 2'nin bağlanma kısımlarından oluşur. İnsan VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne (PIGF) bağlanan, bu ligandların bağlanmasını ve ilgili reseptörlerinin aktivasyonunu inhibe eden çözünür bir "tuzak" reseptörü görevi görür. Oksaliplatin içeren bir rejime dirençli veya progrese metastatik kolorektal kanser hastalarının tedavisi için FOLFIRI ile kombine şekilde kullanımında sağ kalıma avantaj sağladığı gösterilmiştir (141).

Ramucirumab, VEGFR-2'ye bağlanan ve reseptör aktivasyonunu bloke eden IgG1 sınıfının rekombinant bir MoAb'ıdır. Ramucirumab metastatik kolorektal kanserde bevacizumab, oksaliplatin ve bir floropirimidin ile birinci basamak tedaviden sonrasında progresyon saptanan ikinci basamak tedavisinde FOLFİRİ ile beraber kullanılmaktadır.

Daha önce floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan bazlı kemoterapi ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanseri olan hastaları için, bir anti-VEGF ajanı, anti-EGFR tedavisi (RAS wild tip ise) sonrasında ek tedaviye ihtiyaç duyan tek ajan regorafenib önerilir. Regorafenib metastatik kolorektal kanser dışında gastrointestinal stromal tümörler(GİST) ve hepatosellüler kanser tedavisinde de kullanılmaktadır. Regorafenib gastrointestinal stromal tümörler (GİST) ve hepatosellüler kanser tedavisi nedeniyle (imatinib masilat ve sunitinib malat) ile tedavi görmüş ve ilerleme gözlenmiş olan hastalarda kullanılır. Yapısal olarak sorafenib'e benzer ve anjiyojenik ve tümör büyümesini teşvik eden yollarda yer alan çeşitli kinazları hedefler. Ekim 2012 tarihinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanım onayı alınmıştır. Faz II ReDOS çalışmasından elde edilen ön verilere dayanarak, 160 mg yerine günde 80 mg (onaylanmış doz) ile tedaviye başlanmasını önerilir. Toksikite ve yan etki olmadığında dozu haftalık olarak yükseltir ve her 28 günlük döngünün 21 günü boyunca günde 160 mg idame olarak verilir. Regorafenib, anjiyojenik tirozin kinazların (VEGF reseptörleri 1 ila 3 dahil) ve ayrıca diğer stromal ve onkojenik reseptör tirozin kinazların oral olarak aktif bir inhibitörüdür. CORRECT çalışmasının sonuçlarına göre kemoterapiye refrakter olan 760 hastada placebo ve en iyi destekleyici bakım ile beraber regorafenibin alınması

(dört haftada üçünde günde bir kez oral yoldan 160 mg) karşılaştırıldığında ve az objektif antitümör yanıtı olsa da, regorafenibin (medyan 6,4'e karşı 5 ay) için önemli bir sağkalım faydası gösterilmiştir (142). Regorafenib monoterapisi faydası, standart tedavilerden sonra progrese 204 Asyalı metastatik kolorektal kanseri hastasına rasgele olarak regorafenib (28 günde 21 günde bir günde 160 mg) veya plasebo verilen çok merkezli CONCUR (Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer) çalışmasında teyit edildi. Önceden anti-VEGF veya anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hedefli tedaviyi alan ve almayan(yaklaşık yüzde 40'ı önceden hedeflenmiş tedavi almamıştı) gruptaki hastalar ele alındı. Regorafenib, anlamlı şekilde daha uzun medyan progresyonsuz sağ kalım (1,7'ye karşı 3,2) ve genel sağkalım (8,8'e karşı 6,3 ay) oranları saptandı. CORRECT çalışmasında görüldüğü gibi, hastalık kontrol oranı regorafenib ile anlamlı olarak daha yüksekti (yüzde 7'ye karşı 51), ancak sadece 6 hasta (yüzde 4) kısmi yanıt aldı (plasebo grubuyla karşılaştırıldığında). Regorafenibin yan etkileri CORRECT(Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer) çalışmasında benzer sonuçlar görülmüştür (143). İlk regorafenib dozu (her 28 günlük döngünün 21 günü için günde 160 mg) birçok hasta için çok yüksek olabilir. Faz II ReDOS çalışmasında, haftalık bir doz yükseltme stratejisi (günde 80 mg'dan başlayarak, tedaviye bağlı toksisite yokluğunda haftalık olarak 160 mg'lık bir hedefe tırmandığı zaman) günde 160 mg'dan başlamakla karşılaştırıldığında daha fazla hastanın üçüncü tedavi döngüsünü başlaması yapılabildi. (yüzde 43'e karşılık yüzde 26). Ortalama genel sağkalım da doz artırma kohortunda (6 aya karşı 9,8 ay) daha iyi bir eğilim gösterdi ve toksisite daha olumlu oldu (144).

CORRECT ve CONCUR çalışmalarına katılan hastaların %54'ünde regorafenibe bağlı yan etkiler ortaya çıkmıştır. Toksisitelerinin klinik etkisini göz önünde bulundurarak regorafenibin potansiyel klinik faydasını değerlendirmek önemlidir. Özellikle, regorafenibin ilerlemiş hastalığı olan bu hastaların evde bakımı ile uyumlu bir tedavi seçeneği olduğuna dair daha fazla kanıt sağlamak için bu toksisitelerin hastaneye yatış hızı üzerindeki etkisine

dikkat edilmektedir. CORRECT çalışmasına bakıldığında, Regorafenib alan hastalarda daha fazla derece 3 veya 4 el-ayak cilt reaksiyonu tespit edilmiştir. Hastaların yorgunluğu değerlendirildiğinde yüzde 10'a karşı yüzde 5 oran saptanmıştır. Hipertansiyon (yüzde 7'ye karşı 1), ishal (yüzde 7'ye karşı 1), ve deri döküntüsü (yüzde 6'ya karşı 0) verileri elde edilmiştir. Plasebo grubunda yüzde 0.4'e karşılık regorafenib ile tedavi edilen hastaların yüzde 1.6'sında ölümcül hepatik yetmezlik meydana gelmiştir. Regorafenib bağlı olarak ayrıca trombositopeni, nötropeni ve anemi gibi hematolojik yan etkiler saptanmıştır. Hepatik yan etkilerine bakıldığında; serum AST düzeyini %58-93 oranında yükseltme, hiperbilirubinemi (%33 -%78), artmış serum alanin aminotransferaz (%45-%70) görülmektedir.

2.1.11.1 Prognoz

Kolorektal kanserin rezeksiyonu sonrası sonucun en önemli göstergesi başvuru sırasındaki patolojik evredir. 2010 Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC; AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun yedinci baskısı) tarafından yapılan TNM evrelemesine göre beş yıllık sağkalım değişiklik göstermektedir. Tanı anındaki patolojik evresi dışında önemli prognostik faktörler; ektramural tümör depositlerinin varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik farklılaşma derecesi, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA), mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve RAS ve BRAF mutasyonları olarak gösterilir.

2.1.11.2 Patolojik faktörler

Hastalığın lokal boyutu (yani tümör penetrasyonunun derinliği) sağkalımı bağımsız olarak etkiler. Serozal tutulumun tanımı konusunda önemli karışıklıklar vardır. Serozal penetrasyonun histolojik olarak belirlenmesi zordur ve konservatif yorumlama hastalığın yetersiz kalmasına yol açabilir. Örnek olarak, serozal yarıkların sitolojik incelemesi histolojik olarak tanımlanmış pT3 örneklerinin yüzde 26'sında malign hücreleri ortaya çıkarır (145). Prognoz üzerinde anlamlı bir etki yaratmadığı araştırılan ve tespit edilen faktörler arasında tümör boyutudur (146). Bununla beraber yeni veriler ışığında tümör boyutunun kolon için olumsuz bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiş ancak rektal kanserlerde boyutun prognoza etkisi olmadığı gösterilmiştir (147).

Cerrahi rezeksiyon sonrasında rezidüel tümör olumsuz bir prognostik faktördür. Rezeksiyonun bütünlüğü büyük ölçüde cerrahi rezeksiyon sınırının durumuna bağlıdır, operasyonda gözlenemeyen tümörlü dokular olabilir. İleride nüks ve progresyon için risk faktörüdür. Operasyon sonrasında cerrahi pozitif sınırdaki olan bu hastalara radyoterapi ihtiyacı doğar.

Bölgesel lenf nodu tutulumu, kolorektal kanserli hastalarda en önemli prognostik faktörlerden bir tanesidir. Bu hastalarda ileride oluşabilecek metastazları ve progresyonları engellemek için tutulumuna göre adjuvan terapi ihtiyacı oluşur. Hem kolon hem de rektal kanserler için bölgesel nodu tutulumu insidansı, hem primer tümörün transmural invazyon derinliği hem de histolojik derecesi ile ilişkilidir. Lenf nodlarının tutulumun sayısı prognostik olarak hastalıkta önemlidir (148). İlgili lenf nodu sayısına ek olarak, cerrahi örnekteki toplam lenf nodu sayısı hem evre II (lenf nodu-negatif) hem de evre III (lenf nodu-pozitif) hastalık için prognozu doğrudan etkiler (149).

Lenfovasküler ve perinöral invazyonunda önemli bir prognostik faktördür. Hem venöz invazyon(özellikle ektramural venlerin) ve hemde lenfatik invazyon, birbirinden bağımsız olarak prognozda önemlidir (150). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin(ASCO) "yüksek riskli" evre II kolon kanseri tanımına dahil edilen klinikopatolojik faktörlerden biridir (151).

Tümörün ilerleyen kenardaki konfigürasyonu (yani tümör sınırı) evreden bağımsız prognostik öneme sahiptir. Özellikle, düzgün genişleyen bir sınırın aksine düzensiz, sızan bir büyüme paterninin bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (152). Tümörün tomurcuklanması yani tümörün invaziv tarafının hemen önünde farklılaşmamış kanser hücrelerinin mikroskopik kümeleri olarak tanımlanan başka bir spesifik tümör özelliğidir. Tümör tomurcuklanmasının, karsinomların invaziv cephesindeki hücrelerin ayrılmasını yansıttığı ve metastatik sürecin erken bir adımı olduğu varsayılmaktadır. Bazı veriler, tümör tomurcuklanmasının, özellikle geniş olduğu zaman daha yüksek prognostik değere sahip olabileceğini ve prognostik değerinin tüm tümör sınır konfigürasyonundan bağımsız olduğunu göstermektedir (153).

Birçok çalışmada primer tümör yerleşimi kolorektal kanserde prognostik bir faktördür (154). Sol kolon taraflı primer tümör yerleşiminin önemli ölçüde azalmış ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155). Tümör lokasyonu moleküler biyoloji üzerinede etkili olabilir. BRAF veya KRAS'ta mutasyonlar proksimal (sağ taraflı) kanserlerde daha yaygın iken distal (sol taraflı) tümörlerin mutasyon uğramama olasılığı daha yüksektir (156).

Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, tümör infiltre eden lenfositlerin varlığı çoğu çalışmada anlamlı bir prognostik faktördür (157). Farklı tipte düzenleyici T hücrelerinin (CD4 + CD25 + fenotipi ile karakterize edilen) antitümör immün yanıtı oluşturulduğu görülmüştür (158).

2.1.11.3 Klinik ile ilişkili faktörler

Bazı klinik özellikler tıkanıklık veya perforasyon varlığı gibi, preoperatif serum tümör markırı karsinoembriyonik antijeni (CEA) ile prognostik olarak ilişkilidir. Birçok çalışmada, CEA seviyeleri 5,0 ng/mL üzerinde olması sonucunda sağkalım üzerinde tümör evresinden bağımsız olarak olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (159). Yüksek CEA seviyeleri sahip lenf nodu negatif olan hastaların düşük CEA seviyelerine sahip lenf nodu pozitif hastalara göre prognozu daha kötü saptanmıştır. Diğer prognostik faktörlerde göz önüne alınarak bu hastaların ek tedavi gereksinimleri doğmakta olduğu tespit edilmiştir (160).

Çalışmalarda, kolon ve rektal kanserlerin teşhisi sırasında bağırsak obstrüksiyonun olumsuz prognostik etkisini bildirilmiştir. Tıkanıklık veya perforasyon gibi acil cerrahiye ihtiyaç duyulan hastalarda elektif vakalardan daha agresif bir histopatolojik profil (daha ileri evre, elverişsiz histolojik özellikler) gösterdiği sonucuna varmışlardır (161). Hem obstrüksiyonun hem de perforasyonun NCCN ve ESMO'dan "yüksek riskli" evre II kolon kanserini tanımlayan klinikopatolojik faktörleri temsil ettiği kabul edilir, ancak ASCO perforasyonun sadece yüksek risk faktörünü temsil ettiğini düşünmektedir (162,163).

2.1.11.4 Moleküler faktörler

Kolorektal kanser gelişiminde birçok moleküler faktör ortaya konmuştur. Şu ana kadar klinik önemi kanıtlanmış tek faktör MMR eksikliğidir.

Klinisyenler Lynch sendromu saptanan kolorektal kanserli hastalarda MMR testini düşünmelidirler. MMR eksikliği sporadik kanserlerde de %15-20 olarak saptanmaktadır. MMR eksikliği, mikrosatellit lokuslarının yüzde ≥ 30 'unda instabilite olarak tanımlanan yüksek sayıda DNA replikasyon hatası ile ilişkili bulunmuştur. Lokalize kolorektal kanserli hastalar arasında, MMR eksikliği olan tümörlerde daha uzun sağkalım saptanmıştır. Bu hastaların prognozları daha iyi olmasına rağmen fluorourasil(FU) bazlı rejimlere yanıtlara daha düşüktür (164).

EGFR sinyalleme kaskadının aktivasyonu, kolon tümör oluşumuna yol açan kanser oluşumun aktif yollardan biridir. EGFR yolağı RAS ve BRAF mutasyonları ile ilişkilidir. Mutasyona uğramış KRAS ve NRAS'lı tümörler sonuç olarak anti-EGFR tedavisine yanıt vermez. RAS ve BRAF mutasyonlarının varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (165). Çoğu kodon 600'de (V600E) meydana gelen BRAF aktivasyon mutasyonları, sporadik KRK'lerin yüzde 10'undan daha azında görülür. ve MMR eksikliği dışı tümörlerde hem erken evre hem de ileri / tekrarlayan tümörler için güçlü bir negatif prognostik belirteçtir. BRAF V600E mutasyonlarının anti-EGFR tedavisine direnç sağladığı gösterilmiştir (166).

3. MATERYAL VE METOD

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar 09.04.2019 tarihli Etik Kurulu izin kararı ile (2019-7/22) araştırmamızda; 01/01/2006-31/12/2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde kolorektal kanser tanısı alan, Regorafenib tedavisi uygulanan hastaların Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan elektronik verileri tarandı. Araştırmaya 43 hasta dâhil edildi. Araştırma sadece vaka gruplarını değerlendiren retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı.

1. Dâhil Olma Kriterleri

- a. 18 yaşından büyük olma.
- b. Metastatik kolorektal kanseri tanısı olması
- c. Regorafenib tedavisi almış olması

2. Dışlanma Kriterleri

- a. Elektronik kayıtlarının yeterli veriyi içermemesi.
- b. 18 yaş altında olmak
- c. Kolorektal kanser dışında malignitesi olması
- d. Regorafenib tedavisi almamış hastalar

3. Veri Toplama Yöntemi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2006 – Aralık 2018 tarihleri arasında kemoterapiye dirençli metastatik kolorektal kanseri tanısı ile 18 yaş üzeri Regorafenib tedavisi alan hastaların verileri elektronik dosyalardan taranmıştır. Taranan hastalarda progresyonsuz sağkalım ve toplam sağ kalım analizi yapılmıştır. Ayrıca Regorafenib yan etki profiline bakılmıştır. Sağ kalım analizi hastaların son görüldüğü zaman alınmıştır. Toplam sağ kalım için yaşayan hastaların son ziyaret tarihi vefat eden hastalar için ölüm tarihi alınmıştır. Yan etki profili için hastaların laboratuvar

bulguları(hemogram ast,alt,tsh,total bilirubin), semptomları(döküntü,el ayak sendromu, halsizlik, hipertansiyon,iştah azalması,kilo kaybı) incelenmiştir.

4. Veri Analiz Teknikleri

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılması durumunda betimleyici istatistikler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılmaması durumunda ise medyan(min-max) değer olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin betimleyici değerleri frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleriyle yapılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış ve sağkalım süreleri logrank testi ile yapılmıştır. Sağkalım analizlerinde betimleyici değerler ortalama ve standart hata olarak verilmiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS v22 paket programı kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmaya metastatik kolorektal kanser tanısı alan ve tedavisi verilen 40 hastadan oluşmaktadır. Hastaların 24(%60)'ü erkek 16(%40)'sı kadın, 23(%57,5)'ünde komorbid hastalık mevcut, 22(%55)'sinde ek ilaç kullanımı mevcuttu. Hastalarda primer tümör lokalizasyonu bakıldığında rektum'da 20(%50) olarak daha sık görülmekle birlikte sağ kolon'da 10(%25) ve sol kolonda 10(%25) eşit sayıda görülmüştür. Metastaz yerlerine baktığımızda 11 hastada karaciğer 7 hastada akciğer 13 hastada karaciğer ve akciğer metastazı 9 hastada diğer organ metastazları görülmüştür. Hastaların Regorafenib öncesinde aldığı tedaviler değerlendirildiğinde 19 hastanın Folfox-Folfiri beraberinde vegfr (bevacizumab-aflibercept) tedavisi 17'sinde Folfox-Folfiri egfr (cetuximab-panitumumab) tedavisi aldığı 4 hastada ise Folfox-Folfiri ve beraberinde hem anti-vegfr (bevacizumab-aflibercept) hemde anti-egfr (cetuximab-panitumumab) tedavi aldığı saptanmıştır. Hastaların 28'inde ECOG skoru 0'ın altındaydı. 14 hastada KRAS mutasyonu 4 hastada NRAS mutasyonu saptanmıştır. Tedaviye başlanan hastaların 22 sinde doz modifikasyonu yapıldığı görülmüştür. Tedavi yanıtlarına baktığımızda 1 hastada parsiyel cevap 6 hastada stabil hastalık 17 hastada progresyon saptanmıştır. Tedavi kesme sebeplerinin 12'si yan etki'ye bağlı 28'i ise progresyona bağlı olarak sonuçlanmıştır. 36 hastada yan etki görülmüştür. Yan etkileri değerlendirmizde 17'sinde bilirubin yüksekliği 24'ünde iştah azalması 30'unda yorgunluk 18'inde hipertansiyon 15'inde el ayak sendromu 23'ünde kilo kaybı 13'ünde ishal 19'unda anemi 9'unda hipotiroidi 14'ünde cilt reaksiyonu geliştiği görülmüştür. Tablo 4'te Demografik ve klinik değişkenlerin frekansları verilmiştir.

Tablo-4: Demografik ve klinik değişkenlerin frekansları

		N	%
Cinsiyet (Erkek)		24	(60)
Cinsiyet (Kadın)		16	(40)
Ek hastalık var		23	(57,5)
Ek hastalık yok		17	(42,5)
İlaç kullanan		22	(55)
İlaç kullanmayan		18	(45)
Primer tümör lokalizasyonu	Sağ kolon	10	(25)
	Sol kolon	10	(25)
	Rektum	20	(50)
Metastaz yeri	Karaciğer	11	(27,5)
	Akciğer	7	(17,5)
	Akciğer ve Karaciğer	13	(32,5)
	Diğer	9	(22,5)
Daha önce alınan kemoterapi ajanları	FOLFOX/FOLFİRİ+VEGFR	19	(47,5)
	FOLFOX/FOLFİRİ+EGFR	17	(42,5)
	FOLFOX/FOLFİRİ+VEGFR+EGFR	4	(10)
ECOG Skoru 0-1		28	(70)
KRAS mutasyonu		14	(30)
NRAS mutasyonu		4	(10)
Doz modifikasyonu olan		22	(55)
Tedavi yanıtı	Partial response	1	(2,5)
	Stable response	6	(15)
	Progressive response	17	(42,5)
	Not available	16	(40)
Tedavi kesme sebebi	Progresyon	28	(70)
	Yan etki	12	(30)
Yan etki olan		36	(90)
Bilurubin yüksek		17	(42,5)
İştah azalması		24	(66,7)
Yorgunluk		30	(75)
Hipertansiyon		18	(45)
El ayak sendromu		15	(37,5)
Kilo Kaybı		23	(62,2)
İshal		13	(32,5)
Anemi		19	(47,5)
Hipotriodi		9	(30)
Cilt reaksiyonu		14	(36,8)

Hastaların yaş ortalaması 60,07±8,87'ydı. Tanı tarihinde itibaren Regorafenib başlanmasına kadar geçen süre 10 ay'dı. Hastaların aldıkları ortalama siklus sayısı 3'yü. AST yükseklikleri ortalama 30 ALT yükseklikleri ortalama 25 tespit edildi. Regorafenib sonrasında ortalama sağ kalım(OS) 9,5 ay saptandı. Ortalama tedavisi süresi tedavi tamamlananlarda (progresyona kadar alan) 4 ay tedavisi kesilenlerde(intolerans ya da yan etki nedeniyle tamamlanamamış) 2 ay olarak tespit edilmiştir. Tablo-5 'te demografik ve klinik değişkenlerin betimleyici değerleri gösterilmiştir.

Tablo-5: Demorafik ve klinik değişkenlerin betimleyici değerleri

		Ort.±std.sap. / medyan(min-max)
Yaş		60,07±8,87
Regorafenib öncesi kemoterapi protokol sayısı		2(2-3)
Tanı tarihinden itibaren metastaza kadar geçen süre		10(1-36)
Metastaz sonrası regorafenibe başlanana kadar geçen süre		21(6-72)
Siklus sayısı		3(1-26)
AST		30(14-195)
ALT		25(6-134)
Regorafenib sonrası ortalama genel sağ kalım		9,5(1-36)
Tedavi süresi	Progresyona kadar tedavi alan	4(1-27)
	Yan etki ya da intolerans nedeniyle tedavisi kesilen	2(1-8)

ECOG skoruna göre yan etki, bilirubin yüksekliği, iştah azalması, yorgunluk, hipertansiyon, el ayak sendromu, kilo kaybı görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (Tablo-6)

Tablo-6: ECOG skoruna göre yan etki durumlarının karşılaştırılması

	ECOG Skor		p
	Normal (%)	Düşük(%)	
Yan etki var/yok	11/12 (91,7)	25/28 (89,3)	1,000
Bilirubin yükseklik var/yok	4/12 (33,3)	13/28 (46,4)	0,675
İştah azalması var/yok	7/11 (63,6)	17/25 (68,0)	1,000
Yorgunluk var/yok	8/12 (66,7)	22/28 (78,6)	0,451
Hipertansiyon var/yok	4/12 (33,3)	14/28 (50,0)	0,533
El ayak sendromu var/yok	5/12 (41,7)	10/28 (35,7)	0,736
Kilo Kaybı var/yok	5/11 (45,5)	18/26 (69,2)	0,268

Metastaz yerine göre yan etki, bilirubin yüksekliği, hipertansiyon, el ayak sendromu görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (Tablo-7)

Metastaz yerine göre iştah azalması görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır($p=0,008$). Akciğerde metastaz olanlarla iştah azalması bakımından karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgelerde metastaz olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardır ($p=0,009$). Akciğerde metastaz olanlarda iştah azalması karaciğerde metastaz olanlara ve diğer bölgede metastaz olanlara göre daha az görülmektedir (Tablo-7).

Metastaz yerine göre yorgunluk görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Akciğerde metastaz olanlarla yorgunluk bakımından karaciğerde metastaz olanlar, akciğer ve karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgede metastaz olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,001$). Akciğerde metastaz olanlarda yorgunluk görülmesi karaciğerde metastaz olanlar, akciğer ve karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgede metastaz olanlara göre daha az görülmektedir (Tablo-7)

Metastaz yerine göre kilo kaybı görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p=0,018$). Akciğerde metastaz olanlarla kilo kaybı bakımından karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgede metastaz olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p= 0,018$).

Akciğerde metastaz olanlarda kilo kaybı görülme karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgede metastaz olanlara göre daha az görülmektedir (Tablo-7)

Tablo-7: Metastaz yerine göre yan etki durumlarının karşılaştırılması

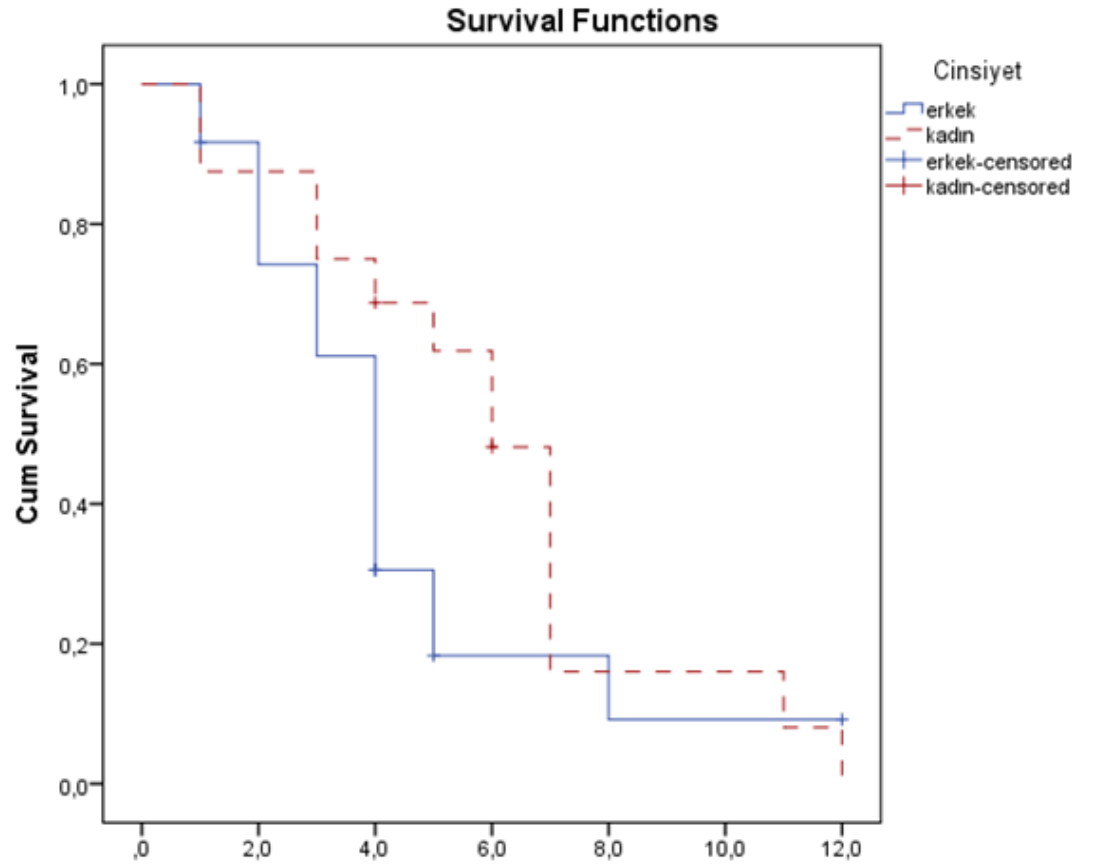
	Metastaz Yeri					İkili karşılaştırmalar
	Karaciğer (%)	Akciğer (%)	Akciğer ve Karaciğer (%)	Diğer		
Yan etki var	10/11 (90,9)	6/7 (85,7)	12/13 (92,3)	8/9 (88,9)	,000	-
Bilirubin yüksekliği olan	7/11 (63,6)	1/7 (14,3)	5/13 (38,5)	4/9 (44,4)	,233	-
İştah azalması olan	7/8 (87,5)	1/7 (14,3)	8/12 (66,7)	8/9 (88,9)	,008	K-A: 0,010 K-AK: 0,603 K-D: 1,000 A-AK: 0,057 A-D: 0,009 AK-D: 0,338
Yorgunluk olan	10/11 (90,9)	1/7 (14,3)	11/13 (84,6)	8/9 (88,9)	,001	K-A: 0,002 K-AK: 1,000 K-D: 1,000 A-AK: 0,004 A-D: 0,009 AK-D: 1,000
Hipertansiyon	7/11 (63,6)	1/7 (14,3)	7/13 (53,8)	3/9 (33,3)	,175	-
El ayak sendromu	5/11 (45,5)	1/7 (14,3)	5/13 (38,5)	4/9 (44,4)	,600	-
Kilo Kaybı	6/8 (75,0)	1/7 (14,3)	8/13 (61,5)	8/9 (88,9)	,018	K-A: 0,041 K-AK: 0,656 K-D: 1,000 A-AK: 0,070 A-D: 0,009 AK-D: 0,333

K:Karaciğer **A:**Akciğer **AK:**Akciğer Karaciğer **D:**Diğer

Progresyonsuz sağkalımları cinsiyete, ECOG skorunun düşük ve normal olmasına, KRAS mutasyonuna, NRAS mutasyonuna, Metastaz yerine ve primer tümör loklizasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (Tablo-8, Grafik:1-6)

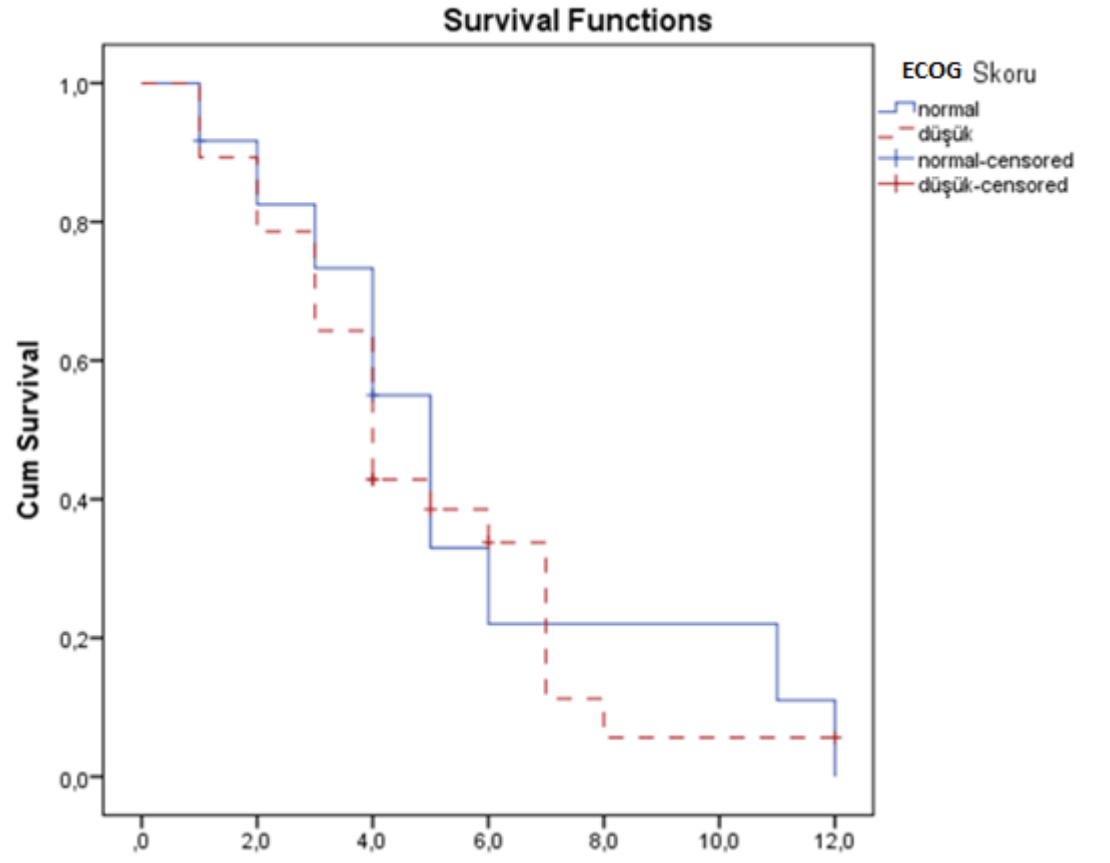
Tablo-8: Progresyonsuz sağkalım

	n	Ort±SH	p	
Genel	40	5,07±0,52	-	
Erkek	24	4,49±0,67	0,167	
Kadın	16	6,01±0,84		
ECOG 0-1	12	5,56±1,13	0,845	
ECOG 2-3	28	4,81±0,54		
KRAS Wild	26	5,24±0,65	0,763	
KRAS Mutant	14	4,67±0,84		
Metastaz yeri	Karaciğer	11	4,27±0,71	0,346
	Akciğer	7	7,21±1,89	
	Akciğer ve karaciğer	13	4,32±0,53	
	Diğer	9	5,38±1,35	
NRAS	Wild	36	5,01±0,54	0,731
	Mutant	4	4,25±0,91	
Primer tümör lokalizasyon	Sağ kolon	10	6,43±1,40	0,481
	Sol kolon	10	4,03±0,74	
	Rektum	20	5,12±0,71	



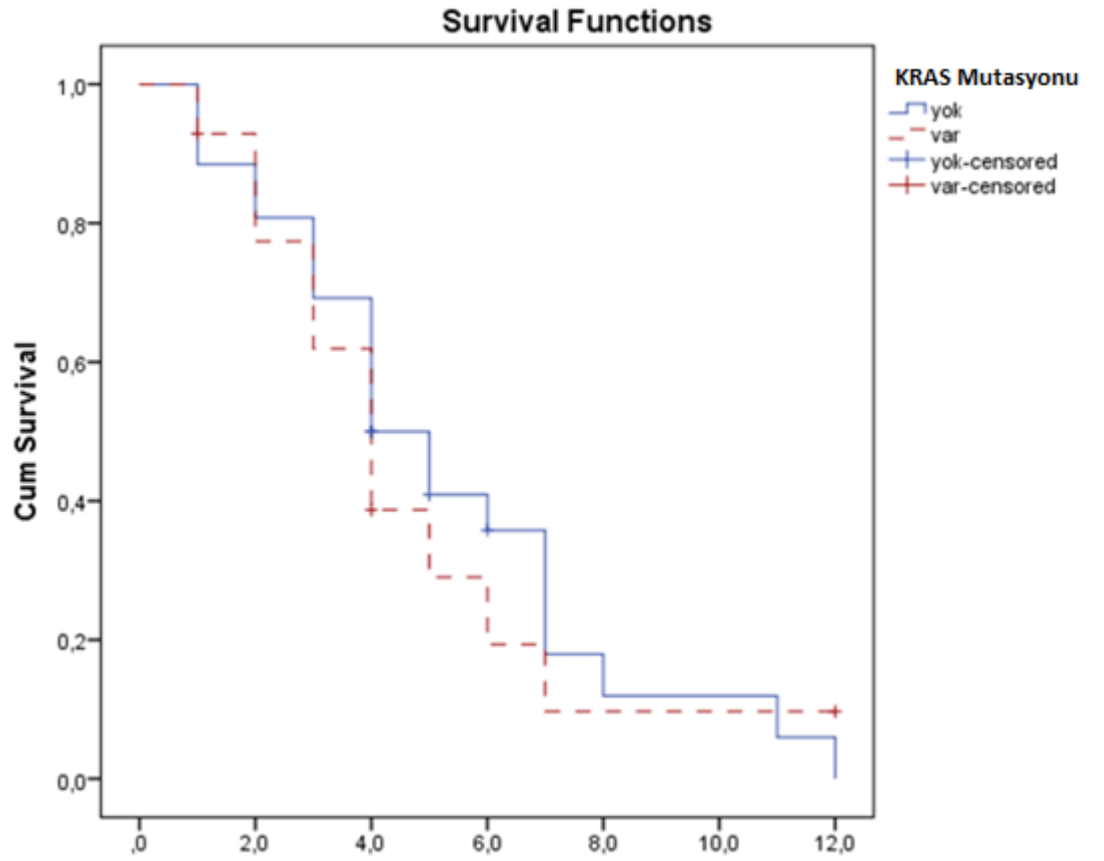
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

Şekil-1: Cinsiyete göre Progresyonsuz sağkalım grafiği



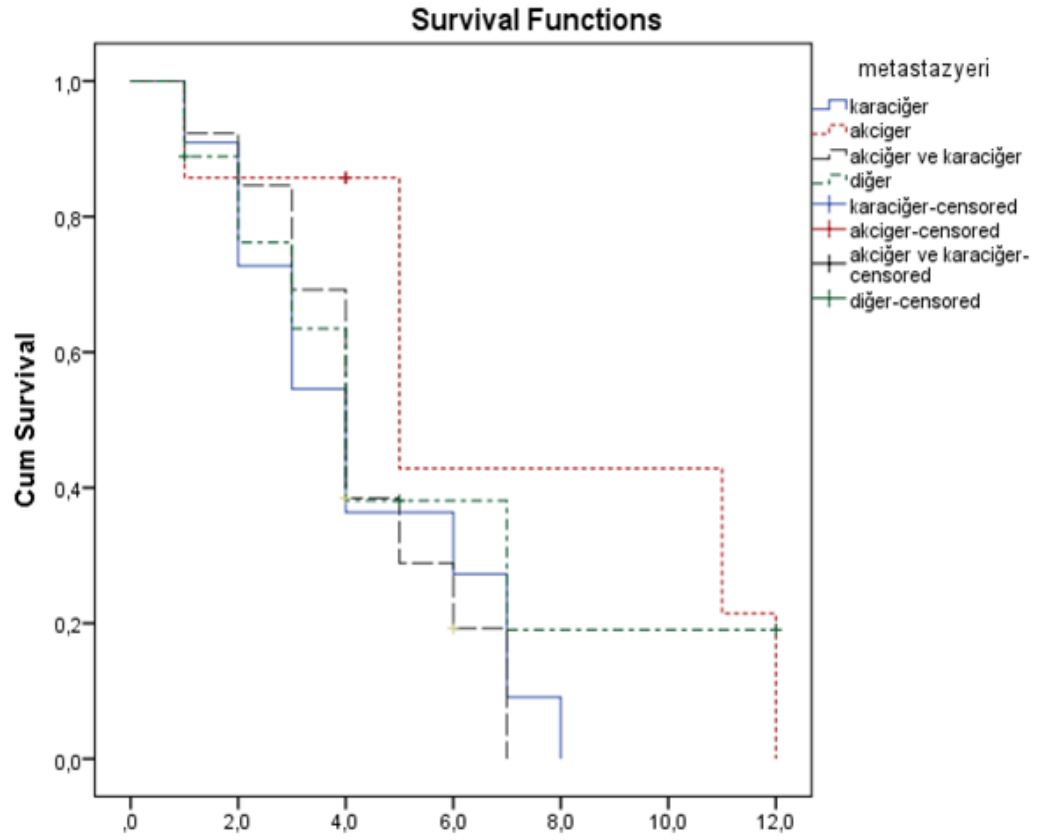
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

Şekil -2: ECOG skoruna göre Progresyonsuz sağkalım grafiği



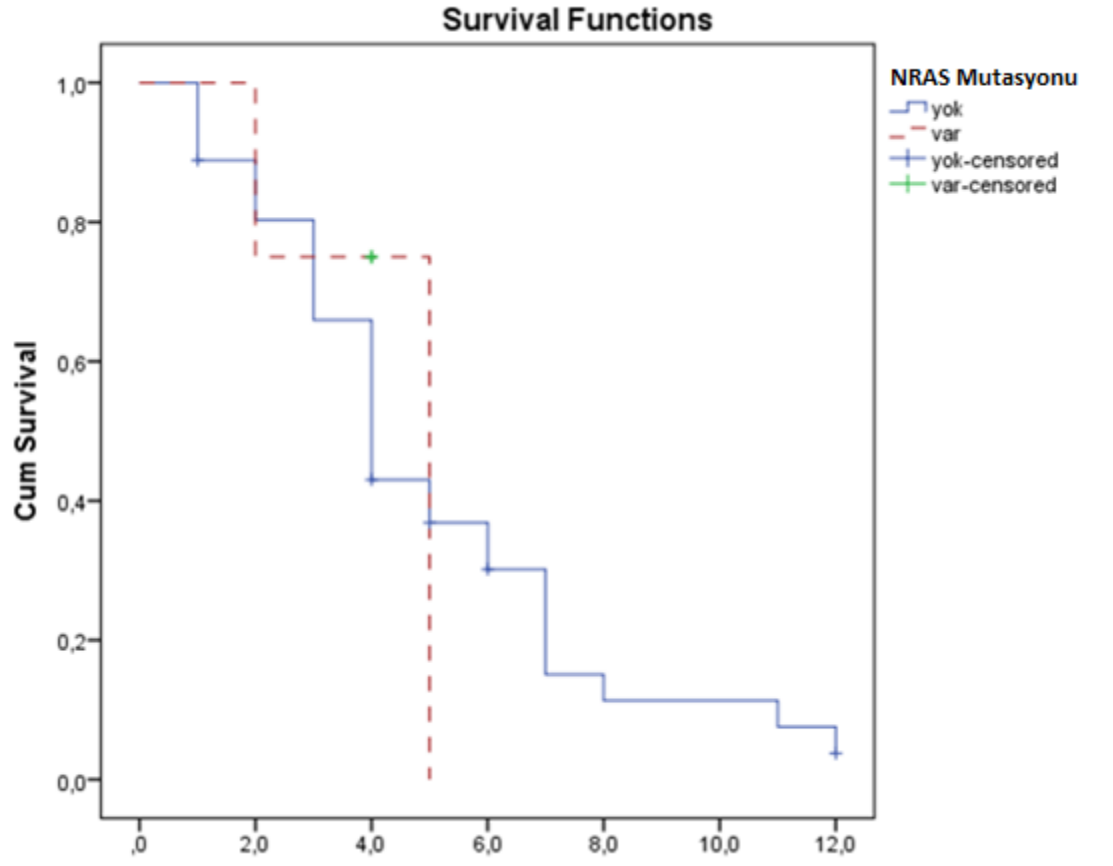
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

Şekil -3: KRAS mutasyonu göre Progresyonsuz sağkalım grafiği



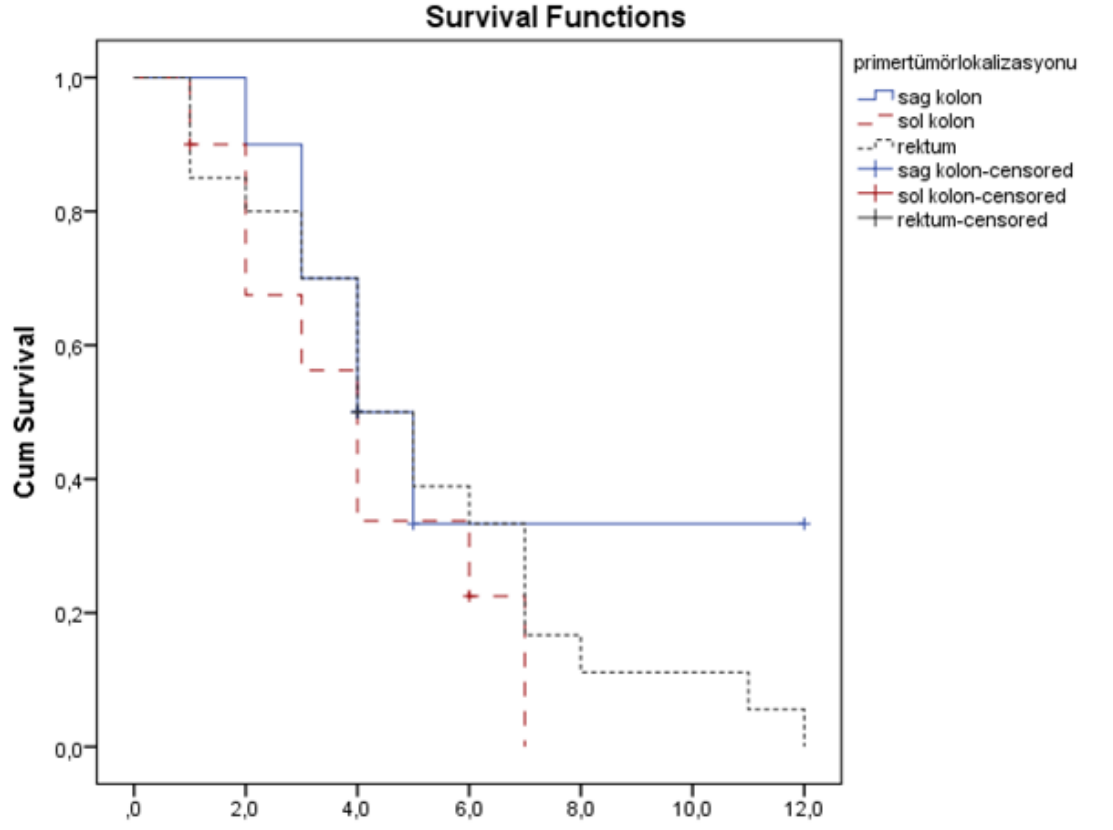
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

Şekil -4: Metastaz yeri göre Progresyonsuz sağkalım grafiği



PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

Şekil -5: NRAS mutasyonu göre Progresyonsuz sağ kalım grafiği



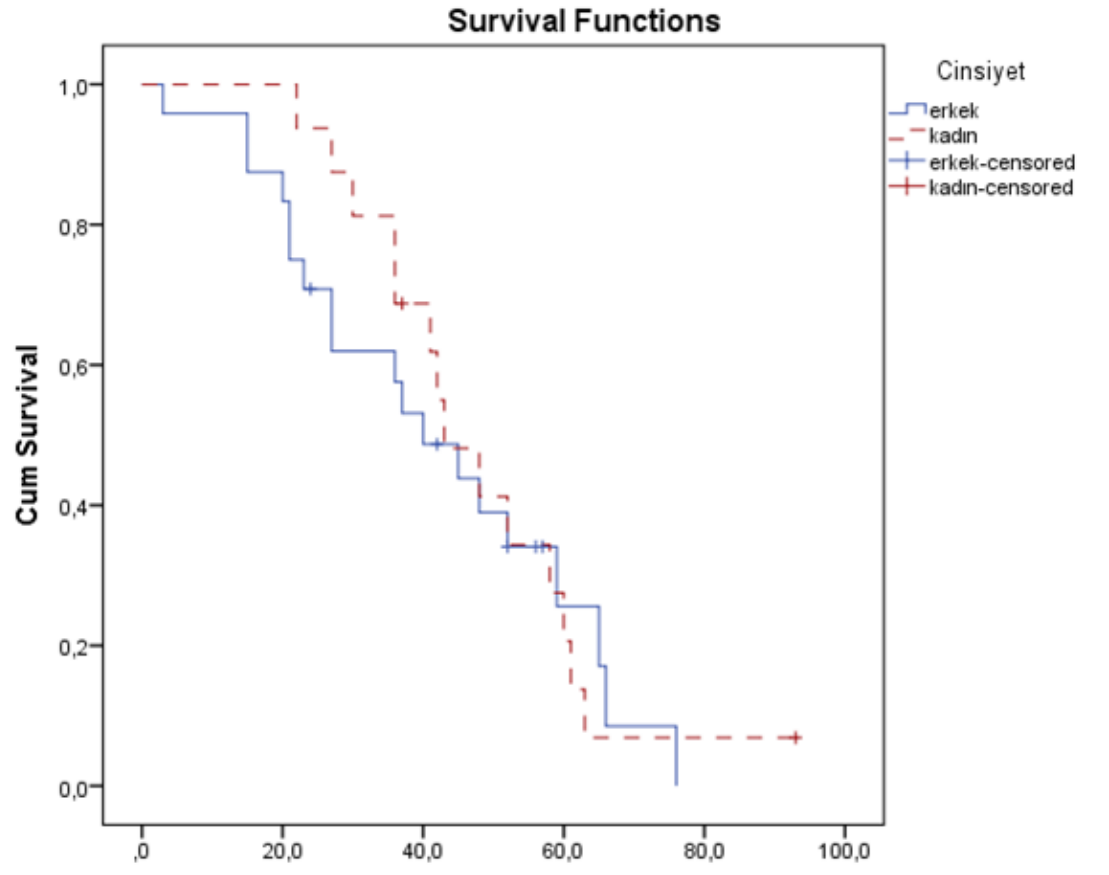
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

Şekil -6: Primer tümör lokalizasyon göre Progresyonsuz sağkalım grafiği

Genel sağkalımları cinsiyete, ECOG skorunun düşük ve normal olmasına, KRAS mutasyonuna, NRAS mutasyonuna, Metastaz yerine ve primer tümör lokalizasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (Tablo-9, Grafik:7-12)

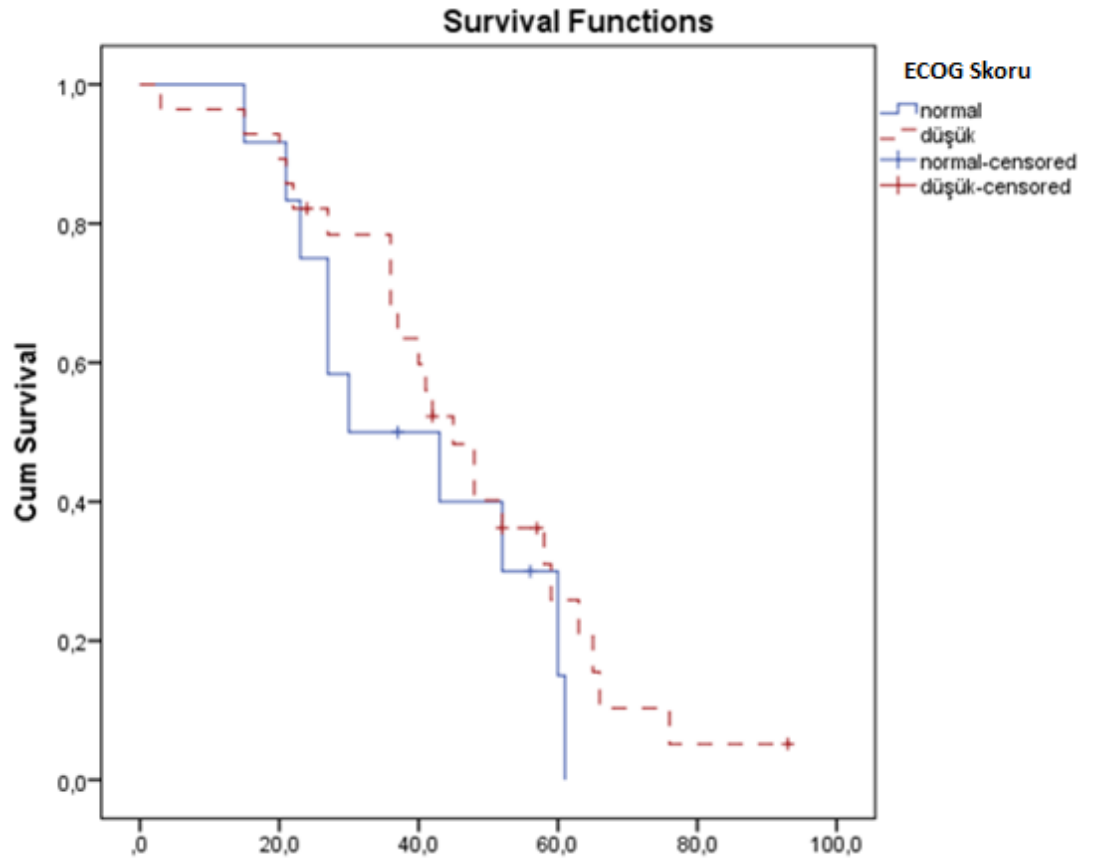
Tablo-9: Genel sağkalım karşılaştırmaları

	N	Ort±SH	p
Genel	40	44,44±3,29	-
Erkek	24	42,04±4,54	0,748
Kadın	16	48,01±4,43	
ECOG 0	12	39,56±5,17	0,321
ECOG 1	28	46,48±4,06	
KRAS Wild	26	45,79±4,20	0,543
KRAS Mutant	14	42,03±5,13	
Metastaz yeri	Karaciğer	11 34,63±4,60	0,090
	Akciğer	7 54,77±7,74	
	Akciğer ve karaciğer	13 41,15±6,85	
	Diğer	9 53,92±4,75	
NRAS Wild	36	45,30±3,37	0,304
NRAS Mutant	4	28,00±4,71	
Primer tümör lokalizasyon	Sag kolon	10 56,63±6,93	0,056
	Sol kolon	10 44,80±8,46	
	Rektum	20 39,04±3,32	



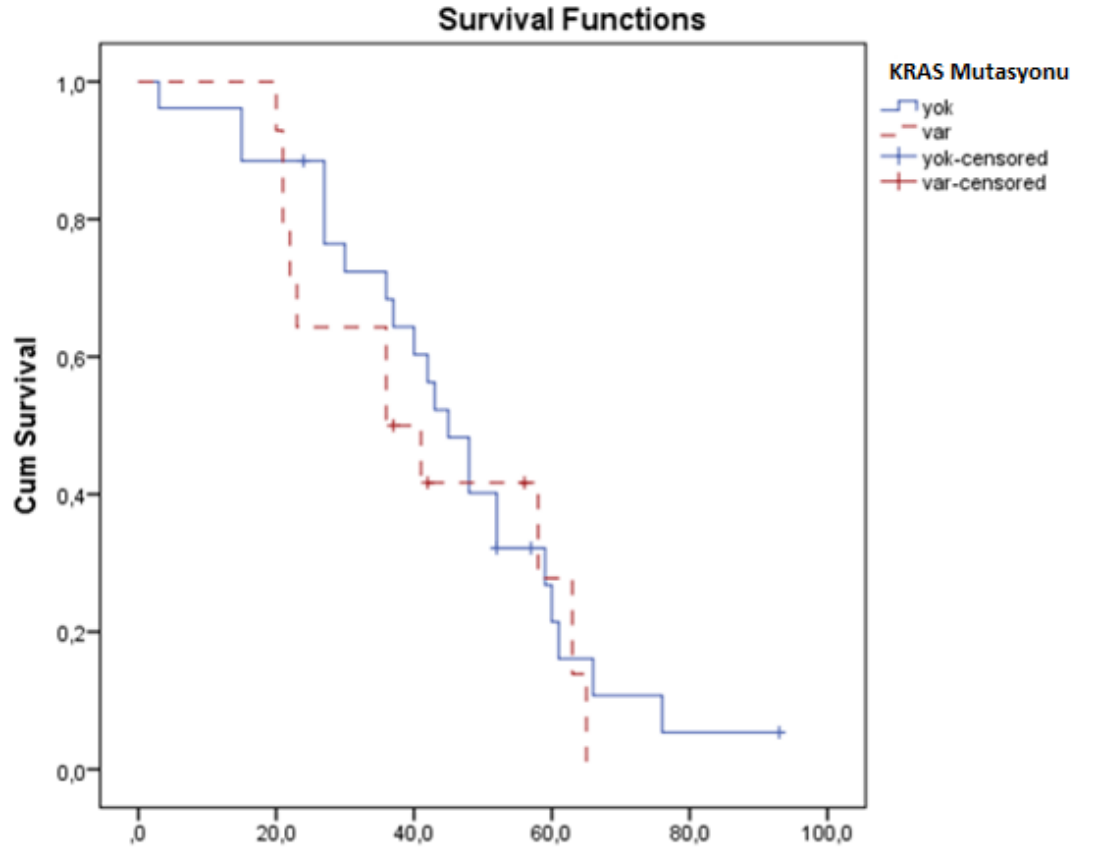
GENEL SAĞKALIM

Şekil -7: Cinsiyete göre genel sağkalım grafiği



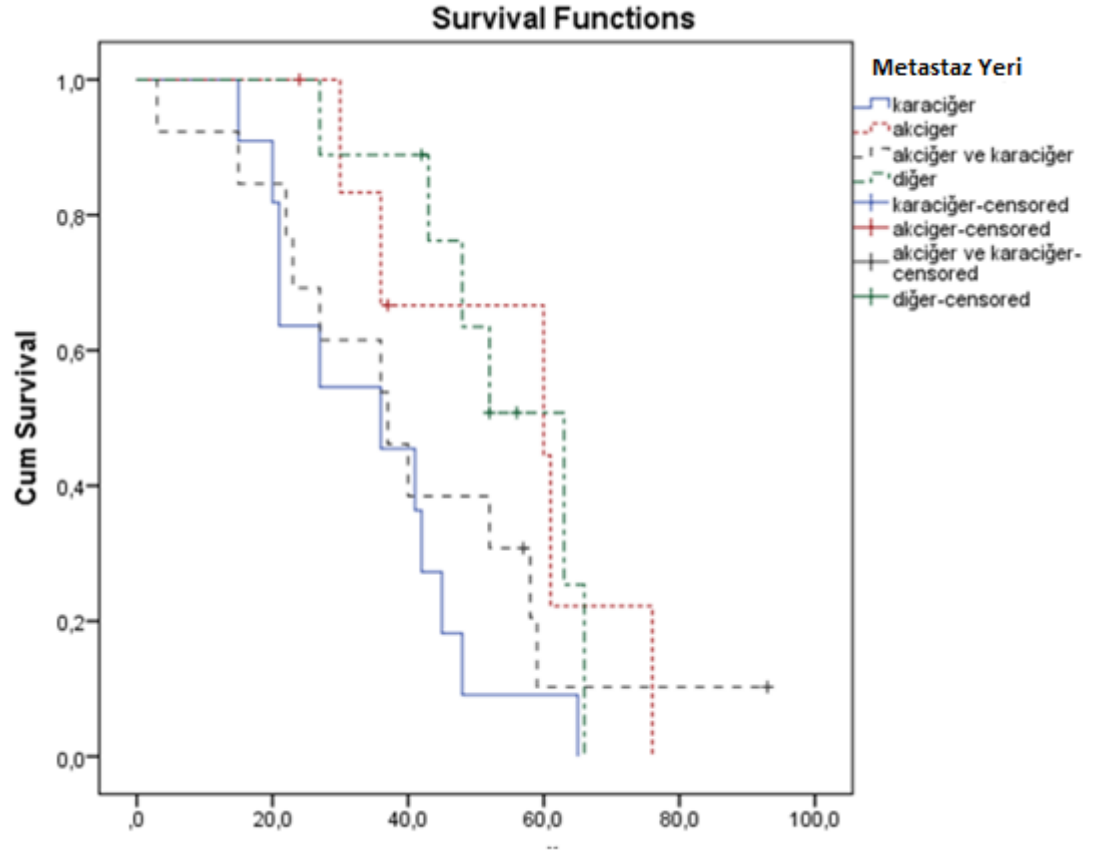
GENEL SAĞKALIM

Şekil -8: ECOG skoruna göre genel sağkalım grafiği



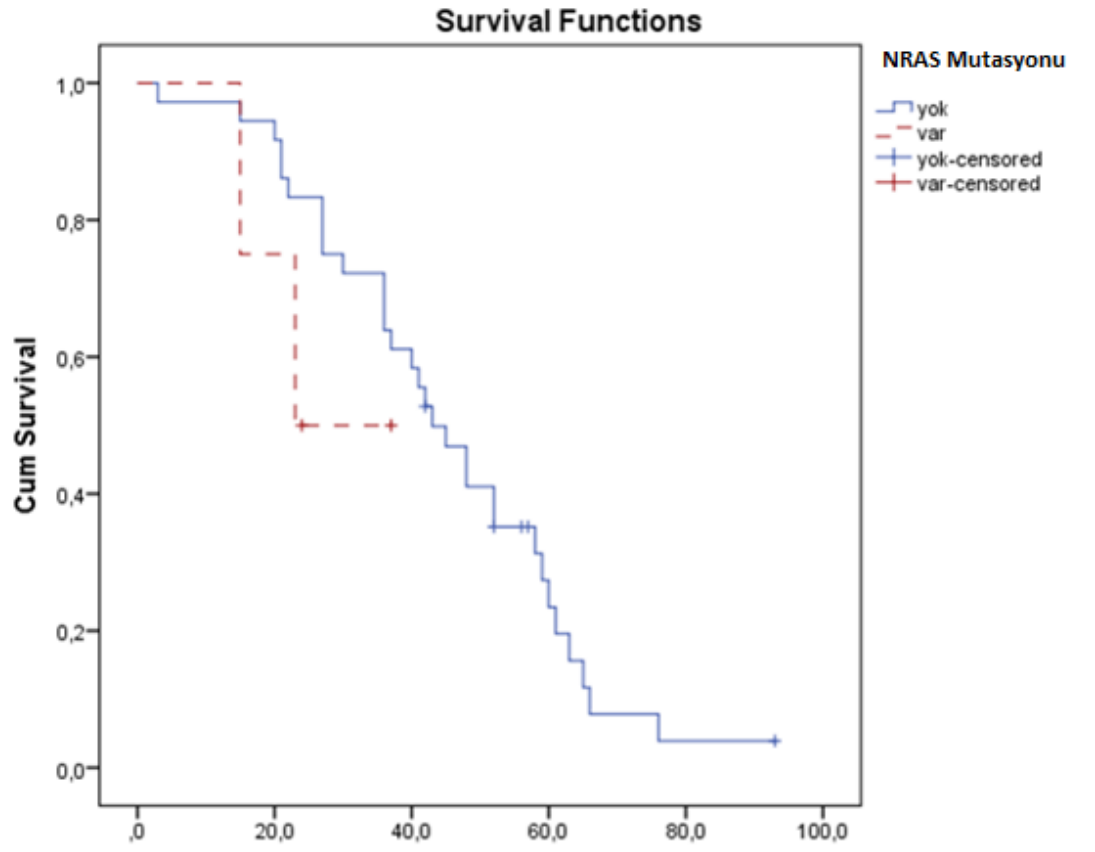
GENEL SAĞKALIM

Şekil -9: KRAS Mutasyonuna göre genel sağkalım grafiği



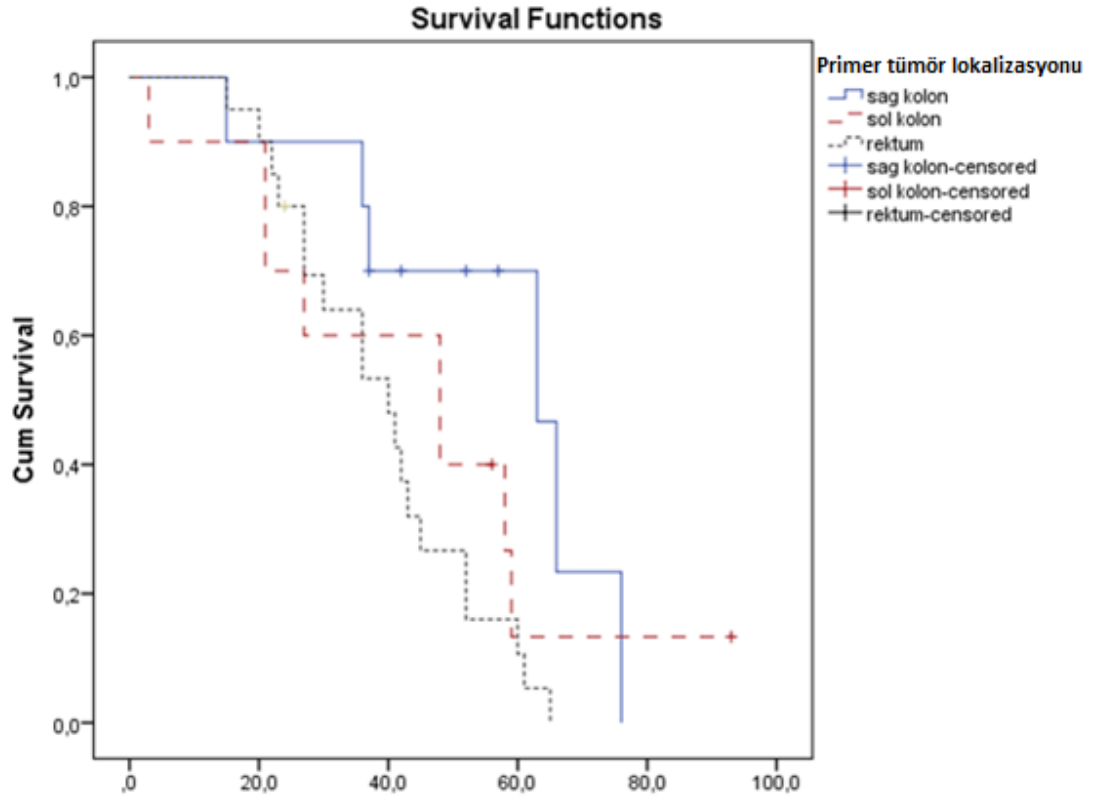
GENEL SAĞKALIM

Şekil -10: Metastaz yerine göre genel sağkalım grafiği



GENEL SAĞKALIM

Şekil -11: NRAS mutasyona göre genel sağkalım grafiği



GENEL SAĞKALIM

Şekil -12: Primer tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kolorektal kanser dünyada yaygın görülen ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Metastatik kolorektal kanser tanısı konulmuş hastaların %50-60'ında karaciğer metastazı geliştiği görülmüştür. Metastaz gelişen bu grup hastalarında %80-90'ında non-rezektabl karaciğer metastazı görülmüştür (142). Bu hasta gruplarında özellikle ilk seçim Folfox Folfiri gibi tedavilerinde uygunlanması ile ortalama sağ kalım süreleri 10 aydan 14-16 ay'a kadar çıktığı görülmüştür. Bu tedavilere beraberinde hedefe yönelik (anti-vgfr,anti-egfr) tedavilerinin de eklenmesi ile ortalama sağ kalım süreleri 24-30 aylara kadar çıkmıştır. Tüm bu tedavilere rağmen 2012 yılında FDA onayıyla bu standart tedavileri alan metastatik kolorektal kanser tedavisini alan hastalara kurtarma tedavisinde onkogeneze, tümör anjiyogenezinde ve tümör mikroçevresinin modülasyonunda aktif olan çoklu protein kinazların aktivitesini bloke ettiği gösterilen bir oral çoklu kinaz inhibitörü olan Regorafenib'in ortalama sağ kalım üzerine avantaj sağladığı gösterilmiştir (143).

Literatüre baktığımızda Regorafenib ile yapılan Faz III çalışmalarının deneyimlerini görmekteyiz. Bu çalışmalarda en önemli referans olarak gördüğümüz plaseco kontrollü çok merkezli çok uluslu bir çalışma olan CORRECT çalışmasında ortalama progresyonsuz sağ kalım 1,9 ay, yine merkezli bir çalışma olan CONCUR 3,2 ay olarak raporlandığı tespit edilmiş. REBACCA çalışmasında 2,7 ay ve CONSIGN(Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb) çalışmasında ise 2,7 ay olarak raporlandığı belirtilmiş (166,167). Bizim çalışmamızda progresyonsuz sağ kalım 5,07 ay olarak sonuçlandı. Bizim çalışmamızda regorafenib tedavisi alan hastaların yaş grupları diğer çalışmalara göre benzer olmasına rağmen CONCUR ve CORRECT çalışmasında komorbid hastalıkları daha fazla olduğu için progresyonsuz sağ kalım süreleri kendi merkezimizde daha uzun olduğunu söyleyebiliriz. Tedavi başarısında diğer bir önemli belirteç olan ortalama sağ kalım sürelerine baktığımız zaman CORRECT çalışmasında 6,4 ay CONCUR çalışmasında 8,8 ay olarak saptanmış.

REBACCA çalışmasında ise 5,5 olduğunu görmekteyiz (167). Bizim çalışmamızda CONCUR çalışmasına benzer ortalama sağ kalımı yakalanmış olup 9,5 ay olduğunu görmekteyiz. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışma olan REGARD çalışmasında ise progresyonsuz sağ kalımın 3,1 ay olduğu gösterilmiştir. REGARD çalışmasında ECOG performans skoruna 0 ve 1 olarak alınan hastalar değerlendirildiğinde hem ECOG 0 hemde ECOG 1 olan hastaların progresyonsuz sağ kalımın 3,1 ay olduğu görülmüştür (169). Kendimiz çalışmamızda elde ettiğimizde sonuçlarda ECOG 0 hastalarda ortalama progresyonsuz sağ kalım 5,56 ay ECOG 1 olan hasta grubunda ise 4,81 ay olduğunu görmekteyiz. Altgrup analizlerimizde regorafenib etkinliğinin en önemli faktörlerden biri olan ECOG performansın skoru düşük hastaların progresyonsuz sağ kalımlarının düşük olduğunu görmekteyiz. Fransız Calcagno ve ark. tarafından yapılan regorafenib'in maliyet ve güvenliği üzerine çalışmada hastaların %79'unun progresyona bağlı %21'inin yan etkiye bağlı olarak ilaçlarının kesildiği görülmüştür (170). Kendi çalışmamızda da bu oran %70 progresyon %30 ise yan etki olarak sonuçlanmış olup benzer diyebileceğimiz özellikte sonuçlandığını görmüş bulunmaktayız. Kore merkezli Seung ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise tedaviye yanıt olarak %3,1 kısmi cevap % 46,9 stabil hastalık %40,6 progresif hastalık olarak saptanmış (171). Kendi çalışmamızda benzer sonuçları görmüş olup %42,5' inde progresif hastalık yakalanmıştır. Yan etki tedavi değişikliğinde ve devamında önemli bir kriter olarak yer almaktadır. Yaptığımız çalışmada hastalarımızın %90'unda regorafenib'e bağlı çeşitli yan etkiler görülmüştür. En sık gördüğümüz yan etkiler yorgunluk (%75), iştah azalması (%66,7) ve kilo kaybı şeklinde sıralanmaktadır. Çeşitli merkezler tarafından yapılan yan etkilere baktığımızı Mross ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık görülen yan etkiler arasında ses değişiklikleri (%55), el-ayak-cilt reaksiyonu (%40), mukozit (%36), ishal (%32) ve hipertansiyon (%30) olarak görülmüştür (172). Fransız Calcagno ve ark. çalışmasında en sık halsizlik görülmekte ve %1'inde ise anemi görülmektedir (170,172). Kendi çalışmamızda hipertansiyon %45 bilirubin yüksekliği %42,5 el ayak sendromu %37,5 hipotiroidi %30 olarak görülmektedir. REBACCA (Survival, safety, and prognostic factors for outcome

with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Results from a multicenter study) çalışmasında baktığımızda el ayak sendromu %28,9 hipertansiyon %11 bilirubin yüksekliği %1,1 olarak raporlandığı görülmüştür (167). Hastalarımızın %30'unda KRAS mutasyonu görülmüş. %4 ünde ise NRAS mutasyonu saptanmış. REBACCA, CORRECT, REGARD çalışmalarında %40-50 arasında KRAS mutasyonu olduğu gösterilmiştir. Metastaz yerlerine baktığımızda özellikle karaciğer ve akciğer metastazı ön planda görmekteyiz. Karaciğer metastazları %60 civarında akciğer metastazı %45 civarında hem karaciğer hemde akciğer metastazı ise %32,5 civarındadır. Ali ve ark. yaptığı çalışmada karaciğer metastazı %83 civarında saptanmıştır. Diğer ele aldığımız çalışmalarda da En sık metastatik organ olarak bu iki organı görmekteyiz (173). %55 hastamızın takiplerinde doz modifikasyonu yapılmış olup Ali ve ark. çalışmasında %74 Fransız Calcagno ve ark. çalışmasında %51 doz modifikasyonu saptanmıştır (170,173). Altgrup çalışmalarımızda metastaz yerine göre iştah azalması görülme oranlarında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Akciğerde metastaz olanlarla iştah azalması bakımından karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgelerde metastaz olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Akciğerde metastaz olanlarda iştah azalması karaciğerde metastaz olanlara ve diğer bölgede metastaz olanlara göre daha az görülmektedir. Metastaz yerine göre yorgunluk görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Akciğerde metastaz olanlarda yorgunluk görülmesi karaciğerde metastaz olanlar, akciğer ve karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgede metastaz olanlara göre daha az görülmektedir. Akciğerde metastaz olanlarda kilo kaybı görülme karaciğerde metastaz olanlar ve diğer bölgede metastaz olanlara göre daha az görülmektedir.

Kendi merkezimizde çoklu kemoterapi alan ve genelde 3. seçim olarak kullandığımız Regorafenib'in güvenilir ve etkinliğine yönelik olarak retrospektif bu çalışmamızda ortalama sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine olumlu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu hastaların tümü regorafenibden klinik yarar görmemiştir. Standart bir palyatif tedavi olarak regorafenibin rolünü belirlemek için, hasta alt gruplarının regorafenib

tedavisinden optimal klinik fayda sağlayabileceği kanıtlanmalıdır. Verilerimiz, regorafenib ile tedavi edilen hastalarda performans durumunun en önemli prognostik faktör olduğunu ve dikkatli bir hasta seçimini düşündürdüğünü göstermektedir. Bu çalışmada, hastalığın ilerlemesinden sonra hedefe yönelik tedavinin devam eden rolüne ilişkin kanıtlar sunmakta olup, regorafenib bu tedaviye dirençli popülasyonda potansiyel yeni bir tedavi yöntemi sunmaktadır. Regorafenib tedaviye dirençli metastatik kolorektal kanserli ek tedavi alma imkânı sağlayan için uygun bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Yoshihara M, Hiyama T, Tanaka S. 1. Epidemiology of Colorectal and Rectum Cancer. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2007;96(2):200–6.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer Statistics, 2006*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2006;56(2):106–30.
3. van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. *Annals of Oncology* 2010;21(5):93–7.
4. Kasi PM, Hubbard JM, Grothey A. Selection of biologics for patients with metastatic colorectal cancer: The role of predictive markers. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 2015;9(3):273–6.
5. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *International Journal of Cancer* 2011;129(1):245–55.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2019*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2019;69(1):7–34.
7. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124(13):2785–800.
8. Okyay P. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2018;1–6.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2016;66(1):7–30.
10. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: Can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine* 2008;87(5):259–63.
11. Ekwueme D, Ding E, Husseini A, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncology* 2016;3(4):524–48.
12. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012;118(14):3636–44.
13. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA* 2019;2(7):e198090.
14. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *Journal of the National Cancer Institute* 2019;111(12):1279–97.
15. Singh KE, Taylor TH, Pan C-JG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *Journal of adolescent and young adult oncology* 2014;3(4):176–84.
16. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *Journal of the National Cancer Institute* 2017;109(8).
17. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clinic proceedings* 2014;89(2):216–24.
18. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From

- the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2019;171(9):643–54.
19. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016;315(23):2564–75.
 20. Mork ME, You YN, Ying J, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(31):3544–9.
 21. Gupta S, Bhattacharya D, Acharya AN, Majumdar S, Ranjan P, Das S. Colorectal carcinoma in young adults: a retrospective study on Indian patients: 2000-2008. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2010;12(10):e182-9.
 22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2020;70(1):7–30.
 23. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010;60(5):277–300.
 24. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S. *Cancer* 1999;85(8):1670–6.
 25. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996;78(4):918–26.
 26. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PRG, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 1983;26(10):658–60.
 27. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *Journal of clinical gastroenterology* 1986;8(6):630–4.
 28. Chan AT, Giovannucci EL. Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2029–43.
 29. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annual review of medicine* 1995;46:371–9.
 30. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(4):326–31.
 31. Oh M, McBride A, Yun S, et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018;110(11):1178–89.
 32. Atkin WS, Cuzick J, Morson BC. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *New England Journal of Medicine* 1992;326(10):658–62.
 33. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England journal of medicine* 1990;323(18):1228–33.
 34. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *Journal of gastroenterology* 2011;46:1–5.
 35. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2012;156(11):757–66.
 36. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1995;80(11):3223–6.
 37. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*

- 2009;94(5):1509–17.
38. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology* 2015;181(11):832–45.
 39. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106(11):1911–21.
 40. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(23):2765–78.
 41. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2011;22(9):1958–72.
 42. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759–67.
 43. Horvat M, Stabuc B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Radiology and Oncology* 2011;45(2):75–81.
 44. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature genetics* 2006;38(7):787–93.
 45. van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29(10):1382–91.
 46. Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, et al. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;132(1):127–38.
 47. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418(6901):934.
 48. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24(24):3995–8.
 49. Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, et al. Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(23):1731–8.
 50. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008;14(11):3408–15.
 51. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131(5):1400–7.
 52. Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Research* 2003;63(16):4878–81.
 53. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annual review of pathology* 2009;4:343–64.
 54. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996;274(5293):1672–4.
 55. Forgacs I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* 1988;29(4):417–21.
 56. Cartwright C. Intestinal cell growth control: Role of src tyrosine kinases. *Gastroenterology* 1998;114(6):1335–8.
 57. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*

- 1993;105(1):3–7.
58. Kapitanovic S, Radosevic S, Kapitanovic M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997;112(4):1103–13.
 59. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001;121(3):599–611.
 60. Shibata D, Schaeffer J, Li ZH, Capella G, Perucho M. Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85(13):1058–63.
 61. Tortola S, Marcuello E, González I, et al. p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(5):1375–81.
 62. Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N, Sasazuki T. Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 1993;260(5104):85–8.
 63. Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature* 1991;349(6305):117–27.
 64. Moon B-S, Jeong W-J, Park J, Kim T II, Min DS, Choi K-Y. Role of Oncogenic K-Ras in Cancer Stem Cell Activation by Aberrant Wnt/ β -Catenin Signaling. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2014;106(2):1–10.
 65. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *The New England journal of medicine* 1988;319(9):525–32.
 66. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004;10(12):4015–21.
 67. Giehl K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biological chemistry* 2005;386(3):193–205.
 68. Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton NC, Cheyer C, Kaplan EL. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85(24):2004–7.
 69. Losi L, Roncucci L, di Gregorio C, de Leon MP, Benhattar J. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. *The Journal of pathology* 1996;178(3):259–63.
 70. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *The New England journal of medicine* 2004;351(26):2704–14.
 71. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1971;68(4):820–3.
 72. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nature genetics* 1998;20(4):385–8.
 73. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358(6381):15–6.
 74. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. *Southern Medical Journal* 1991;84(5):575–8.
 75. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *British Journal of Surgery* 1993;80(10):1327–9.
 76. Macrae FA, St. John DJB. Relationship Between Patterns of Bleeding and Hemoccult Sensitivity in Patients with Colorectal Cancers or Adenomas.

- Gastroenterology 1982;82(5):891–8.
77. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA surgery* 2013;148(8):747–54.
 78. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clinical colorectal cancer* 2016;15(1):67–73.
 79. Polissar L, Sim D, Francis A. Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Diseases of the Colon & Rectum* 1981;24(5):364–9.
 80. 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.
 81. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *British journal of cancer* 2006;95(10):1321–5.
 82. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2016;188(5):340–8.
 83. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *The American Journal of Surgery* 1984;147(3):330–3.
 84. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Diseases of the Colon & Rectum* 1996;39(3):329–34.
 85. Fante R, Roncucci L, Di Gregorio C, et al. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77(10):2013–21.
 86. Morak M, Laner A, Bacher U, Keiling C, Holinski-Feder E. MUTYH-associated polyposis - variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic MUTYH mutations and report on novel mutations. *Clinical genetics* 2010;78(4):353–63.
 87. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse R V, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008;299(9):1027–35.
 88. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;132(1):96–102.
 89. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2014;109(9):1375–89.
 90. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* 2013;381(9873):1194–202.
 91. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers: ALSO: Update 2001--Testing for Early Lung Cancer Detection. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2001;51(1):38–75.

92. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale - Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544–60.
93. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic and Prognostic Serum Biomarkers of Colorectal Cancer. De Re V, editor. *PLoS ONE* 2014;9(8):e103910.
94. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of Age and Cigarette Smoking on Carcinoembryonic Antigen Levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1976;235(18):1975–9.
95. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(33):5313–27.
96. Duffy M, Dalen A, Haglund C, Hansson L-O, Klapdor R. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European journal of cancer* 2003;39:718–27.
97. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncology* 2018;4(3):309–15.
98. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clinical Chemistry* 2001;47(4).
99. Symonds EL, Pedersen SK, Baker RT, et al. A Blood Test for Methylated BCAT1 and IKZF1 vs. a Fecal Immunochemical Test for Detection of Colorectal Neoplasia. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2016;7(1):e137.
100. Carter J V, Galbraith NJ, Yang D, Burton JF, Walker SP, Galandiuk S. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2017;116(6):762–74.
101. Setti Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: Failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Diseases of the Colon and Rectum* 2001;44(2):243–50.
102. Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Annals of surgical oncology* 2011;18(9):2432–41.
103. Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015;121(6):830–5.
104. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107(3).
105. Knox RD, Luey N, Sioson L, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Annals of surgical oncology* 2015;22(9):2988–96.
106. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Ray JE. Mucinous carcinoma-Just another colon cancer? *Diseases of the Colon & Rectum* 1993;36(1):49–54.
107. Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum* 1990;33(8):714–9.
108. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987;60(12):3103–12.
109. Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology (Switzerland)* 1994;51(1):30–4.
110. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, et al. Mucinous and signet-ring cell

- colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Annals of Surgery* 2013;258(5):775–83.
111. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *Journal of Surgical Oncology* 2000;73(2):70–4.
 112. Shin US, Yu CS, Kim JH, et al. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Annals of surgical oncology* 2011;18(8):2232–9.
 113. Lee D-W, Han S-W, Lee HJ, et al. Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *British journal of cancer* 2013;108(10):1978–84.
 114. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Wong WD, Cohen AM. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: A matched control study. *Diseases of the Colon and Rectum* 1999;42(9):1176–80.
 115. Psathakis D, Schiedeck THK, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: Study matched for age, gender, grade, and stage. *Diseases of the Colon and Rectum* 1999;42(12):1618–25.
 116. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: A clinical and histopathologic study. *Diseases of the Colon and Rectum* 2001;44(3):341–6.
 117. Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK, Rodriguez-Bigas M. Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the Colon and Rectum* 1996;39(11):1265–8.
 118. Masoomi H, Ziogas A, Lin BS, et al. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon and rectum* 2012;55(5):509–14.
 119. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2000;124(7):979–94.
 120. Qiu B, Ding P-R, Cai L, et al. Outcomes of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery in patients with unresectable locally advanced sigmoid colon cancer. *Chinese Journal of Cancer* 2016;35(1):1–11.
 121. T Y, K Y, Oishi M IR. A case of effective neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced sigmoid colon cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011;38(6):1021–4.
 122. Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15):3504–5.
 123. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(16):3408–19.
 124. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Results of CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(23):3456–61.
 125. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial Safety Report of NSABP C-08: A Randomized Phase III Study of Modified FOLFOX6 with or Without Bevacizumab for the Adjuvant Treatment of Patients with Stage II or III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(20):3385–90.
 126. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;350(23):2335–42.

127. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The oncologist* 2013;18(9):1004–12.
128. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016;27(8):1386–422.
129. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;367(17):1616–25.
130. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(10):1065–75.
131. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997;15(2):808–15.
132. Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2008;6(3):1–14.
133. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer - A tale of two drugs: Implications for biochemical modulation. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(1):368–81.
134. van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2001;7(5):1149–53.
135. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(2):229–37.
136. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(30):4779–86.
137. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2015;51(5):587–94.
138. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Annals of Internal Medicine* 2011;154(1):37–49.
139. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2014;15(6):569–79.
140. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal*

- of Clinical Oncology 2010;28(31):4697–705.
141. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(28):3499–506.
 142. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2013;381(9863):303–12.
 143. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015;16(6):619–29.
 144. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2019;20(8):1070–82.
 145. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112(4):1096–102.
 146. Newland RC, Dent OF, Lyttle MNB, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994;73(8):2076–82.
 147. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American journal of clinical oncology* 2011;34(1):43–9.
 148. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Annals of surgery* 1986;203(2):115–22.
 149. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19(1):157–63.
 150. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2000;124(7):979–94.
 151. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(16):3408–19.
 152. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 1989;42(2):162–6.
 153. Goldstein NS, Hart J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *American journal of clinical pathology* 1999;111(1):51–8.
 154. Zhang Y, Ma J, Zhang S, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *International journal of colorectal disease* 2015;30(9):1173–83.

155. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 2017;3(2):211–9.
156. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clinical Cancer Research* 2015;21(23):5294–304.
157. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British journal of cancer* 2005;92(4):651–4.
158. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nature reviews Immunology* 2006;6(4):295–307.
159. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Diseases of the Colon & Rectum* 1988;31(1):33–41.
160. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(8):689–97.
161. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindfors U. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World Journal of Surgical Oncology* 2013;11(1):1–11.
162. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. Vol. 22, *Journal of Clinical Oncology*. 2004. p. 3408–19.
163. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, et al. Esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012;23(10):2479–516.
164. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(11):863–75.
165. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the “RASCAL II” study. *British journal of cancer* 2001;85(5):692–6.
166. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(29):3664–72.
167. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016;16(1).
168. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *The Oncologist* 2019;24(2):185–92.
169. Dane F, Ozgurdal K, Yalçın Ş, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer in Turkey: the single-arm, open-label REGARD study. *BMJ open* 2020;10(3):e027665.
170. Calcagno F, Lenoble S, Lakkis Z, et al. Efficacy, safety and cost of regorafenib

- in patients with metastatic colorectal cancer in French clinical practice. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2016;10:59–66.
171. Kim ST, Kim TW, Kim K pyo, et al. Regorafenib as salvage treatment in Korean patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Research and Treatment* 2015;47(4):790–5.
 172. Mross K, Frost A, Steinbild S, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research* 2012;18(9):2658–67.
 173. Aljubran A, Elshenawy MA, Kandil M, et al. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study. Vol. 13, *Clinical Medicine Insights: Oncology*. SAGE Publications Ltd; 2019.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde gece gündüz demeden emeğini ve desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Onkoloji Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Adem Deligönül'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Hayatımın her aşamasında kayıtsız şartsız daima yanımda olan aileme,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

28.05.1986 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlköğrenimi Edremit Karagözoğlu ilkokulu (1998), orta ve lise öğrenimini Edremit Anadolu Lisesi'nde (2004) tamamladım. 2007-2013 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimini bitirdim. 25 Ocak 2016 tarihinden itibaren Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Dr. Tefik Çağıl Tezcan