



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

(UZMANLIK TEZİ)

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA  
KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE PROGNOZ ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

Dr. BURÇİN ÇAKAN DEMİREL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AHMET BİLİCİ

İSTANBUL – 2018



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

(UZMANLIK TEZİ)

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA  
KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE PROGNOZ ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

Dr. BURÇİN ÇAKAN DEMİREL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AHMET BİLİCİ

İSTANBUL – 2018

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Burçin Çakan Demirel



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgisi, mesleki tecrübesi ile bize yol gösteren, akademik yaşamımda her zaman örnek teşkil eden anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali Mert'e,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden, sadece akademik anlamda değil insan olarak da bana çok şey öğretmiş değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Bilici'ye,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarım ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Retrospektif olarak verileri taramamda yardımlarını esirgemeyen hastanemiz bilgi işlem çalışanlarına ve hemşire arkadaşlarıma,

Varlıklarını uzakta olsalar da her daim yanıbaşımnda hissettiğim, sevgileri ile benim tüm mesleki hayatım boyunca güçlü olmamı sağlayan aileme,

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim, meslektaşım ve yol arkadaşım Oğuzhan Demirel'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Burçin ÇAKAN DEMİREL

İstanbul- Aralık 2018

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR .....	vi
TABLolar .....	viii
ŞEKİLLER .....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1-GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2-GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Epidemiyoloji .....	5
2. 2. Klinik.....	5
2.3. Tanı.....	6
2.4. Patoloji.....	7
2.5. Histoloji .....	8
2.6. Evreleme.....	8
2.7.Prognostik Belirleyiciler.....	10
2.7.1. Patolojik özellikler .....	11
2.7.2. Klinik özellikler .....	15
3-GEREÇ YÖNTEM .....	22
4-BULGULAR.....	24
6-SONUÇ .....	49
7-KAYNAKLAR .....	50

## **KISALTMALAR**

<b>AJCC/UICC</b>	: American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
<b>AMP</b>	: Association for Molecular Pathology
<b>APAF1</b>	: Apoptozis proteaz aktive edici faktör-1
<b>ASCP</b>	: American Society for Clinical Pathology
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CA 19-9</b>	: Kanser antijeni 19-9
<b>CAP</b>	: Collage of American Pahologists
<b>CEA</b>	: Karsiyoembriyojenik antijen
<b>CIMP</b>	: CpG island hipermetilasyon fenotip
<b>CI</b>	: Güvenlik aralığı
<b>CIN</b>	: Kromozomal instabilite yolağı
<b>CMS</b>	: Consensus molecular subtypes
<b>dMMR</b>	: Mismatch repair deficiency
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>EMT</b>	: Epitelyal-mezenşimal dönüşüm
<b>ESMO</b>	: European Society for Medical Oncology
<b>FAP</b>	: Familyal adenomatoz polipozis
<b>FU</b>	: Fluorouracil
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal system
<b>GSK</b>	: Genel sağkalım
<b>HER-2</b>	: Human epidermal growth factor receptor -2
<b>HR</b>	: Ölüm ve nüksü belirlemede relatif risk
<b>HNPCC</b>	: Hereditör non-polipozis kolorektal kanser
<b>ITCs</b>	: Regional lenf nodlarında izole tümör hücreleri

<b>KRK</b>	: Kolorektal kanser
<b>LVI</b>	: Lenfovasküler invazyon
<b>MLH 1</b>	: MutL homolog 1
<b>MMPs</b>	: Matriks metalloproteinazları
<b>MMR</b>	: Mismatch repair protein
<b>MRG</b>	: Magnetic rezonans görüntüleme
<b>MSI</b>	: Mikrosatellit instabilite
<b>MSI-H</b>	: Yüksek derecede Mikrosatellit instabilite
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network)
<b>NOS</b>	: No otherwise specified
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PSK</b>	: Progresyonsuz sağkalım
<b>PNI</b>	: Perinöral invazyon
<b>PPARG</b>	: Peroxisome proliferator –activated receptor –gamma
<b>RAS</b>	: Retiküler aktive edici sistem
<b>RER+</b>	: Yüksek sayıdaki DNA replikasyon hatası
<b>RT-PCR</b>	: Reverse-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SRM</b>	: Sirküferansiyel rezeksiyon marjini
<b>TGF-<math>\alpha</math> ve <math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor $\alpha$ ve $\beta$
<b>TIL</b>	: Tümör infiltrate lenfosit
<b>TME</b>	: Total mesorektal eksizyon
<b>TNM</b>	: Tümör, node, metastaz
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>WT</b>	: Wild type Mutant olmayan

## TABLÖLAR

**Tablo 1:** 2017 AJCC Kolorektal Kanser TNM Evrelemesi

**Tablo 2:** Tüm RAS popülasyonunda hastaların klinikopatolojik özellikleri

**Tablo 3:** Metastatik kolorektal kanserli tüm hasta popülasyonunda PSK için tek değişkenli analiz sonuçları

**Tablo 4:** Metastatik kolorektal kanserli tüm hasta popülasyonunda GSK için tek değişkenli analiz sonuçları

**Tablo 5.** Metastatik kolorektal kanserli hastalarda GSK ve PSK için çok değişkenli analiz sonuçları

**Tablo 6:** RAS mutasyonu olmayan (wild tip) hasta popülasyonunda hastaların klinikopatolojik özellikleri

**Tablo 7:** RAS mutasyonu olmayan hastalarda PSK için tek değişkenli analiz sonuçları

**Tablo 8:** RAS mutasyonu olmayan hastalarda GSK için tek değişkenli analiz sonuçları

**Tablo 9.** RAS mutasyonu olmayan (wild tip) hastalarda GSK ve PSK için çok değişkenli analiz sonuçları



## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tüm RAS popülasyonunda tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım

**Şekil 2:** Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tüm RAS popülasyonunda tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrileri

**Şekil 3:** Metastik kolorektal kanserli hastalarda tüm RAS popülasyonunda metastazektomi/lokal tedavi varlığına göre progresyonsuz sağkalım

**Şekil 4:** RAS wild-tip hastalarda tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım

**Şekil 5:** Tümör lokalizasyonuna göre wild-tip RAS metastatik kolorektal hasta grubunda genel sağkalım

## ÖZET

### **METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Kolorektal kanserler dünya genelinde en sık tanı alan kanser türünden biridir. Günümüzde çalışmalarda sağ veya sol kolona lokalize tümörlerin epidemiyolojik, histopatolojik, moleküler ve embriyolojik farklılıklar gösterdiği ve bunun tedavi ve prognozda etkili olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda, metastatik kolorektal tanısı almış hastalarda klinikopatolojik ve moleküler faktörler arasındaki ilişkisinin gösterilmesi ile bu faktörlerin, özellikle tümör lokalizasyonun genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım(PSK) üzerindeki etkilerinin geriye dönük olarak araştırılması amaçlandı. Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen, yeni tanı konulmuş 201 de novo metastatik kolorektal kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinikopatolojik verileri ve moleküler özellikleri (BRAF/RAS mutasyonları) hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların mevcut parametrelere göre GKS ve PSK'ları analiz edildi. Tümör, hastaların 61'inde sağ kolonda lokalize, 140'unda sol kolonda lokalizeydi. Moleküler özellikler incelendiğinde hastaların 105'i (%52.2) RAS mutant, 96'sı (%47.8) RAS mutant olmayan (Wild Tip: WT) olarak saptandı. Hastaların önemli çoğunluğu BRAF WT idi (n=154, %76.6). Tümör lokalizasyonuna göre PSK ve GKS için tek değişkenli analiz yapıldığında sağ kolon yerleşimli olan hastaların PSK ve GSK süreleri, sol kolon yerleşimli olanlardan anlamlı olarak daha kötüydü (sırasıyla p=0,003 ve p=0.005). RAS popülasyonu incelendiğinde de RAS WT grupta hem PSK hem de GSK süreleri sağ kolon tümörlerinde anlamlı olarak daha kısaydı. Çalışmamızda tümör lokalizasyonun sıklık dağılımı, sağ kolon tümörlerinde daha kısa sağkalım süreleri ve moleküler farklılıklar ile ilgili veriler literatür ile uyumlu bulundu. Tümör lokasyonunun günümüzde prognostik ve tedavi açısından da prediktif bir faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör lokasyonunun özellikle genetik, prognoz, tedavi faydalanımı açısından farklı özelliklere sahip olabileceği ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler: Kolonrektal, Kanser, Lokalizasyon, Metastatik, Sağkalım.**

## **ABSTRACT**

### **CLINICOPATHOLOGICAL FACTORS AND THEIR EFFECT ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER**

Colorectal Cancer is one of the most commonly diagnosed cancer worldwide. Recently, studies revealed differences between right and left-sided colon cancer regarding epidemiology, histopathology, molecular, embryology and their possible effect on treatment plan and prognosis. The aim of present study was retrospectively analyze associations between clinicopathologic and molecular features and their impact, particularly tumor localization, on overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) in patients diagnosed with metastatic colorectal cancer. The study included newly diagnosed 201 de novo metastatic colorectal cancer patients who were followed-up and treated in Istanbul Medipol University Medical Faculty, Medical Oncology Clinic. Clinicopathological data and molecular features (BRAF / RAS mutations) were obtained from the patient records. OS and PFSs of patients were analyzed according to current parameters. The tumor was localized in the right colon in 140 patients and in the left colon in 61 patients. When the molecular features were analyzed, 105 (52.2%) of the patients were RAS mutants and 96 (47.8%) were non-RAS mutants (Wild Type: WT). Vast majority of patients were BRAF WT (n=14, 76,6%). When the univariate analysis for OS and PSK was performed according to tumor localization, the OS and PFS duration of the patients with right colon were significantly worse than those in the left colon ( $p = 0.003$  and  $p = 0.005$ , respectively). Additionally, both OS and PFS rate in the RAS WT group were significantly worse than in right colon tumors based on RAS population investigations. In our study, parameters including frequency of tumor localization, shorter survival rates in right colon tumors and molecular differences were consistent with the literature. Tumor location has been shown to be a predictive factor in prognostic and therapeutic aspects. In present study, it has been shown that tumor location may have different characteristics especially in terms of genetic, prognosis and treatment benefit.

**Key Words: Cancer, Colorectal, Localization, Metastatic, Survival**

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser yüksek mortalite ve sıklığı nedeniyle önemini korumaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye’de erkeklerde ve kadınlarda en sık 3.kanser olarak karşımıza çıkmaktadır(1). Sık olarak görülmesi nedeniyle asemptomatik bireylerin erken tanısı önem taşımaktadır(2). Bununla birlikte hastaların %20 si ise uzak metastaz bulguları ile tanı almaktadır(3). Kolorektal kanser tanısı semptomların varlığında veya tarama nedeniyle yapılan kolonoskopi ile konulmaktadır. Bununla birlikte bu yöntem ile eş zamanlı biyopsi alınıp histopatolojik tanı konulabilmektedir. Aynı zamanda kolorektal kanser için spesifik bir laboratuvar testi veya tümör belirteci bulunmamaktadır(4). Tanı sonrası evreleme prognozun ön görülmesi ve tedavi planlaması için önem taşımaktadır. KRK’in cerrahi rezeksiyonu sonrası prognoz açısından en önemli faktör tanı anındaki patolojik evredir (5). Tanı anındaki patolojik evre dışında, KRK’ler için önemli prognostik faktörler; extramural depositlerin bulunması (6), lenfovasküler(7) ve perinöral invazyon varlığı(8) diferansiasyon derecesi(7), preoperatif CEA düzeyi(8), MSI(5) ve RAS/BRAF (9)mutasyonlarının varlığıdır. Bu faktörler dışında günümüzde tümör yerleşim yerinin prediktif ve prognostik önemi üzerinde durulmaktadır(10,11). Bununla birlikte sağ yerleşimli ve sol yerleşimli kanserler arasında epidemiyolojik, klinik, histopatolojik, embriyolojik,genetik, farklılıkların olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (12,13,14,15).Literatür incelendiğinde sol yerleşimli kolon kanserlerinin daha sık gözlenmekle birlikte(16), sağ kolon yerleşimli tümörler çok kadın cinsiyette görülme eğilimdedir(17). Embriyolojik orjinler göz önünde bulundurulduğunda sağ yerleşimli kolon kanserleri midgut (orta bağırsak) ve sol yerleşimli kolon kanserleri ise hindgut (arka bağırsak) orjinlidir(18). Klinik farklılıklara bakıldığında bağırsak alışkanlıklarında değişim sağ-yerleşimli tümörlere nazaran sol yerleşimli tümörlerde daha sık görülmektedir. Buna karşın demir eksikliği anemisi, hematokezya rektosigmoid tümörlerde sağ yerleşimli tümörlere göre daha sıklıkla görülmektedir(19). Önemli bir histolojik farklılık olarak kötü prognoz ile ilişkili olan mikrosatellit instabilite ile birlikteki tümörler sıklıkla sağ yerleşimlidir(20).Patolojik olarak da farklılıklar içermekte olup proksimal veya sağ kolondaki tümörler sıklıkla polipoid veya mantar benzeri kitle olarak görülmektedir. Buna karşın, distal veya sol kolonu tutan tümörler daha çok “apple-core”(elma çekirdeği) veya “napkin-ring” (peçete halkası) görünümü yaratan annuler veya çepeçevre kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır (21). Bununla birlikte sağ ve

sol yerleşimli tümörlerin prognoz ve sağ kalkım ile ilişkili olabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir(15,22). Yapılan çalışmalarda metastatik evre KRK'li hastalarda sağ kolon tümör yerleşimi daha kısa progresyonsuz sağ kalım ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(23,24). Bununla birlikte genetik olarak incelendiğinde ise sol kolon yerleşimli tümörlerin daha çok RAS WT ve BRAF WT olduğu, sağ kolon yerleşimli olanlarda ise daha çok RAS VE BRAF mutasyonu saptandığı gösterilmiştir (25).Bu durumun tedavi üzerine etkileri olabileceği için oldukça önemlidir. Sol kolon yerleşimli tümörlerde EGRF amplifikasyonu sık görülmektedir ve bu nedenle anti-EGFR tedaviler ön planda iken, sağ yerleşimli tümörlerde BRAF mutasyonu hakimdir ve anti-BRAF tedaviler ön planda hedef olarak alınmaktadır (18,26). FIRE-3, SWOG 80405 ve PEAK çalışmalarının bulunduğu bir meta-analizde metastatik KRK hastalarından RAS wild tip ve sol kolon yerleşimli olanların anti-EGFR tedavisinden anlamlı olarak daha çok fayda gördüğü ( $p<0.001$ ) ve buna karşın sağ kolona lokalize tümörlü hastaların anti-VEGF tedavisinden daha fazla fayda gördüğü ( $p> 0.05$ ) gösterilmiştir (27). Bununla birlikte sağ yerleşimli ve sol yerleşimli kanserlerin palyatif rezeksiyondan farklı faydalınım gördüğü çalışmalarda gösterilmiştir. 194 metastatik KRK hastada yapılan bir çalışma analizinde sol kolon yerleşimli kanserlerde palyatif kolon rezeksiyonun GSK 1 anlamlı olarak uzattığı gösterilmiş ancak benzer yarar sağ kolon lokalizasyonlu tümörlerde kanıtlanamamıştır(28).Yukarıda bahsedilen farklılıklar ve bunun prognoz üzerine etkilerinin daha iyi bir şekilde ortaya konulması için tümör lokalizasyonun hakkında daha çok araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda metastatik kolorektal kanserli hastalar incelenmiş olup yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, histopatolojik tip, tümör evresi, RAS mutasyon durumu, BRAF mutasyon durumu, metastaz bölgeleri, aldıkları sistemik tedaviler, yapılan lokal tedaviler, cerrahi varlığı ve tedavilerin yanıt durumu parametreleri hakkında verilerin elde edilmesi ve bu verilerin gününüzde prognostik ve prediktif değeri olduğu düşünülen tümör lokalizasyonu ile ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın bulgularında elde edilen verilerin literatüre önemli katıklar sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK) halen yüksek mortalitesi ve sıklığı ile önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine (GLOBOCAN 2012 Database) göre dünya genelinde erkeklerde en sık 3. ve kadınlarda en sık 2. kanser nedeni olarak tespit edilmiştir(29). Dünya genelinde her yıl 1.4 milyon yeni vaka ve yaklaşık 700,000 KRK nedeni ölüm görülmektedir(30). Bununla birlikte insidans çeşitli coğrafyalarda değişkenlik göstermektedir(31). Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye’de erkeklerde akciğer ve prostat kanseri ile kadınlarda meme ve tiroid kanseri sonrasında 3.sırada yer almaktadır. Aynı veriler incelendiğinde KRK insidansı erkeklerde yaklaşık %24,7 ve kadınlarda %15,2 civarındadır(1). Ükelere göre yaş standardize insidans oranları karşılaştırıldığında en yüksek oranlar Avustralya ve Yeni Zelanda da görülürken, en düşük oran Batı Afrika’da gözlenmektedir(29).

### 2. 2. Klinik

Hastaların çoğunda semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı konulmaktadır. Diğer taraftan asemptomatik bireylerin taranması büyük dernekler ve koruyucu sağlık örgütlerince çeşitli rehberlerde önerilmektedir. Taramanın asemptomatik erken evre kanseri tespit ettiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (2,32).

Hastalar genellikle şu şekillerde prezente olmaktadır;

- Şüpheli semptomlar ve/veya bulgular
- Rutin tarama esnasında saptanan asemptomatik bireyler
- İntestinal obstrüksiyon, peritonit veya nadiren GIS kanama bulguları ile acil servis başvurusunda.

KRK semptomları tipik olarak tümörün lümenine doğru veya komşu organlara doğru büyümesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak da semptomlar genellikle ileri evre hastalığı yansıtmaktadır. Hematokezya veya melena, abdominal ağrı, başka bir şekilde açıklanamayan demir eksikliği anemisi, bağırsak alışkanlığında değişiklik

gibi yakınmalar sık görülen semptomları oluşturur (33,34). Daha az sıklıkla abdominal distansiyon, bulantı ve kusma da görülebilir. Bağırsağı çepeçevre saran kanserlerde obstrüksiyon sık bir semptom olarak görülmektedir. Semptomatik hastalarda klinik başvurular tümör lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir(33,34,35):

- Bağırsak alışkanlıklarında değişim sağ-yerleşimli tümörlere nazaran sol yerleşimli tümörlerde daha sık görülmektedir. Çünkü proksimal kolonda fekal içerik sıvı kıvamdadır ve lümen çapı geniştir. Bu nedenle obstrüktif semptomlar ile daha az ilişkilidir.
- Hematokezya rektosigmoid tümörlerde sağ yerleşimli tümörlere göre daha sıklıkla görülmektedir.
- Tanımlanamayan kan kaybı sonucu demir eksikliği anemisi sağ yerleşimli tümörlerde daha sıktır .
- Abdominal ağrı tüm bölge kaynaklı tümörlerde görülebilir; pasiyel obstrüksiyon, peritoenal yayılım, generalize peritonite sebep olan instestinal perforasyon gibi nedenlere bağlı görülebilir.
- Rektal kanserler ise, tenesmus, rektal ağrı, fekal kalibrasyon değişikliğine sebep olabilir.

Tüm bu semptomların yanında hastalar metastatik hastalık semptom ve bulguları ile gelebilirler. Genel olarak hastaların %20'si uzak metastaz ile tanı almaktadır (3). En sık metastaz bölgeleri regionale lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Bu nedenle hastalar bu bölgelerden herhangi birine işaret eden semptom veya bulgular ile prezente olabilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erkenden tokluk, supraklavikuler adenopati veya periumblikal nodüllerin varlığı genellikle ileri ve sıklıkla metastatik hastalığı işaret etmektedir.

### **2.3. Tanı**

KRK tanısı genellikle semptom veya bulguların varlığında şüphelenilmekle konulurken, orta veya yüksek riskli grupların taraması esnasında da konulabilmektedir. KRK'dan bir kez şüphelenildiğinde temel tanı testi kolonoskopi

olup, histopatolojik tanı için de doku teminine olanak sağlamaktadır. Histopatolojik olarak KRK'ların büyük bir kısmı adenokanserlerdir.

### **Laboratuvar testleri**

KRK sıklıkla demir eksikliği anemisi ile ilişkili olmasına karşın, aneminin olmaması hastalığın varlığını dışlamamaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hiçbir rutin laboratuvar testinin tanısal bir rolü bulunmamaktadır.

### **Tümör belirteçleri**

Özellikle karsiyoembriyogenik antijen (CEA) olmak üzere birçok serum tümör belirteci KRK ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte CEA dahil olmak üzere bu belirteçlerin, benign hastalıklarla da ilişkili olmaları ve erken-evre hastalıkta düşük sensivitede olmaları nedeniyle primer KRK'i tespit etmedeki tanısal etkinliği düşüktür (4,36). American Society of Clinical Oncology (ASCO) rehberi tarafından kanser antijeni 19-9 (CA 19-9) da dahil olmak üzere gerek CEA'in gerekse diğer tümör belirteçlerinin KRK tanısı için tarama amaçlı kullanılmaması önerilmiştir (37). Bununla birlikte, CEA düzeyleri KRK tanısı alan hastaların takibinde değerlidir. ASCO klavuzları KRK ile birlikte hastaların pre-operatif CEA düzeylerinin ölçülmesini cerrahi tedavinin planlanması, tedavi sonrası takip ve prognozun değerlendirilmesi durumlarında önermektedir (37).

## **2.4. Patoloji**

Hemen hemen kolorektal kanserlerin hepsi adenom veya flat displazi zemininde gelişmektedir. Proksimal veya sağ kolondaki tümörler sıklıkla polipoid veya mantar benzeri kitle olarak görülmektedir. Buna karşın, distal veya sol kolonu tutan tümörler daha çok "apple-core"(elma çekirdeği) veya "napkin-ring" (peçete halkası) görünümü yaratan annuler veya çepeçevre kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır (21,38). Genel görünümündeki farklılıklara karşın, sağ ve sol taraflı KRK'ler mikroskopik olarak benzerdir (17). Bunun yanında, son veriler metastatik sağ taraflı yerleşim gösteren primer tümörlerin sol taraflı olanlara göre prognozunun daha kötü olduğunu göstermiştir (23,39).



## 2.5. Histoloji

KRK'lerin büyük çoğunluğunu karsinomlar oluşturmaktadır. Diğer histolojik tipler daha nadir görülmektedir (nöroendokrin neoplaziler, hamartomlar, mezenkimal tümörler, lenfomalar). Karsinomların da ise %90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Bu morfolojik tiplerden bazıları prognostik önem taşımaktadır. Örneğin "signet ring" kanser kötü prognoza sahip bir adenokarsinom alt tipi iken, sıklıkla "mismatch repair protein (MMR) eksikliği ile ilişkili olan medüller alt tipi daha iyi prognoza sahiptir (40).

Birçok tümör müsin üretmektedir ki bu hücre içinde depolanabilmekte veya salınabilmektedir. Ekstrasellüler müsin tümör duvarını deler ve bu şekilde lokal yayılıma yardımcı olmaktadır (41). Fazla miktarda ekstrasellüler müsin üreten kanserler müsinöz karsinom olarak tanımlanmaktadır. Bu histolojik alt tip KRK'nin %11-17'sini oluşturmaktadır (41,42) ve kolonun sağ tarafında yerleşme eğilimindedir (43,44).

Medüller karsinom alt tipi gland-oluşturmayan kanserler için karakteristik bir karsinom olarak karşımıza çıkmaktadır; solid tabakalar oluşturan poligonal hücreler, geniş eozonofiller, ve yüksek oranda küçük lenfositlerin infiltrasyonu (ör, tümör infiltrate lenfosit (TIL) gibi karakteristik özelliklerden oluşmaktadır (45). Bu alt tipin önemi , bir veya daha fazla MMR proteininin eksikliği ile birlikteki yani Lynch Sendromu zemininde görülen tümörler ile ilişkisinin bulunmasıdır(20). Bu tümörlerin histolojik olarak belirleyici özelliği yüksek derecede mikrosatellit instabilitedir (MSI). MSI ile birlikteki kolon tümörleri sıklıkla sağ kolon yerleşimlidir ve genellikle müsinöz, signet ring veya medüller alt tipi olarak karşımıza çıkmaktadır.

## 2.6. Evreleme

KRK tanısı konulduktan sonra tedavi yaklaşımının belirlenmesi ve prognozun ortaya konması için hastalığın lokal ve uzak yayılımları tespit edilmelidir.

KRK evrelemesi için American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) tarafından önerilen tümör, node, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır.

## TNM sınıflaması (Tümör, Nodal tutulum, Metastaz)

En güncel olarak AJCC tarafından 8. versiyon TNM sınıflandırılması ortaya konulmuştur (Tablo1).

**Tablo1. 2017 AJCC Kolorektal Kanser TNM Evrelemesi**

<b>Primer Tümör (T)</b>	
<b>T kategorisi</b>	<b>T kriteri</b>
Tx	Primer tümör değerlendirilememekte
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	In situ karsinom, intramukozal karsinom (muskularis mukoza yayılımı olmadan lamina propria tabakasının tutulumu)
T1	Tümörün submukozaya invazyonu (muskularis propria tutulumu olmadan muskularis mukozaya invazyon olması)
T2	Tümörün muskularis propria invazyonu
T3	Tümörün muskularis propria invazyonu ile perikolorektal dokuya invazyonu
T4	Tümör visseral peritona invazyonu veya komşu organ/yapılara invazyonu veya yapışıklığı(adherens)
T4a	Tümörün visseral peritona invazyonu (tümörün invazyonu ile bağırsakta geniş perforasyon varlığı, visseral periton yüzeyine inflamasyon alanları ile birlikte ilerleyici invazyon varlığı)
T4b	Komşu organ veya yapıların direk invazyonu veya yapışıklığı
<b>Bölgesel lenf nodları (N)</b>	
<b>N kategorisi</b>	<b>N kriteri</b>
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 Bölgesel lenf nodu pozitif ( lenf nodunda tümör boyutu $\geq 0.2$ mm olması) veya herhangi bir sayıda tümör depozitlerinin varlığı ve tüm tespit edilen lenf nodlarının negatif olması
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitifliği
N1b	2 veya 3 bölgesel lenf nodu pozitifliği
N1c	Bölgesel lenf nodu negatifliği ve belirtilen bölgelerde tümör depozitlerinin varlığı; <ul style="list-style-type: none"><li>• Subseroza</li><li>• Mezenter</li><li>• Non-peritonize perikolik veya perirektal/mezorektal dokularda</li></ul>
N2	4 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu pozitifliği
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitifliği
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
<b>M kategorisi</b>	<b>M kriteri</b>
M0	Görüntüleme ile uzak metastazın ortaya konulamaması, uzak organ veya bölgelerde tümör bulgusunun olmaması (bu kategori patoloji tarafından belirlenmemektedir)
M1	Bir veya daha fazla uzak bölge veya organ veya peritoneal metastaz varlığı
M1a	Bir bölge veya organ metastaz varlığı, peritoneal metastaz yok
M1b	İki veya daha fazla bölge veya organ metastaz varlığı, peritoneal metastaz yok
M1c	Diğer bölge veya organ metastazı ile birlikte veya birlikte olmaksızın tanımlanmış peritoneal yüzey metastaz varlığı

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

### Klinik Evreleme

Preoperatif klinik evreleme için fizik muayene, abdomen, pelvis ve toraksın bilgisayarlı tomografi (BT) ile taraması yapılır. Bununla birlikte preoperatif dönemde karaciğer fonksiyon testleri küçük hepatik metastazlarda normal olabilir. Bu nedenle karaciğer tutulumunu değerlendirmede güvenilir değildir. Tek başına karaciğer metastazı ile ilişkili en sık kullanılan karaciğer fonksiyon testi bozukluğu serum alkelen fosfataz düzeyinde artmadır (46). Diğer taraftan kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle yağlı karaciğer değişikliği olan hasta grubunda BT'ye göre daha üstündür (47). Pozitron emisyon tomografi (PET)'nin KRK'in rutin preoperatif evrelemesinde BT'ye göre ek bir üstünlüğü yoktur (48,49). Ancak, artan CEA düzeyleri ile birlikteki hastalarda hastalık reküransinin yerinin tespitinde ve KRK'in karaciğer metastazı için rezeksiyon adayı olan veya olabilecek hastaların tespitinde PET kullanılması önerilmektedir.

### 2.7. Prognostik Belirleyiciler

KRK'in cerrahi rezeksiyonu sonrası prognoz açısından en önemli faktör tanı anındaki patolojik evredir (5). Tanı anındaki patolojik evre dışında, KRK'ler için önemli prognostik faktörler; extramural depositlerin bulunması, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, diferansiyasyon derecesi, preoperatif CEA düzeyi, MSI ve RAS/BRAF mutasyonlarının varlığıdır.

### **2.7.1. Patolojik özellikler**

#### **Lokal tümör yayılımı**

Tümörün lokal yayılımı yani patolojik T evresi bağımsız olarak sağ kalımı etkilemektedir (22,50). Yayılımının derecesi ile ilgili belirsizlik durumunda, AJCC evreleme sisteminde en düşük T evresinin genel kural olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Serozal yüzeye oldukça yakın bulunan (<1mm) fakat seroza yüzeylerine penetrasyonu bulunmayan tümörlerin prognostik önemi belirsiz olmakla birlikte peritoneal relaps için yüksek riskinin olduğunu bilinmektedir (51). Lokal periton tutulumu (T4a tümör) prognozu olumsuz etkilemektedir (20,51). Serbest tümör hücrelerinin varlığı da intraperitoneal rekürrens açısından öngörü sağlar(51). Peritonu bulunmayan kolorektal bölgeler için (çıkan ve inen kolunun arka bölümleri ve rektumun alt kısımları) T4a kategorisi uygulanamaz.

#### **Rezidüel tümör varlığı**

Küratif şekilde yapılmış cerrahi ya da tedavi sonrasında residüel tümör görülmesi kötü prognostik faktördür (20,52,53,54). Örnek olarak T4 tümör ile birlikteki 152 hastada yapılan bir çalışmada; yetersiz rezeksiyon yapılmış 42 hastada, T4N0 veya T4 nod pozitif hastalığı olan tam rezeksiyon yapılan hastalara göre 10-yıllık nüksüz sağkalım süresi daha kısa görülmüştür (53).

#### **Sirküferansiyel ya da radial marjin**

Sirküferansiyel rezeksiyon marjini (SRM); spesminin cerrahi olarak diseke edilen non-peritonize yüzeyine karşılık gelmektedir. Bu tanımlama kolorektumun mezotelyal hücrelerin bulunduğu serozal katman ile çevrili olmayan bölgeleri için uygulanır. Orta ve alt rektal kanserlerin tamamı subperitoneal yerleşimlidir, spesminin eksternal yüzeyinin tamamı SRM olarak kabul edilir. Rektal kanserler için, SRM'in durumu ve cerrahinin kalitesi lokal veya rekürrens hastalık ve aynı zamanda sağ kalım için en önemli predikif faktörlerdir (58,59). Penetre olan tümör yüzeyinin yeterli cerrahi rezeksiyonu ve total mezorektal eksizyon (TME) lokal rekürrens oranlarını düşürmektedir.

### **Rejyonel lenf bezleri**

Rejyonel lenf nodu tutulumu, cerrahi rezeksiyonun ardından KRK sağkalımı için en güçlü prognostik faktörlerden bir tanesidir. Nodal yayılımının olması, uzak organlardaki kanser metastaz riskini azaltmak için adjuvan tedavi endikasyonu koydurur. KRK için lenf nodu tutulumu insidansı primer tümörün transmural invazyon derinliğine ve histolojik derecesine bağlıdır. T kategorisinden bağımsız olarak tutulan lenf nodu sayısı sağ kalımı etkilemektedir (5,55,56). Daha fazla sayıda nod çıkarılması evrelemenin doğruluğunu artırır. Bununla birlikte evrelemede, total çıkarılan lenf nodu sayısı ve sağ kalım arasındaki güçlü ilişki tam olarak açıklanamamıştır (57,58,59).

### **Nodal mikrometastaz**

Regional lenf nodlarında izole tümör hücreleri (ITCs) veya mikrometastazların varlığının prognostik önemi hakkında belirsizlik vardır. Sentinel lenf nodu örnekleme veya lenf nodlarındaki küçük tümör kümelerini veya ek bir tümör hücrelerini tespit eden tümör spesifik RNA ların saptanmasında kullanılan reverse-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve immunohistokimya gibi tekniklerin gelişmesi ile birlikte ITCs ve nodal mikrometastazın önemi ön plana gelmiştir (60,61). Mikrometastazların biyolojik önemi belirsizdir; bunların tespiti bazı çalışmalarda prognozu değiştirmekle birlikte bazı çalışmalarda değiştirmemiştir (62). 2010 TNM sınıflandırmasında ITCs ve mikrometastaz, pozitif nodal hastalık olarak kabul edilmemektedir.(5)

### **Ekstramural non-nodal metastazlar**

Tümör depozitlerinin varlığı güçlü bir negatif prognostik faktördür. Kötü prognostik etki hem nodal metastazlı hastalarda hemde nodal metastaz olmayan hastalar için geçerlidir. Ekstramural ektranodal tümör depozitlerinin varlığı ekstramural tümör invazyonunun varlığı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (6,63).

### **Lenfovasküler (LVI) ve perinöral invazyon varlığı**

Postkapiller lenfatik veya venüllerden herhangi birisi yoluyla venlere veya küçük non-musküler venlere tümör invazyonu önemli bir prognostik belirleyici olarak karşımıza çıkmaktadır (7,64,65). Venöz invazyon (özellikle ekstramural venlere) ve

lenfatik invazyonun ikisi de bağımsız olarak kötü prognostik faktörlerdir (20,64,66,67,68). Prognostik faktör olarak, ASCO, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve ESMO (European Society for Medical Oncology) rehberleri tarafından “yüksek-riskli” evre 2 kolon kanseri tanımlamasında yer alan klinikopatolojik faktörlerden bir tanesi olarak gösterilmiştir (69,70). Perinöral invazyonun (PNI) da kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,71,72). Benzer şekilde PNI, ASCO, NCCN ve ESMO rehberlerince kötü prognostik faktörlerden biri olarak tanımlanmakta ve “yüksek-riskli” evre 2 kolon kanseri tanımlamasında yer alan klinikopatolojik faktörlerden biri olarak gösterilmektedir (69,70). Bu yüksek riskli işaret eden özellikler adjuvan kemoterapi kullanımı kararını etkileyebilmektedir.

### **Histolojik tip-diferensiyasyon derecesi ve müsin varlığı**

Bazı yüksek-dereceli alt tipler dışında (signet ring, kötü diferansiyasyon, undiferansiyasyon) genel kural olarak histolojik tipin KRK'ler için bağımsız bir prognostik risk faktörü olduğu gösterilememiştir. (7,73,74,75). Histolojik evre tümör diferensiyasyon derecesini yansıtmaktadır ve evre-bağımlı prognostik faktör olarak gösterilmiştir (74,77,78,79,80). Tümör lokalizasyonu, MMR durumu ve rektal kanserler için pre-operatif tedavi etkinliğinin müsinöz histoloji üzerine prognostik etkisi olabilir. Diğer taraftan, bazı çalışmalar müsin varlığının rektal kanserler için bağımsız kötü prognoz göstergesi olduğunu belirtmiştir, fakat müsinöz alt tipin rektal kanserler için bağımsız prognostik etkisi olup olmadığı belirsizdir (81). MMR eksikliği (MSI-H) ile birlikteki tümörler (özellikle sağ kolon yerleşimli olanlar) rölatif olarak daha iyi prognozludur.

### **Tümör sınırları**

Tümörün ilerleyen sınırındaki tümör hücre konfigürasyonu evreden bağımsız bir prognostik faktördür. Spesifik olarak, düzenli ekspansil patern ile yayılıma göre irregüler-infiltratif yayılım birçok çalışmada bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (82,83,84). Tümör “budding-tomurcuklanması” da diğer bir özel tümör sınırı özelliğidir. İnvazif tümör sınırının hemen önünde mikroskopik undiferansiyasyon tümör hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır (19). Aynı zamanda “fokal diferansiyasyon” olarak tanımlanır (85,86). Tümör tomurcuklanma yapısının invazif tümör sınırından yayılan tümör hücrelerini yansıttığı düşünülmektedir ve bunun da

metastatik sürecin erken evresi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda tomurcuklanmanın(özellikle yaygın olduğu zaman) evreden daha önemli bir prognostik faktör olabileceği ve bu prognostik değerin tüm tümör sınır yapısından bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (19,85,87).

### **Konakçı immün cevabı**

Çoğu kanser tipinde olduğu gibi, bir çok çalışmada TIL'lerin bulunması iyi prognostik faktör olarak belirtilmiştir (88,89). Özellikle, lenfoid popülasyonda yüksek oranda CD8+ T hücreleri ve CD45RO+ hücrelerin bulunması; erken metastatik invazyonun patolojik bulgularının yokluğu, daha düşük evre ve daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (90,91,92,93). Bununla birlikte, regülatör T hücrelerinin(CD4+,CD25+,yüksek dansiteli bir T hücre tipi) infiltratif CD8+ veya CD45RO+ hücrelerine göre KRK'de daha güçlü bir prognostik değere sahip olduğu bulunmuştur (94,95). Ayrıca, peritümoral lenfoid agregatları ile karakterize olan Crohn-benzeri lenfoid reaksiyon MSI-H tümörler için yaygın bir özelliktir ve aynı zamanda iyi prognoz ile ilişkilidir (89,96,97,98,99).

KRK ile ilgili bir yapılan çalışmalarda, tümör lenfositik reaksiyonu ve T-hücre sub-popülasyonlarının önemli prognostik biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir (98,100). Lenfoid infiltrasyon MMR eksiliği ile ilişkisi nedeniyle iyi prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Birçok lenfoid hücre içeren tümörler sıklıkla MMR DNA genlerinde mutasyon ve yüksek seviyede MSI-H ile birlikte (101). Bazı olumlu verilere karşın, konak immün cevabı henüz standard bir prognostik faktör olarak günlük kullanıma girmemiştir.

### **Tümör lokalizasyonu**

Primer tümör lokalizasyonunun KRK'de prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (10,102). Her evredeki hastayı içeren 1,427,846 hastadan oluşan toplam 66 çalışmanın bulunduğu bir meta-analizde sol taraflı yerleşim gösteren primer tümörlerin anlamlı olarak daha az ölüm riski ve daha iyi GSK ile ilişkili olduğu (hazard ratio (HR) 0,82, 95% CI 0,79-0,84) belirtilmiştir ve bunun evreden (metastatik evrede daha belirgin olmasına karşın), ırktan, adjuvan kemoterapi kullanımından, çalışma yılından ve dahil edilen çalışmaların kalitesinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (24).

Tümör lokalizasyonu moleküler biyoloji için basit bir anahtar olabilir. Örneğin yapılan bir çalışmada, BRAF ve KRAS mutasyonlarının sağ-tarafli kanserlerde daha sık görüldüğü ve sol-tarafli kanserlerde genellikle bu mutasyonların görülmediği gösterilmiştir (103). Bununla birlikte RAS WT mutasyon durumuna sahip tüm popülasyonlarda sağ yerleşimli tümörlere karşın sol yerleşimli tümörler daha iyi prognoz ile ilişkilidir (104,105).

Benzer şekilde SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verileri ile gerçekleştirilen bir çalışmada sağ yerleşimli evre 3 veya 4 kolon kanseri hastalarının ortalama GSK'nın, sol yerleşimli evre 3 veya 4 kolon ve rektal kanserli hastalardan daha kötü olduğu gösterilmiştir (106). Brule ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada da, tümör yerleşim yerinin PSK için bir prognostik faktör olmadığı fakat prediktif bir değere sahip olduğunu belirtilmiştir (11).

Bununla birlikte embriyolojik olarak bakıldığında sağ yerleşimli kolon segmentleri midgut sol yerleşimli kolon segmentleri ise hindgut'dan gelişmektedir. Anatomik açıdan bakıldığında ise kanlanımı, inervasyonu, lenfatik drenajı ve lümen mikroçevresi sağ ve sol kolon arasında farklılık göstermektedir. Embriyolojik ve anatomik farklılıklar tümör lokalizasyonu ile ilişkili farklılıkların sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir (18).

### **2.7.2. Klinik özellikler**

Bazı kliniksel özellikler prognoz ile ilişkilidir; yüksek pre-operatif serum CEA düzeyi ve obstrüksiyon veya perforasyon varlığı bunlardandır.

#### **Pre-operatif serum CEA**

Optimal eşik değerinin tartışmalı olmasına karşın CEA'nin pre-operatif değerinin prognostik önemi gösterilmiştir. Çalışmalarda,  $\geq 5.0$  ng/ml CEA düzeyinin sağkalım üzerine negatif etkisi olduğu ve bunun tümör evresinden bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (8,77,107). Yüksek serum CEA düzeyleri tüm evreler için bağımsız bir prognostik faktördür. Yüksek CEA düzeyine sahip hastaların prognozu serum CEA düzeyi normal ve AJCC evrelemesine göre yüksek evre ile birlikteki hastaların prognozu ile benzer veya daha kötüdür. Nod–negatif hastalık ve yüksek



CEA düzeyi ile birlikteki hastaların prognozu nod-pozitif ve CEA düzeyi normal olan hastaların prognozuna göre daha kötüdür.

Bunun yanında, gerek 2010 ve gerekse 2017 TNM sınıflanmasında evre belirlemede CEA bulunmamakta, fakat prognostik faktör olarak CEA düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir (5,108). Ayrıca, nod-negatif hastalık ve yüksek preoperatif CEA değeri ile birlikteki hastalar cerrahi sonrası rekürrens için ortalamadan daha yüksek riske sahiptirler ve bu da özellikle diğer risk faktörleri bulunan hastalarda adjuvan kemoterapi kararını etkileyebilir (37,69).

### **Obstrüksiyon ve/veya perforasyon**

Birçok seride KRK'ler için tanı anında klinik olarak obstrüksiyonun bulunmasının negatif bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (109,110). Benzer olarak geniş perforasyonlar her çalışmada gösterilmemekle birlikte (111,112) negatif prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (113,114). NCCN ve ESMO rehberleri tarafından obstrüksiyon ve perforasyonun evre II kolon kanseri için yüksek riski gösteren klinikopatolojik faktörlerden kabul edilmesi önerilmektedir (70). Bununla birlikte ASCO tarafından sadece perforasyon yüksek risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(69)

### **Moleküler belirteçler**

Farklı prognostik değere sahip ve klinik olarak uygulanabilme potansiyeli olan birçok moleküler belirteç KRK'ler için araştırılmış ve araştırılmaktadır. Günümüzde klinik olarak rutin pratikte kullanılan prognostik belirteç MMR eksikliğidir. Diğer bir belirteç prediktif değeri için kullanılmakta olan RAS mutasyonu olup, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'nü hedefleyen ajanların etkinliğini predikte etmektedir. BRAF mutasyonu da prognostik ve prediktif faktör olarak yararı olabilen bir belirteçtir (9). American Society for Clinical Pathology (ASCP), Collage of American Pahologists (CAP), Association for Molecular Pathology (AMP) ve ASCO tarafından belirtilen güncel bir klavuzda şunlar önerilmiştir;

- MMR eksikliği; prognostik sınıflama ve /veya Lynch sendromu için yüksek risk gösteren hastaların tespitinde (115)

- Anti-EGFR tedavisi alması planlanan hastalarda; RAS mutasyon testi, KRAS ve NRAS: ekzon 2 için kodon 12 ve 13, ekzon 3 için kodon 59 ve 61, ekzon 4 için kodon 117 ve 146 (genişletilmiş veya yaygın RAS testleri) (115)
- Lynch sendromu riski için, MutL homolog 1 (MLH 1) esikliği ile birlikte MMR eksik tümörlerde BRAF p.V600 mutasyonu analiz edilmelidir. BRAF mutasyon varlığı güçlü bir şekilde sporadik tümör varlığını gösterir, fakat yokluğu Lynch sendromu riskini ekarte ettirmez (115).

BRAF c.1799 p.V600 mutasyonunun anti-EGFR inhibitörlerini cevap için prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılmasını öneren veriler yetersizdir (116,117). 2017 TNM sınıflaması da BRAF mutasyonunun hem prognostik (düzey 1 kanıt) hem de prediktif önemi (düzey 1 kanıt) olduğunu bildirmiştir (108).

### **Mismatch repair deficiency (dMMR)**

DNA MMR genlerindeki bir dizi mutasyon Lynch sendromunda [herediter non-polipozis KKK (HNPCRC)] ve sporadik kolon kanserlerinin %15-20'sinde bulunmaktadır (118). dMMR ile birlikteki tümörlerin genetik özelliği; yüksek sayıdaki DNA replikasyon hatası (RER+) ve yüksek düzeyde DNA MSI bulunmasıdır; mikrosatelit lokusunda  $\geq 30$  instabilite bulunması olarak tanımlanmaktadır (119,120). MSI terimi, tekrarlayan ünitlerin eklenmesi veya silinmesinden kaynaklanan kısa tekrarlı DNA sekanslarının ekspansiyonu veya kontraksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Lokalize KKK'li hastalar arasında, dMMR (ya da MSI-H) ile birlikteki tümörlerin, düşük MSI (MSI-Low: örneğin; mikrosatelit lokusunda  $< 30-40$  dan az instabilite bulunması) veya stabil mikrosatelite (MMS) bulunan yeterli MMR ile birlikteki tümörlere göre daha uzun sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (121,122). MSI, 2010 ve 2017 KKK TNM sınıflandırmasında klinik olarak önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (5,108).

### **Ras vs Braf mutasyonları**

KKK patogenezi, proliferasyon, apoptozis ve angiogenezisi regüle eden yolların genetik ve epigenetik modifikasyonlarını içermektedir. RAS ve BRAF mutasyonlarının metastatik KKK de prognostik ve prediktif değeri bilinmektedir;

- Kodon 12 veya 13 içeren KRAS mutasyonu tümörlerin %12-75'inde tanımlanmıştır ve çalışmaların hepsinde olmamakla birlikte bir çoğunda bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (123,124,125). EGFR sinyal kaskadının aktivasyonunun kolon tümörögenезisinde öncül yolak olduğu açık bir şekilde ortaya konulmuştur. EGRF komşuluğundaki RAS ve BRAF onkogenlerinde mutasyon, yolağın aktivasyonuna sebep olmaktadır ve bu EGFR inhibe edilse de devam edebilmektedir. Sonuç olarak KRAS ve NRAS mutasyonu bulunan tümörler EGFR tedavisine cevapsızdır.

BRAF aktive edici mutasyon, çoğunlukla kodon 600'de olmakta (V600E), sporadik KRK'lerin %10'undan azında bulunmaktadır (özellikle sigara içimi ile ilişkilidir) ve non-MSI-H tümörlerde hem erken evre ve hem de ilerlemiş/rekürren tümörler için güçlü negatif prognostik belirteçdir (12,126,127,128,129). MSI-H tümörlerin çoğunda BRAF mutasyonu görülmektedir ve mutasyonun bulunması aynı negatif prognostik önemi yansıtmamaktadır (125,130). Mevcut veriler anti-EGFR tedavisi öncesi BRAF V600E mutasyonunun araştırılmasını önermektedir (131). BRAF WT hastalarda, hem BRAF V600E mutasyonu bulunan hem de RAS WT metastatik KRK'li hastalara göre ortalama GSK daha iyi bulunmuştur. BRAF V600 mutasyonları dışındaki mutasyonların anti-EGFR ajanlarına cevaptaki prediktif önemine işaret eden bir veri bulunmamaktadır (131). Güncel TNM sınıflandırılması da RAS ve BRAF V600E mutasyonlarının prognostik ve prediktif öneminin olduğu belirtilmiştir (düzey 1 kanıt).

### **Diğer moleküler belirteçler**

KRK'ler için prognostik değeri umut verici ve klinik olarak uygulanabilecek birçok belirteç araştırılmaktadır (25,132,133) Bunlar;

- DNA içeriği (anöploidi)
- Tümör supresör genler (LOH 1p, LOH 8p, LOH 5q, SMAD4, TP53 genleri)
- RAS ve BRAF dışındaki onkogenler (ör, c-myc)
- Apoptozis genleri [Bcl-2; BAX; Apoptozis proteaz aktive edici faktör-1 (APAF1)]
- DNA sentezi-ilişkili genler (timidilat sentetaz, timidin fosforilaz)

- Büyüme faktörleri ve büyüme faktör reseptör genleri [transforming growth factor  $\alpha$  ve  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), human epidermal growth factor receptor -2 (HER-2)]
- Siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitör genleri (p27;p21)
- Angiogenzis-ilişkili genler [vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)]
- Adezyon molekülü ve glikoprotein genleri [CD44; E-Cadherin (CDH1); siaolo-Tn antigen ]
- Matriks metalloproteinazları ve onların inhibitörleri (MMPs; Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör)
- Metastaz süpresör genler (ör, NM23H1B)
- MicroRNA'nın over-ekspresyonu veya dolaşımında yüksek seviyede bulunması
- Epigenetik aberasyonlar; metilasyon düzeyleri gibi
- Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG)
- Dolaşan tümör DNA'sı
- Soluble tip-4 kollajen
- 18q'daki delesyonlar

### **Prognostik moleküler profil**

#### **Moleküler sınıflama**

Gen ekspresyonu temelli KRK sınıflaması hakkında çalışmalar devam etmektedir. KRK tümörögenезisine neden olan üç önemli moleküler yolak tanımlamıştır (134);

- Kromozomal instabilite yolağı (CIN); kalıtımsal familyal adenomatoz polipozis (FAP)'in belirgin bir özelliğidir.
- Mutator-fenotip/DNA MMR yolağı; kalıtımsal Lynch sendromu ve MMR DNA fonksiyon kaybı olan sporadik KRK'lerin bir kısmının belirgin özelliğidir.

- Hipermetilasyonlu fenotip; hiperplastik/serrated polip yolağı; bazı CpG island-adalarının yüksek sıklıktaki metilasyonu ile karakterizedir [CpG island hipermetilasyon fenotip (CIMP)- pozitif].

Bazı bağımsız gruplar farklı global gen ekspresyon profilleri temelinde KRK moleküler alt tiplendirmesini önermiştir (135,136). Önerilen bir sınıflama sistemi farklı özellikteki 4 özel klinik moleküler subtipi içermektedir;

- CMS1 (MSI-benzeri): DNA MMR proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyon (yüksek mutasyon yükü ile birlikte) ile birlikteki çoğu MSI-H tümörleri içermektedir. MSI-benzeri subtip aynı zamanda CIMP ve BRAF onkogenindeki mutasyonlu tümörler ile birlikte.
- CMS2 (canonical): Yüksek CIN (kromozomal instabilite) ve aynı zamanda Wnt ve MYC yolakları aktivasyonu ile birlikteki subtipdir.
- CMS3 (metabolik): KRAS mutasyonu ile birlikteki tümörler ile ilişkili ve farklı metabolik yolaklar içermektedir.
- CMS4 (mezenşimal): Mezenşimal fenotip ve sıklıkla CIMP fenotipi.

Bu moleküler alt tipler prognoz ile ilişkilidir (135,137). CMS1 tümörler iyi prognozlu, CMS4 tümörler kötü prognozlu, CMS2 ve 3 tümörler orta prognozlidir. Bununla birlikte peritümoral inflamatuvar cevap, fibrozis ve mikrodamar dansitesi'nin prognostik önemlerinin hesaba katılması ile mevcut veriler bu subtiplerin mikroçevresel (ör,immun, fibroelastik ve anjiiojenik) özellikler ile korele olduğunu ileri sürmektedir (136,138):

- MSI-zengin subgrup (CMS1) sitotoksik lenfositlere spesifik genlerin overekspresyonu ile karakterizedir (139)

Kötü prognozlu mesenşimal subgrup lenfosit ve monosit orjinli hücreler ile ilgili belirteçleri eksprese eder ve anjiiojenik, inflamatuvar ve immunosüpresif özellikler gösterir. Bu durum tümör hücrelerinin epitelyal-mezenşimal dönüşümünün (EMT) tümör agresivitesinden sorumlu olabileceği spekülasyonlarına neden olmuştur (136,137,138). Bununla birlikte patolojik olarak bu tümörler yüksek dansitede fibroblast içermektedir (139) ve tümör stromal hücrelerde TGF- $\beta$  tarafından indüklenen bir gen programı

paylaşmaktadır (140). Bu da artmış mezenşimal gen ekspresyonunun stromal hücre ilişkili tümörlerle birlikte olduğu epitelyal tümör hücreleri ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (140).

- Canonical ve metabolik subtipler düşük immun ve inflamatuvar özellikler ile orta derecede prognoz sergilemektedir.



### 3-GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2013 ile Şubat 2018 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen, yeni tanı konulmuş 28-84 yaş aralığında metastatik KRK'li 201 hasta dahil edildi. Hastaların evrelemeleri tanı konulan tarihteki mevcut klinik ve radyolojik bulgularına göre AJCC/UICC TNM evreleme sistemi 8.versiyon kullanılarak yapıldı.

Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, histopatolojik tipi, tümör evresi, RAS mutasyon durumu, BRAF mutasyon durumu, metastaz bölgeleri, aldıkları sistemik tedaviler, yapılan lokal tedaviler, cerrahi varlığı, tedavilerin yanıt durumu, son durumları gibi klinik bilgileri hastalardan ya da yakınlarından yazılı izin alındıktan sonra hasta dosyalarından elde edildi. Çalışma öncesi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan onay alındı. Klinikopatolojik bilgileri eksik olan ve ilk KRK tanısı sırasında metastatik olmayan, erken evrede tanı alıp küratif cerrahi sonrası takipte metastatik hale gelen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Yalnızca de novo metastatik KRK'li ve en az bir kür sistemik kemoterapi almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların çoğunlu birinci basamak ya da ikinci basamak tedavi de oksaliplatin ve irinotekan temelli (FOLFOX: leucovorin, 5-FU,oxaliplatin XELOX: oxaliplatin, capecitabine , FOLFIRI: leucovorin, 5-FU, irinotecan) kemoterapi kombinasyonu ile hedefe yönelik monoklonal antikor (anti-VEGF: bevacizumab ya da anti-EGFR: setuksimab/panitumumab) ile tedavi edilmişlerdi. İki basamak tedavi sonrası progresyon gösteren hastaların çoğunluğunda regorafenib tedavisi kullanılmıştı. Tedavi dozları ise FOLFIRI: leucovorin(400 mg/m<sup>2</sup> ilk gün), 5-FU(400 mg/m<sup>2</sup> ilk gün bolus, sonraki 46 saat sürekli infüzyon altında 2400 - 3000 mg/m<sup>2</sup>., irinotecan(180 mg/m<sup>2</sup> ilk gün). FOLFOX: leucovorin(400 mg/m<sup>2</sup> ilk gün, 5-FU(400 mg/m<sup>2</sup> ilk gün bolus, sonraki 46 saat sürekli infüzyon altında 2400 - 3000 mg/m<sup>2</sup>) ,oxaliplatin(100 mg/m<sup>2</sup> ilk gün). FOLFOX ve FOLFIRI tedavileri iki haftada bir şekilde uygulanmıştır. XELOX: oxaliplatin(130 mg/m<sup>2</sup> ilk gün, capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> oral ,ilk 14 gün). XELOX 3 haftada bir şekilde uygulanmıştır.

## **İstatistiksel Yöntem**

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sürümü kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için %95 güvenlik aralığında (CI) ve ortalama  $\pm$ SD (standart sapma) biçiminde ifade edildi. Tümör lokalizasyonu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki chi-square ve Fisher's exact testleri ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri ve eğrisi Kaplan-Meier metodu kullanılarak log-rank testi ile karşılaştırıldı. PSK, tanı tarihinden hastalığın ilk progresyon tarihi veya progresyon olmayan vakalarda son muayene tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. GSK ise, tanı tarihinden son muayene veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Klinikopatolojik özelliklerle tümör lokalizasyonu veya sağkalım ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile cox orantısal hazard modeli kullanılarak değerlendirildi. 95% CI sağkalım zamanı ve her bir bağımsız faktör arasındaki ilişkiyi belirtmek için kullanıldı. Tüm p değerleri 2 yanlı olup, 0.05'e eşit ya da altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4-BULGULAR

Yeni tanı konulmuş, hiçbir sistemik onkolojik tedavi almamış, 201 de novo metastatik KRK'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 59 olup (aralık; 28-84), 120'si (%59.7) erkek iken, 81'i (%40.3) kadındı. Hastaların 61'i (%30.3) sağ kolonda lokalize, 140'ı (%69.7) sol kolonda lokalizeydi. Hastaları tümör lokalizasyonuna göre sınıflandırdığımızda, 29'u (%14.4) çekumda, 27'si (%13.4) çıkan kolonda, 5'i (%2.5) transvers kolonda, 23'ü (%11.5) inen kolonda, 39'u (%19.4) sigmoid kolonda, 16'sı (%8) rektosigmoid bileşkede ve 62'si (%30.8) rektumda lokalizeydi. Hastaların 125'inin (%62.2) primer kanserine yönelik cerrahi tedavi uygulanmamış olup, 76'sına (%37.8) primer kansere yönelik cerrahi uygulanmıştı. Hastaların RAS mutasyon durumuna bakıldığında 105'i (%52.2) RAS mutant iken, 96'sı (%47.8) RAS WT olarak belirlendi. Hastaların çoğu BRAF WT olarak saptandı (n=154, %76.6). En sık metastaz bölgesi karaciğerdi (%46.2). Bunu sırasıyla multipl bölgede metastaz, karaciğer ve akciğer metastaz birlikteliği, akciğer, periton, lenf nodları ve yumuşak doku, kemik, over takip ediyordu. Tablo 2'de hastaların klinikopatolojik özellikleri özetlenmiştir.

RAS mutasyon durumundan bağımsız olarak tüm metastatik KRK hasta popülasyonunda PSK için tek değişkenli analiz yapıldığında PSK ile cinsiyet, cerrahinin tipi, RAS mutasyon durumu, BRAF mutasyon durumu, hedefe yönelik ajan tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ), ancak yaş, primere cerrahi varlığı, tümör lokalizasyonu, metastazektomi-lokal tedavi uygulanmışlığı ile PSK arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.05$ ). Hasta yaşı kategorize edildiğinde yapılan analize göre, 60 yaş altı hastalarda ortanca PSK 12.3 ay ve 12-aylık PSK oranı %55.1 iken,  $\geq 60$  yaş olanlarda ortanca PSK 15.8 ay ve 12-aylık PSK oranı %61.2 olarak bulundu ( $p=0.019$ , Tablo 3). Primere cerrahi varlığında ortanca PSK süresi 17.8 ay ve 12-aylık PSK oranı %78 olup primere cerrahi uygulanmayan hastalardan anlamlı olarak daha iyiydi ( $p=0.001$ , Tablo 3). Metastazektomi/lokal tedavi uygulanmayan hastalarda PSK süresi metastazektomi/lokal tedavi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü olarak saptandı (sırasıyla 11.6 aya karşın 38.5 ay  $p<0.001$ ). Tüm hasta popülasyonunda PSK ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki Tablo 3'de listelenmiştir.

**Tablo 2: Tüm RAS popülasyonunda hastaların klinikopatolojik özellikleri**

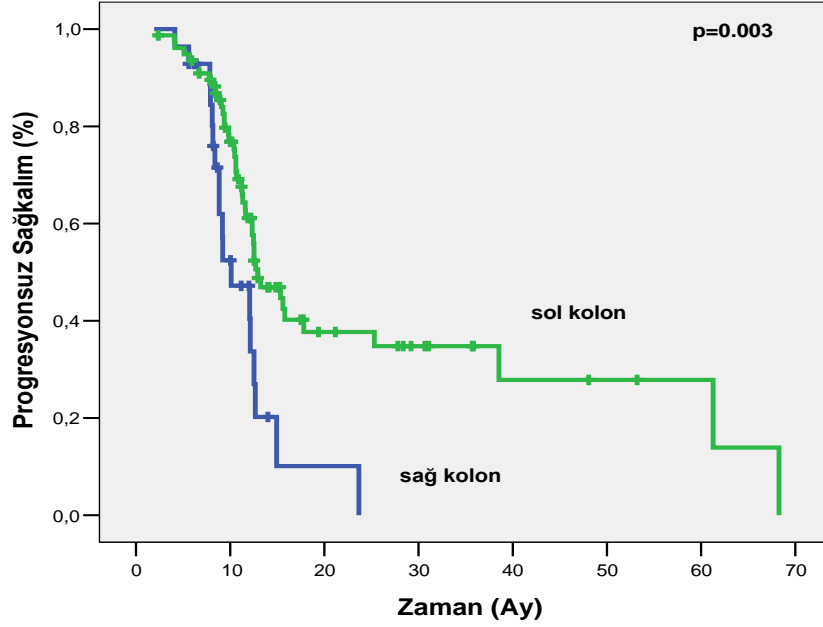
Özellik	n (%)
<b>Yaş, yıl</b>	
Aralık	28-84
Ortanca	59
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	120 (59.7)
Kadın	81 (40.3)
<b>Tümör lokalizasyonu</b>	
Çekum	29 (14.4)
Çıkan kolon	27 (13.4)
Transvers kolon	5 (2.5)
İnen kolon	23(11.5)
Sigmoid kolon	39 (19.4)
Rektosimoid bileşke	16 (8.0)
Rektum	62 (30.8)
<b>Tümör Lokalizasyonu tüm</b>	
Sağ	61 (30.3)
Sol	140 (69.7)
<b>Primere cerrahi</b>	
Var	76 (37.8)
Yok	125 (62.2)
<b>RAS mutasyon durumu</b>	
RAS WT	96 (47.8)
RAS Mutant	105 (52.2)
<b>BRAF mutasyon durumu</b>	
WT	154 (76.6)
Mutant	12 (5.9)
Bilinmiyor	35 (18.5)
<b>Metastaz bölgesi</b>	
Karaciğer	93 (46.2)
Periton	14 (6.9)
Akciğer	17 (8.4)
Karaciğer ve akciğer	25 (12.4)
Kemik	6 (2.9)
Overler	5 (2.4)
Lenf nodları ve yumuşak doku	14 (6.9)
Multipl bölgede	27 (13.9)

**Tablo 3: Metastatik kolorektal kanserli tüm polpülasyonda PSK için tek değişkenli analiz sonuçları**

Değişken	Ortanca PSK (ay)	12-aylık PSK oranı (%)	95% CI	P
<b>Yaş</b>				<b>0.019</b>
<60	12.3	55.1	11.3-13.3	
≥60	15.8	61.2	NA	
<b>Cinsiyet</b>				0.84
Erkek	12.5	56.5	10.4-14.5	
Kadın	12.3	59.7	8.2-16.2	
<b>Primere cerrahi</b>				<b>0.001</b>
Var	17.8	78.0	9.7-12.8	
Yok	10.3	45.3	4.5-31.0	
<b>Cerrahi Tipi</b>				0.54
Küratif	NR	63.2	NA	
Palyatif	15.6	74.4	11.2-19.9	
<b>Tümör lokalizasyonu</b>				<b>0.003</b>
Sağ	10.1	47.2	6.4-13.7	
Sol	12.9	61.1	9.7-16.0	
<b>RAS Mutasyon Durumu</b>				0.67
Wild Tip	12.5	87.0	11.2-13.8	
Mutant	12.5	85.4	11.0-14.0	
<b>BRAF Mutasyon Durumu</b>				0.30
Wild Tip	11.3	48.3	9.5-13.1	
Mutant	NR	NA	NA	
Bilinmiyor	12.4	56.7	11.8-13.0	
<b>Hedefe Yönelik Ajan Tipi</b>				
Bevacizumab	12.4	55.6	11.3-13.5	0.60
Anti-EGFR	12.6	61.9	11.6-13.7	
<b>Metastazektomi/Lokal Tedavi</b>				
Var	38.5	88.9	NA	<b>&lt;0.001</b>
Yok	11.6	49.9	10.1-14.0	

\*PSK, progresyonsuz sağkalım; CI, güvenlik aralığı; NA, uygun değil; NR, ulaşılamadı; EGFR, Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Tümör lokalizasyonuna göre PSK için tek değişkenli analiz yapıldığında, sağ kolona lokalize tümörü olan hastalarda ortanca PSK süresi 10.1 ay ve 12-aylık PSK oranı %47.2 iken, sol kolona lokalize tümörü olan hastalarda PSK süresi 12.9 ay ve PSK oranı %61.1 idi. Böylece, sağ kolon tümör lokalizasyonu olan hastaların PSK süresi, sol kolon tümör lokalizasyonu olanlardan anlamlı olarak daha kötüydü (p=0,003, Tablo 3) (Şekil 1).



**Şekil 1: Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tüm RAS popülasyonunda tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım**

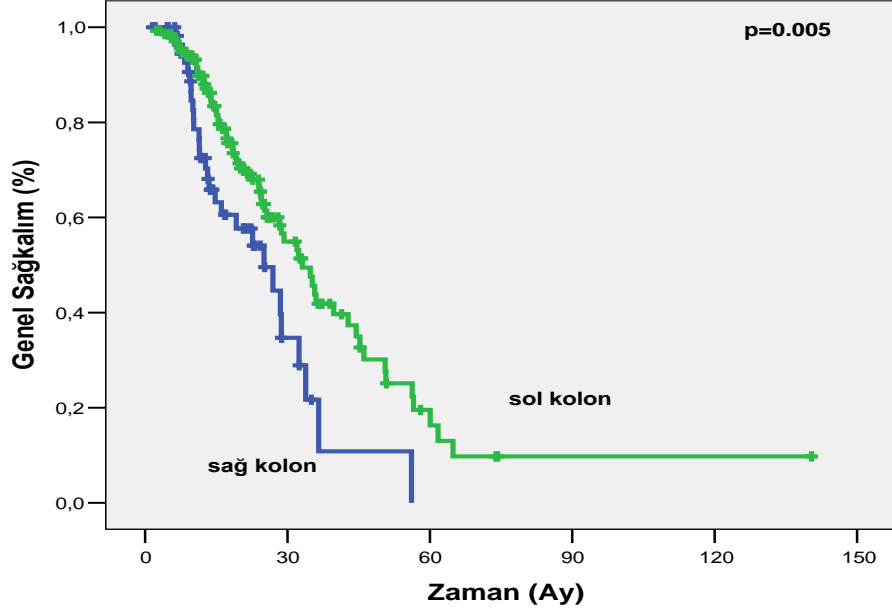
PSK sonrası tek değişkenli analiz tüm popülasyon için GSK için yapıldığında, cinsiyet, cerrahinin tipi, primere cerrahi varlığı-yokluğu, cerrahi tipi, RAS mutasyon durumu, hedefe yönelik ajan tipi, metastazektomi-lokal tedavi uygulanmışlığı, BRAF mutasyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmazken ( $p > 0.05$ ), yaş, tümör lokalizasyonu ile GSK arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.05$ ). Diğer bir ifadeyle, GSK ve hasta yaşı arasındaki ilişki analiz edildiğinde,  $< 60$  yaş hastalarda ortalama GSK 25 ay ve 12-aylık GSK oranı %82.9,  $\geq 60$  yaş hastalarda ortalama GSK 35.7 ay ve 12-aylık GSK oranı %87.1 ( $p = 0.001$  Tablo 3) olup,  $\geq 60$  yaş hastaların GSK süresi  $< 60$  yaş olanlardan anlamlı olarak daha iyiydi. Metastatik KRK'li tüm hasta popülasyonunda GSK için tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4: Metastatik kolorektal kanserli tüm hasta popülasyonunda GSK için tek değişkenli analiz sonuçları**

Değişken	Ortanca GSK (ay)	12-aylık GSK oranı (%)	95% CI	P
<b>Yaş</b>				<b>0.001</b>
<60	25.0	82.9	19.3-30.6	
≥60	35.7	87.1	23.1-48.2	
<b>Cinsiyet</b>				0.49
Erkek	28.5	81.7	21.3-35.6	
Kadın	32.3	89.1	27.2-37.4	
<b>Primere cerrahi</b>				0.11
Var	34.8	91.8	21.0-29.3	
Yok	25.2	79.5	31.1-38.4	
<b>Cerrahi Tipi</b>				0.92
Küratif	34.8	90.0	31.2-38.3	
Palyatif	32.3	89.3	26.0-38.5	
<b>Tümör lokalizasyonu</b>				<b>0.005</b>
Sağ	25.0	72.5	15.3-34.6	
Sol	33.1	89.8	26.9-39.2	
<b>RAS Mutasyon Durumu</b>				0.14
Wild Tip	32.4	89.1	23.9-40.8	
Mutant	28.5	80.8	23.8-33.1	
<b>BRAF Mutasyon Durumu</b>				<b>&lt;0.001</b>
Wild Tip	NR	73.2	NA	
Mutant	NR	NA	NA	
Bilinmiyor	NR	95.7	NA	
<b>Hedefe Yönelik Ajan Tipi</b>				
Bevacizumab	32.3	86.2	27.0-37.6	0.18
Anti-EGFR	26.9	82.0	21.8-32.0	
<b>Metastazektomi/Lokal Tedavi</b>				
Var	33.8	95.1	21.8-35.1	0.36
Yok	28.5	81.7	30.5-37.1	

\*GSK, genel sağkalım; CI, güvenlik aralığı; NA, uygun değil; NR, ulaşılamadı; EGFR, Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Tümör lokalizasyonuna göre GSK analizi yapıldığında, sol kolona yerleşik tümörlü hastalarda sağ kolona yerleşik tümöre sahip hastalara göre ortanca GSK süresi istatistiki olarak anlamlı daha iyiydi. Yani, GSK süresi sol kolon tümörlülerde 33.1 ay iken sağ kolon tümörlülerde 25 ay'dı (p=0.005 Tablo 4) (Şekil 2).



**Şekil 2: Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tüm RAS popülasyonunda tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrileri**

Tüm hasta popülasyonunda RAS mutasyonundan bağımsız olarak tek değişkenli analizlerde prognostik faktör olarak bulunan klinikopatolojik faktörlerin daha ileri bağımsız prognostik faktör olup olmadığını ortaya koymak için, PSK ve GSK için çok değişkenli analiz yapıldı. Bu analize göre, PSK için yaş (HR:0.52 p:0.025), tümör lokalizasyonu (HR:0.53p:0.032) , primer tümöre yönelik cerrahi varlığı (HR:0.41 p:0.003) ile metastazektomi/lokal tedavi varlığı (HR:0.35 p:0.029), GSK için ise, yaş (HR:0.59 p:0.023), tümör lokalizasyonu (HR:0.66 p:0.043), RAS mutasyon durumu (HR:2.67 p:0.009) ve hedefe yönelik ajan tipi (HR:2.81 p:0.008) bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Tablo 5’de tüm hasta popülasyonunda PSK ve GSK için çok değişkenli analiz sonuçları özetlenmiştir.

**Tablo 5. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda GSK ve PSK için çok değişkenli analiz sonuçları**

Faktör	X <sup>2</sup>	p	HR	95% CI
<b>PSK</b>				
Yaş (<60 vs. ≥60)	5.0	0.025	0.52	0.29-0.92
Tümör Lokalizasyonu (sağ vs. sol)	4.6	0.032	0.53	0.29-0.84
Primere Cerrahi Varlığı	8.5	0.003	0.41	0.23-0.74
RAS Mutasyon Durumu	0.88	0.34	0.70	0.33-1.47
Hedefe Yönelik Tedavi Tipi	1.22	0.26	0.63	0.28-1.41
Metastazektomi/Lokal Tedavi Varlığı	4.79	0.029	0.35	0.14-0.89
<b>GSK</b>				
Yaş (<60 vs. ≥60)	4.9	0.023	0.59	0.37-0.99
Tümör Lokalizasyonu (sağ vs. sol)	3.0	0.043	0.66	0.41-1.05
Primere Cerrahi Varlığı	1.5	0.21	0.73	0.45-1.19
RAS Mutasyon Durumu	6.8	0.009	2.67	1.28-5.56
Hedefe Yönelik Tedavi Tipi	6.9	0.008	2.81	1.30-6.06
Metastazektomi/Lokal Tedavi Varlığı	0.9	0.75	0.92	0.55-1.54

\* HR: ölüm ve nüksü belirlemede relatif risk, CI: güvenlik aralığı, GSK: genel sağkalım, PSK: progresyonsuz sağkalım.

201 hastadan 96'sı RAS mutasyonu olmayan (wild tip) idi. Bu RAS WT hasta grubu ayrı analiz edildiğinde, hastaların ortanca yaşı 58.5 olup (aralık; 28-80), 59'u (%61.5) erkek iken, 37'si (%38.5) kadındı. Tümör lokalizasyonuna göre hastaların 29'u (30.2) sağ kolonda 67'si (%69,8) sol kolonda lokalizeydi. Otuz sekiz (%39.6) hastada primer kanserine yönelik cerrahi tedavi uygulanmış olup, 58'ine (%60.4) primere cerrahi uygulanmamıştı. Çoğu hastada BRAF mutasyonu saptanmamıştı (n=70, %72.9). En sık metastaz bölgesi karaciğerdi (%37,6). Bunu sırasıyla karaciğer ve akciğer metastazı birlikte, multipl metastaz, akciğer, lenf nodları ve yumuşak doku, periton, kemik, over takip ediyordu. Hastaların %39.2'si hedefe yönelik tedavi olarak birinci basamak sistemik kemoterapi ile bevacizumab alırken, geriye kalan 67 hasta (%69.8) anti-EGFR ajanlarla tedavi edilmişlerdi. Hastaların ancak %18.8'ine (n=18) sistemik tedavi sonrası ya da öncesi metastazektomi/lokal tedavi uygulanabilmişti. Tablo 6'de RAS mutasyonu olmayan hastaların klinikopatolojik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 6: RAS mutasyonu olmayan (wild tip) popülasyonunda hastaların klinikopatolojik özellikleri**

Özellik	n (%)
<b>Yaş, yıl</b>	
Aralık	28-80
Ortanca	58.5
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	59 (61.5)
Kadın	37 (38.5)
<b>Tümör Lokalizasyonu tüm</b>	
<b>Sağ</b>	29 (30.2)
<b>Sol</b>	67 (69.8)
<b>Primere cerrahi</b>	
Var	38 (39.6)
Yok	58 (60.4)
<b>BRAF mutasyon durumu</b>	
WT	70 (72.9)
Mutant	6 (6.3)
Bilinmiyor	20 (20.8)
<b>Metastaz bölgesi</b>	
Karaciğer	36 (37.6)
Periton	8 (8.3)
Akciğer	11 (11.5)
Karaciğer ve akciğer	17 (17.8)
Kemik	2 (2.0)
Overler	1 (1.0)
Lenf nodları ve yumuşak doku	9 (9.3)
Multipl bölgede	12 (12.5)
<b>Hedefe yönelik tedavi</b>	
Bevacizumab	29 (30.2)
Anti-EGFR	67 (69.8)
<b>Metastazektomi/Lokal tedavi</b>	
<b>Var</b>	18 (18.8)
<b>Yok</b>	78 (81.3)

RAS mutasyonu olmayan hastalarda PSK için tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 7’de listelenmiştir. PSK için tek değişkenli analizde yaş, primere cerrahi varlığı-yokluğu, tümör lokalizasyonu, metastazektomi-lokal tedavi uygulanmışlığı önemli prognostik faktörler olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Ancak cinsiyet, cerrahinin tipi, BRAF mutasyon durumu, hedefe yönelik ajan tipi ile PSK arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).  $<60$  yaş hasta grubunda ortalama PSK 11.2 ay ve 12-aylık PSK oranı %76.3 olup,  $\geq 60$  yaş hasta grubundan (ortalama PSK 12.6 ay ve 12-aylık PSK oranı %67.6) anlamlı olarak daha iyiydi ( $p=0.034$ , Tablo 7). Primere cerrahi yapılan



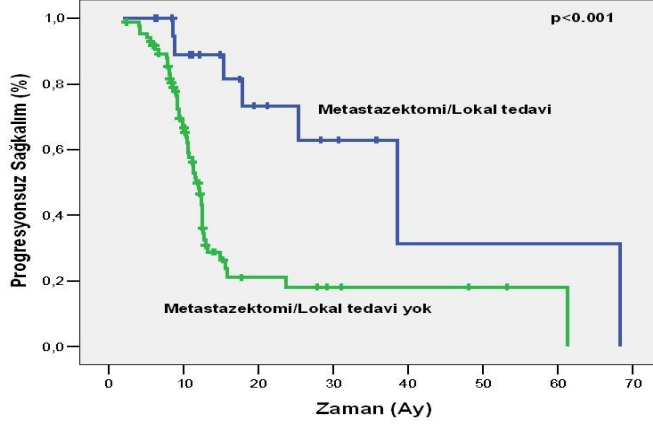
RAS WT hastalarda ortalama PSK süresi 41.5 ay iken primere cerrahi uygulanamayan hastalarda ise ortalama PSK süresi 10.6 ay idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0.008$ , Tablo 7). Benzer şekilde metastazektomi/lokal tedavi uygulanan hastalarda da ortalama PSK süresi uygulanamayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla 55 ay aya karşın 12 ay  $p=0,037$ , Tablo 7) (Şekil 3).

**Tablo 7: RAS mutasyonu olmayan hastalarda PSK için tek değişkenli analiz sonuçları**

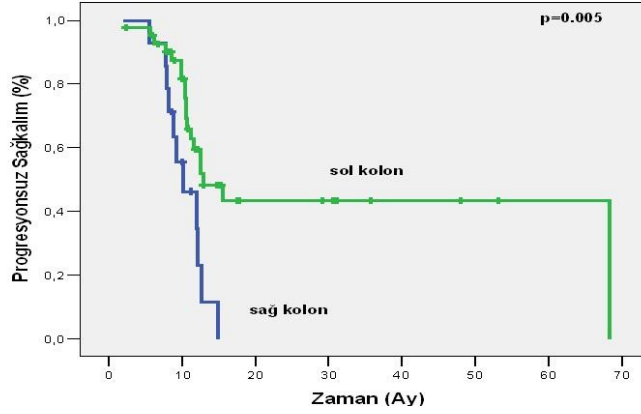
Değişken	Ortalama PSK (ay)	12-aylık PSK oranı (%)	95% CI	P
<b>Yaş</b>				<b>0.034</b>
<60	11.2	76.3	9.5-12.8	
≥60	12.6	67.6	NA	
<b>Cinsiyet</b>				0.46
Erkek	12.5	50.3	10.6-14.4	
Kadın	12.6	65.5	11.6-13.7	
<b>Primere cerrahi</b>				<b>0.008</b>
Var	41.5	76.1	9.5-11.7	
Yok	10.6	41.0	NA	
<b>Cerrahi Tipi</b>				0.87
Küratif	NR	NA	NA	
Palyatif	15.6	67.5	12.0-19.1	
<b>Tümör lokalizasyonu</b>				<b>0.005</b>
Sağ	10.1	46.3	6.2-13.9	
Sol	12.9	87.4	8.4-17.3	
<b>BRAF Mutasyon Durumu</b>				0.99
Wild Tip	12.5	57.1	10.0-15.0	
Mutant	NR	NA	NA	
Bilinmiyor	11.6	39.1	9.1-14.1	
<b>Hedefe Yönelik Ajan Tipi</b>				0.32
Bevacizumab	10.6	41.4	8.4-12.7	
Anti-EGFR	12.6	78.7	11.4-13.9	
<b>Metastazektomi/Lokal Tedavi</b>				<b>0.037</b>
Var	55.0	NA	NA	
Yok	12.0	50.7	10.1-14.0	

\*PSK, progresyonsuz sağkalım; CI, güvenlik aralığı; NA, uygun değil; NR, ulaşılamadı; EGFR, Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Tüm hasta popülasyonunda olduğu gibi, RAS mutasyonu olmayan wild-type hasta grubunda da tümör lokalizasyonuna göre sağ kolona yerleşik tümörü olan hastalarda sol kolona yerleşik olanlara göre ortalama PSK süresi anlamlı olarak daha kısaydı (10.1 aya karşılık 12.9 ay,  $p=0,005$  Tablo 7) (Şekil 4).



**Şekil 3: Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tüm RAS popülasyonunda metastazektomi/lokal tedavi varlığına göre progresyonsuz sağkalım**



**Şekil 4: RAS wild-tip hastalarda tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım**

RAS wild-tip hastalarda GSK için tek değişkenli analiz yapıldığında, cinsiyet, cerrahinin tipi, primere cerrahi varlığı-yokluğu, BRAF mutasyon durumu, metastazektomi-lokal tedavi uygulanmışlığı arasında anlamlı ilişki saptanmazken ( $p > 0.05$ ); yaş, tümör lokalizasyonu, BRAF mutasyon durumu, hedefe yönelik ajan tipi ile arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.05$ ). GSK,  $< 60$  yaş hastalarda  $\geq 60$  yaş olanlara göre anlamlı olarak daha kısaydı (sırasıyla, ortalama GSK 25.6 ay ve 12 aylık GSK oranı %89.8'a karşılık 50.7 ay ve 12 aylık GSK oranı %97.4,  $p = 0.006$ , Tablo 8) BRAF mutasyonu olmayan hastalarda ortalama GSK süresi 40.2 ay bulunurken, BRAF mutant hastalarda ortalama GSK 18.8 ay olarak saptandı. Aradaki fark

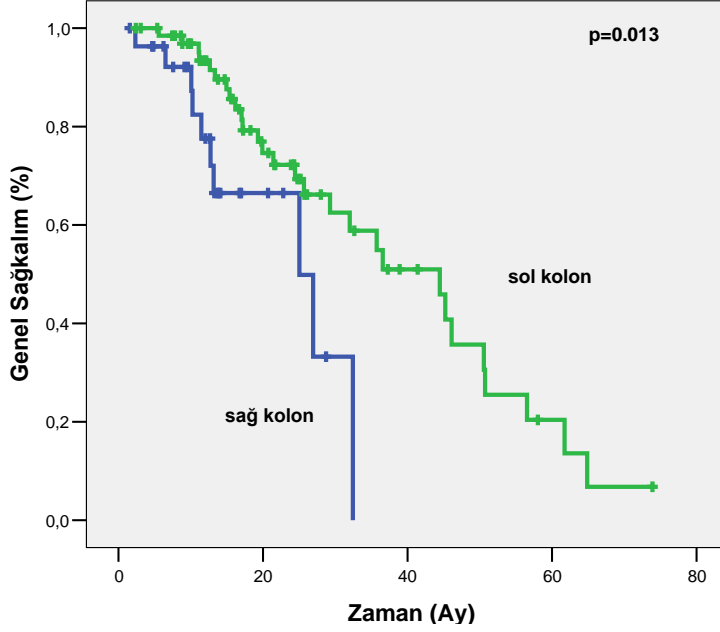
istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.008). Diğer taraftan, hedefe yönelik ajan olarak Bevacizumab alan, RAS WT hastaların ortanca GSK süresi 50.7 ay iken, hedefe yönelik ajan olarak anti-EGFR ile tedavi edilen hastalarda ortanca GSK süresi 26.9 ay idi, böylece hedefe yönelik ajan tipi olarak bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda GSK süresi belirgin olarak daha iyiydi (p=0,001, Tablo 8). RAS mutasyonu olmayan hastalarda GSK tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 8’de listelenmiştir.

**Tablo 8: RAS mutasyonu olmayan hastalarda GSK için tek değişkenli analiz sonuçları**

Değişken	Ortanca GSK (ay)	12-aylık GSK oranı (%)	95% CI	P
<b>Yaş</b>				<b>0.006</b>
<60	25.6	89.8	23.5-27.7	
≥60	50.7	97.4	28.5-72.8	
<b>Cinsiyet</b>				0.57
Erkek	32.4	87.5	12.5-52.3	
Kadın	35.7	84.9	27.3-44.0	
<b>Primere cerrahi</b>				0.10
Var	36.5	94.6	21.9-51.1	
Yok	32.0	84.4	21.0-42.9	
<b>Cerrahi Tipi</b>				0.64
Küratif	56.5	NA	19.8-93.2	
Palyatif	36.5	91.6	30.6-42.5	
<b>Tümör lokalizasyonu</b>				<b>0.013</b>
Sağ	25.0	77.6	11.7-38.3	
Sol	44.4	96.8	31.2-57.6	
<b>BRAF Mutasyon Durumu</b>				<b>0.008</b>
Wild Tip	40.2	79.6	29.8-55.1	
Mutant	18.8	NA	12.7-25.6	
Bilinmiyor	NR	NA	9.1-14.1	
<b>Hedefe Yönelik Ajan Tipi</b>				<b>0.001</b>
Bevacizumab	50.7	95.2	32.2-69.2	
Anti-EGFR	26.9	84.5	21.2-32.6	
<b>Metastazektomi/Lokal Tedavi</b>				0.61
Var	44.4	100	17.9-70.9	
Yok	32.4	86.3	21.4-43.4	

\*GSK, genel sağkalım; CI, güvenlik aralığı; NA, uygun değil; NR, ulaşılamadı; EGFR, Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Tümör lokalizasyonu açısından GSK analizi yapıldığında, RAS WT ve sol kolana lokalize tümörlü hastalarda, GSK süresi ve 12-aylık GSK oranı sağ kolana yerleşik tümörlü hastalara kıyasla anlamlı olarak daha iyiydi (sırasıyla, 44.4 ay ve %96.8'e karşın %77.6 p=0,008 Tablo 8) (Şekil 5).



**Şekil 5: Tümör lokalizasyonuna göre wild-tip RAS metastatik kolorektal hasta grubunda genel sağkalım**

RAS WT hasta grubunda tek değişkenli analizde bulunan faktörlerin sağkalımlar için bağımsız prognostik faktör olup olmadıklarının daha ileri analizi için çok değişkenli analiz yapıldı. Yapılan analizde, PSK için, yaş (HR=0.41 p=0.045), primere cerrahi varlığı (HR=0.41 p=0.037) ve tümör lokalizasyonu (HR=0.38p=0.021), GSK için ise, yaş (HR=0.39 p=0.038), BRAF mutasyon varlığı (HR=0.59 p=0.019) ve hedefe yönelik tedavinin tipi (HR=3.16 p=0.025) bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9. RAS mutasyonu olmayan (wild tip) hastalarda GSK ve PSK için çok değişkenli analiz sonuçları**

<b>Faktör</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
<b>PSK</b>				
Yaş (<60 vs. ≥60)	3.8	0.045	0.41	0.16-1.0
Tümör Lokalizasyonu (sağ vs. sol)	5.3	0.021	0.38	0.16-0.86
Primere Cerrahi Varlığı	4.3	0.037	0.41	0.17-0.94
Hedefe Yönelik Tedavi Tipi	3.6	0.35	0.41	0.16-1.02
Metastazektomi/Lokal Tedavi Varlığı	1.1	0.30	0.45	0.10-2.04
<b>GSK</b>				
Yaş (<60 vs. ≥60)	4.3	0.038	0.39	0.16-0.95
Tümör Lokalizasyonu (sağ vs. sol)	1.4	0.23	0.60	0.26-1.39
BRAF Mutasyon Durumu	5.4	0.019	0.59	0.38-0.92
Hedefe Yönelik Tedavi Tipi	5.0	0.025	3.16	1.15-8.65
Metastazektomi/Lokal Tedavi Varlığı	0.8	0.99	0.99	0.43-2.27

\* HR: ölüm ve nüksü belirlemede relatif risk, CI: güvenlik aralığı, GSK: genel sağkalım, PSK: progresyonsuz sağkalım.

## 5-TARTIŞMA

KRK'ler dünya genelinde en sık tanı alan kanser türünden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda sağ yerleşimli kanserler ile sol yerleşimli kanserler arasında epidemiyolojik, klinik, histopatolojik ve embriyolojik farklılıkların olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (13,14,15).

Sağ yerleşimli kolon kanserlerinin sıklığının artması dikkat çekici olmasına karşın sol yerleşimli kolon kanserleri halen daha sık görülmektedir. Genel olarak sol yerleşimli kanserlerin (%51) sağ yerleşimli kanserlerden (%46) daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (16). Benzer olarak 2000-2012 yılları arasında Asya popülasyonunda yürütülen bir çalışmada sol yerleşimli kanserler (%61,3) sağ yerleşimli kanserlere (%38,7) göre daha sık saptanmıştır (141). 23,487 hastanın bulunduğu ve Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmasında yine aynı şekilde sol yerleşimli tümörlerin sağ taraflı tümörlere göre daha sık tanı aldığı bildirilmiştir (142). Çalışmamızda da hastaların 61'inin (% 30.3) sağ kolona lokalize olduğu, 140'ının (%69.7) ise sol kolonda lokalize olduğu tespit edilmiştir. Böylece, bulgularımız literatürler uyumlu idi (16,141,142).

Diğer taraftan sağ yerleşimli tümörler genellikle anemi, obstrüksiyon ve perforasyon gibi semptomlar ile prezente olmaktadır. Yine aynı şekilde sağ ve sol yerleşimli kanserlerin histopatolojik olarak farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Benedix ve arkadaşları tarafından cerrahi rezeksiyon sonrasında histopatolojik incelemenin yapıldığı 29,568 hastanın bulunduğu bir çalışmada tümörlerin ayrıntılı lokalizasyonuna göre histopatolojik, demografik, tümör evresi gibi özellikleri araştırılmıştır. Histolojiye göre, ilioçekal valve den uzaklaştıkça non-müsinöz adenokanser sıklığının arttığı, buna karşın müsinöz adenokarsinomların ilioçekal valv çevresinde sık gözlemlendiği ortaya konmuştur (en sık çekumda). Yine aynı şekilde kötü diferansiyasyon gösteren tümörlerin de ilioçekal valve yakın tümörler olduğu tespit edilmiştir (143). Çalışmaların çoğu incelendiğinde ise, genel olarak sağ kolon yerleşimli tümörlü hastaların sol kolon yerleşimli olanlara göre daha ileri yaşta oldukları ve kadın cinsiyete sahip oldukları, ileri T ve N evresine sahip, daha büyük ve kötü diferansiyasyon özelliklerine sahip tümöre sahip oldukları gösterilmiştir (17,22,144,145). Bizim çalışmamızda ise, cinsiyet ve yaş ile kolon lokalizasyonu

arasında ilişki saptanmadı. Bu durum muhtemelen hasta sayısının göreceli olarak az olması ile ilişkili olabilir.

Kadınlarda sağ yerleşimli tümörlere eğilim olmasının hormonal farklılıklardan kaynaklanabileceği farklı çalışmalarda bahsedilmiştir. Yapılan bir çalışmada östrojenin anti inflamatuar etkisinden dolayı KKK gelişimine karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (146). Östrojen reseptör ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada ise sağ yerleşimli tümörlerde östrojen ekspresyonunun sol yerleşimli tümörlere göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (147). Bu bilgileri destek olarak farklı bir çalışmada da yaşlı kadınlarda sağ yerleşimli dMMR kolon tümörlerinin görülme sıklığındaki artışın ileri yaşta östrojen seviyelerinin azalması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (148).

Evre ve tümör lokalizasyonu incelendiğinde de evre 3 kanserli hastalarda en sık çekum ve en nadir sigmoid kolon yerleşimi görülmüştür (143). Bununla birlikte senkron uzak metastaz bulunan hastalarda tümör yerleşimi en sık çekum ve ikinci olarak da splenik fleksura da gözlenmiştir. Buna karşın en nadir mestaz yapan kanserler inen kolon ve çıkan kolon olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kolon bölgelerine göre metastaz bölgeleri incelenmiş tümör yerleşiminden bağımsız olarak farklı kolon kısımlarının farklı yayılım paterni gösterdiği belirtilmiştir. Çıkan ve inen kolon kanserlerinde senkron karaciğer metastazı daha az sıklıkla gözlenmiştir. Akciğere metastatik yayılım ise en sık çekum ve sigmoid lokalizasyonlu kolon kanserlerinde bulunmuştur. Peritoneal karsinomatoz ise en sık çekal tümörlerde gözlendiği gösterilmiştir (143). Çalışmamızda ise, gerek tüm RAS grubunda gerekse RAS WT grupta tümör lokalizasyonu ile metastaz bölgeleri arasında bir ilişki gösterilemedi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sağ ve sol kolon yerleşimli tümörlerin farklı moleküler ve genetik özelliklere sahip olduğu ve bunun tedavi planlanmasında rolü olabileceği araştırılmıştır (15,132,149). Bu çalışmalarda sol kolon yerleşimli tümörlerin daha çok RAS WT ve BRAF WT olduğu, sağ kolon yerleşimli olanlarda ise daha çok RAS VE BRAF mutasyonu saptandığı gösterilmiştir (12,25,150). Çalışmamızda ise, tüm polüplasyonda moleküler genetik farklılıklar incelendiğinde; hastaların %52.2'sinin RAS mutant olduğu, buna karşın yalnızca 12 hastada (%5.9)

BRAF-mutant hasta olduğu saptandı. RAS mutasyon varlığı literatüre göre biraz daha yüksek olmakla beraber sağ ve sol kolon yerleşimine göre farklılık gözlenmemiştir. Diğer taraftan 12 BRAF mutant hastanın 11'inin sağ kolon lokalizasyonlu hastalarda olduğu saptandı. Bu durum literatürle uyumlu ve sol kolon yerleşimli olanlara göre istatistiki olarak anlamlı olarak daha yüksekti (133,151). Ayrıca, RAS-wild tip hastaların 29'u (30.2) sağ kolonda lokalize, 67'si (%69,8) sol kolonda lokalizeydi. Bununla birlikte RAS-wild tip hastaların 6'sı BRAF-mutant olarak tespit edilmişti.

KRK'de temel olarak 3 ana genetik instabilite gözlenmektedir; KRAS mutasyonu sonrasında oluşan kromozomal instabilite (chromosomal instability: CIN), eksik DNA mismatch repair (MMR) sonucu mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve CpG island methylator phenotype (CIMP) epigenetik instabilite olarak sıralanabilir. Bu mutasyonel durumlar sol kolon yerleşimli tümörler ve rektal kanserlerde benzer bulunmuşken sağ yerleşimli kanserlerde farklı gözlenmiştir. Bunun sebebinin embriyolojik olarak sağ yerleşimli kolon kanserlerinin midgut (orta bağırsak) ve sol yerleşimli kolon kanserlerinin ise hindgut (arka bağırsak) orijinli olması olduğu düşünülmektedir.(18)

CIN bir dizi kromozomun anormal bir yapı oluşturması ile meydana gelir. Bu da genetik değişikliklere, heterozigositinin kaybına ve sonrasında onkogen aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonuna sebep olur. CIN kolon kanseri için en önemli karsinogenez mekanizması olarak bilinmektedir. CIN yolağının sol yerleşimli kanserlerin %75'inde ve sağ yerleşimli kanserlerin %30'unda rol oynadığı düşünülmektedir (132).

MSI, DNA mismatch genlerinin promotor skanslarının hipermetilasyonu sonucunda somatik inaktivasyonu nedeniyle meydana gelmektedir. Bu da DNA onarımında eksiklik ve anormal gen birikimi ile sonuçlanmaktadır. Karsinogenez mekanizmasının en önemli ikinci nedeni olduğu düşünülmektedir. MSI sporadik KRK hastaların %12-20 sinde bulunmaktadır. Evre 2-3 KRK hastalarının bulunduğu bir çalışmada MSI kanserlerin daha çok sağ yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir (%90 a karşı %19.1) (43). Evre 3 kolon kanserli hastaların bulunduğu başka bir



çalışmada ise MSI tümörler sağ yerleşimli kanserlerde daha sık gözlenmiştir (%21 e karşı %2.8) (126).

CpG island promoter gendeki sitozin hipermetilasyonu sonucu oluşan CIMP'in de, karsinogenezde etkili olduğu bilinmektedir. CIMP kolon kanserlerinin %16.7-27.8 inde bulunmaktadır. CIMP sağ yerleşimli tümörlerde daha sık gözlenmiş, BRAF mutant ve MSI tümörler ile ilişkili olarak bulunmuştur (152,153). Natsume ve arkadaşları tarafından Japon hasta grubunda sağ ve sol yerleşimli tümörlerde klinikopatolojik ve moleküler farklılıkların araştırıldığı bir çalışmada, BRAF mutant, KRAS mutant, MSI ve CIMP+ tip sağ yerleşimli tümörlerde anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir. Buna karşın 18qLOH (18q loss of heterozygosity) sol yerleşimli tümörlerde sık görülmüştür. Yine sağ yerleşimli tümörlerdeki MSI ve BRAF mutant tip sıklığı batılı ülkelere göre daha düşük gözlenmiştir ve bunun etnik farklılık, genetik predispozisyonunun sebebiyle olabileceği ileri sürülmüştür (25).

BRAF, RAS-RAF-MAPK yolağının diğer bir komponentini oluşturmakla birlikte KRK'deki insidansı %4-8 olarak karşımıza çıkmaktadır (154,155). BRAF mutasyonu bulunan kanserlerin %95'i sağ yerleşimli iken BRAF wild tip kanserlerin sadece %48'i sağ yerleşimlidir. Bununla birlikte, BRAF mutasyon insidansı sağ yerleşimli kanserlerde %18.4-22.4 iken sol yerleşimli ve rektal kanserlerde %1.3-7.8 olarak bulunmuştur (150).

Yapılan birçok çalışmada BRAF mutasyonunun sağ yerleşimli kanser ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yamauchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör lokasyonu çıkan kolondan rektuma doğru yer değiştirdiğinde BRAF mutasyonunun insidansında anlamlı lineer bir düşüş olduğu gözlenmiştir (%40 dan %2.3) (156).

RAS-RAF-MAPK sinyal yolağı kanser tedavisinde oldukça önem taşımaktadır. RAS (NRAS/KRAS) EGFR için anahtar görevi görmekte olup, KRK'lerde mutasyonel olarak aktive olabilmekte ve/veya aşırı ekprese olabilmektedir. KRAS mutasyonu bulunan kolon kanserli hastalar anti-EGFR monoklonal antikor tedavisinden daha çok fayda görebilmektedir. Sporadik KRK'lerde KRAS insidansı %23.5-42.5 olarak gösterilmiştir (133,151). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda sağ yerleşimli tümörlerde KRAS mutasyonun anlamlı olarak daha sık gözlendiği belirtilmiştir (12,157).

Salem ve arkadaşları tarafından 2413 KRK'li hastanın moleküler analizinin yapıldığı bir çalışmada, BRAF mutasyonunun anlamlı olarak sıklıkla sağda görüldüğü, sağ veya sol yerleşimli olsun mutasyon tipinin V600E mutasyonu olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte yaş, cinsiyet ve primer/metastik tümör gibi değişkenler göz önünde bulundurulduğunda dMMR sağ yerleşimli tümörlerde anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ve en az rektal kanserlerde tespit edilmiştir. Bunun yanında HER2/Neu amplifikasyonu ve overekspresyonu rektal ve sol kolon tümörlerinde sağa göre daha sık gözlenmiştir (158).

Sağ ve sol kolon yerleşimli kanserlerin prognoz ve sağ kalım ile ilişkisini birçok çalışma araştırmıştır. Genel olarak sol yerleşimli kanserler daha iyi prognoz ve daha uzun sağ kalım ile ilişkili bulunmuş olup, evrelere göre bu ilişkinin değişebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiş olup, bunun çalışmalarda uygulanan analiz parametrelerinden ve hasta heterojenitesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (15,22,169,170). Çalışmamızda da, RAS mutasyonundan bağımsız yapılan analizler sonucunda sağ kolon lokalizasyonlu tümörlerde ortalama PSK süresi 12-aylık PSK oranını, sol kolon yerleşimli olanlara göre anlamlı olarak daha kötüydü. Benzer olarak GSK incelendiğinde de tümör lokalizasyonu sağ kolonda olanların ortalama GSK süresi ve 12-aylık GSK oranı sol kolon tümör lokalizasyonu olanlara kıyasla daha kısaydı. Bu veriler göz önüne alındığında metastatik evre KRK'li hastalarda sağ kolon tümör yerleşimi daha kısa PSK ve GSK ile ilişkili bulunmuş olup mevcut literatür ile uyumlu gözükmektedir (23,24,27,161,162)

Robert ve arkadaşlarının 77978 kolorektal kanserli hastada yaptıkları araştırmada da sağ yerleşimli tümörlerin sol yerleşimli tümörlere göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (163). Altmış altı çalışmanın bulunduğu yakın zamanda yapılan metanalizde evreden bağımsız olarak sol yerleşimli tümörlerin anlamlı olarak daha az mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (HR : 0.82, 95% CI: 0.79\_0.84, P < 0.001)(11). Son yapılan faz II ve III çalışmaları içeren diğer meta-analizlerde de tümör lokalizasyonunun metastatik KRK'de PSK ve GSK için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu kanıtlamıştır (24,27,149)

Bununla birlikte bazı çalışmalarda sağ ve sol kolon yerleşimli kanserler evreye göre analiz edildiğinde farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Non-metastatik sağ ve sol kolon yerleşimli KKK'lerin 5-yıllık sağ kalımını araştıran bir çalışmada sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte evre 2 ve sağ kolon yerleşimli kanserlerin sağ kalımı sola göre daha iyi bulunmuştur (36).

SEER verileri ile gerçekleştirilen bir çalışmada sağ kolon yerleşimli evre 3 veya 4 kolon kanserli hastaların ortalama GSK'nın, sol kolon yerleşimli evre 3 veya 4 hastalardan daha kötü olduğu gösterilmiştir (106). Aoyama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kolon kanseri olan ve küratif rezeksiyon uygulanan hastaların bulunduğu üç tane faz 3 randomize çalışma analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda GSK sağ kolon lokalizasyonlu tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte PSK açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (164).

Yine farklı yapılan bir çalışmada , tümör yerleşim yerinin progresyonsuz sağ kalım için bir prognostik faktör olmadığı fakat prediktif bir değere sahip olduğunu belirtmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise sadece de novo metastatik hastalar dahil edilmiş ve bu durum tedavi sonuçları ile kolon lokalizasyonu arasındaki ilişki açısından çalışmamızın daha homojen ve bulgularımızın tutarlı olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda da litertürle uyumlu şekilde primer tümör lokalizasyonunun, RAS mutasyon durumundan bağımsız olarak, tüm hasta popülasyonunda PSK ve GSK için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (24,27,149).

Metastatik KKK'li RAS WT hastalarda kemoterapiye bevacizumab ya da cetuximab eklenmesinin etkinliğini analiz eden faz-III CALGB/SWOG 80405 çalışmasının retrospektif tümör lokalizasyon analizleri de primeri sağ kolon olan metastatik kolon kanserli hastalardaki ortalama GSK'ın sol kolon yerleşimli hastalardan daha kısa olduğunu ortaya koymuştur. (165,166).

Tümör lokalizasyonunun prognostik öneminin gösterilmesinden sonra sağ ve sol yerleşimli kanserlerdeki moleküler ve genetik farklılıkların prognoz ve sağ kalım yanında tedaviyi predikte edebileceği araştırılmaya başlanmıştır. Sol kolon yerleşimli tümörlerde EGRF amplifikasyonu sık görülmektedir ve bu nedenle anti-EGFR

tedaviler ön planda iken, sağ yerleşimli tümörlerde BRAF mutasyonu hakimdir ve anti-BRAF tedaviler ön planda hedef olarak alınmaktadır (18,26). Yine aynı şekilde 198 KRAS wild tip mutasyon ile birlikteki metastatik KRK'in araştırıldığı bir çalışmada, sağ yerleşimli tümörlerin yüksek CIMP ve BRAF mutasyonu ile birlikte olduğu, bunun da kötü sağ kalım ve anti-EGFR cevabına neden olduğu gösterilmiştir (167). Eklöf ve arkadaşlarının yaptığı bir metanalizde de benzer sonuçlar ortaya konmuş olup, BRAF mutasyonun genel olarak sağ yerleşimli tümörlerde gözleendiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(9).

Çalışmamızda tüm popülasyonda GSK için tek değişkenli analiz yapıldığında RAS mutant ve RAS wild tip hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (RAS-Mutant: 28.5 ay'a karşın RAS-wild tip 32.4 ay (p =0.14)). Bununla birlikte sağ yerleşimli ve sol yerleşimli kanserler için analiz yapıldığında RAS-wild tip sağ yerleşimli kanserlerin ortanca PSK süresi 10.1 ay ve 12-aylık PSK oranı %46.3 iken, sol olanların ortanca PSK süresi 12.9 ay ve PSK oranı %87.4 olarak tespit edilmişti. Böylece, sağ kolona lokalize tümörlü hastalarda PSK, sol kolona lokalize tümörlü olanlardan anlamlı olarak daha kötüydü (p=0,005). Benzer şekilde, GSK da sol kolon lokalizasyonlu tümörlerde sağda lokalize olanlara göre anlamlı olarak daha iyiydi (p=0.008). Bulgularımız literatürle uyumlu idi(68).Daha sonra yapılan çok değişkenli analizlerde gerek tüm popülasyonda gerekse yalnız RAS-wild tip grupta PSK için primer tümör lokalizasyonu bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. GSK için ise sadece tüm popülasyon için saptanırken sadece RAS-wild tip grupta tümör lokalizasyonu prognostik indikatör olarak bulunmadı. Bunun nedeni RAS-wild-tip ve sağ kolona lokalize tümörlü hasta oranının göreceli olarak az olması olabilir.

BRAF mutasyon durumu incelendiğinde ise tüm popülasyonda PSK için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda BRAF mutasyonel durumu ile PSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ANCAK, RAS-Wild tip hastalarda yapılan analizde ise BRAF wild tip hastalarda ortanca GSK süresi 40.2 ay iken BRAF mutant hastalarda ortanca GSK 18.8 ay olarak bulunmuştur. Bu bulgu çok değişkenli analizle de doğrulanmıştır. BRAF mutasyonu bilinmeyen hasta oranı fazla olmasına rağmen çalışmamızdaki bulunan sonuçların literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Böylelikle bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir (168).

Sağ ve sol kolon yerleşimli kanserler ve uygulanan tedavi seçeneklerinin (moleküler ajanlar, kemoterapi, palyatif veya kuratif rezeksiyon gibi) sağ kalım ve prognoz üzerine etkileri son yıllarda önemli bir çalışma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle metastatik KRK'de yapılan geniş popülasyonlu çalışmalar sağ ve sol kolon yerleşimli kanserlerin farklı biyolojik davranış modelleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır (23,39,104)

Metastatik KRK hastalarında anti-EGFR tedavisi ile ilgili verilerin çoğu bir monoklonal antikor olan cetuximab ile yapılmıştır. Yapılan çalışmalar cetuximab ile kemoterapi kombinasyon tedavisinin RAS wild tip tümörlerde sağ kalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Metastik KRK'de kemoterapi ve cetuximab kombinasyonunun etkinliğini araştıran bir çalışmada tümör lokalizasyonuna göre analiz yapıldığında, sağ kolona yerleşimli olanlarla karşılaştırıldığında sol yerleşimli kanserlerde ortanca PSK 7.7 aya karşın 5.2 ay (HR = 0.67,  $P = 0.02$ ) ve ortanca GSK 23.6 aya karşın 14.8 ay (HR = 0.63,  $P = 0.016$ ) olarak tespit edilmiştir. KRAS mutasyon durumu incelendiğinde ise KRAS mutant tümörlerde PSK ve GSK açısından anlamlı bir fark tespit edilemez iken KRAS wild tip tümörlerde PSK (HR = 0.54,  $P = 0.007$ ) ve GSK (HR = 0.42,  $P < 0.001$ ) üzerine tümör lokalizasyonunun etkisinin olduğu tespit edilmiştir (26). Benzer olarak Brule ve arkadaşları KRAS wild tip metastatik KRK'li hastalarda yaptıkları çalışmada cetuximab kemoterapi kombinasyonu alan ve sol yerleşimli kanserli hastalarda PSK daha uzun bulunmuştur (11). Yine aynı şekilde sol yerleşimli RAS ve BRAF wild tip hastalarda anti-EGFR tedavisinin daha faydalı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14,27,149).

Metastatik KRK'li hastalarda 1.basamak tedavide anti-VEGF ve anti-EGFR ajan ile kemoterapi kombinasyonun kafa kafaya karşılaştıran iki faz III(169,170,171) ve bir faz-II(172) çalışma vardır. Bunlardan yapılan FIRE-3 faz-III çalışması (27,104,149,172) ile daha önce yapılan kemoterapi-cetuxmab kombinasyonunun etkinliğini analiz eden CRYSTAL çalışmalarının (27,104,149) RAS wild tip hasta popülasyonundaki retrospektif ortak analizleri cetuximab kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen sol kolon yerleşimli metastik KRK'li hastaların sağ yerleşimli olanlara göre daha uzun sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (104). Mevcut rehberlerde RAS wild tip metastatik ve sol kolona lokalize KRK birinci basamak

tedavisinde hedefe yönelik tedavi olarak anti-EGFR ajanları önermektedir (NCCN klavuzu) (2).

Anti-VEGF tedavi kemoterapiye eklendiğinde de ileri evre KRK'de sağ kalım süresini uzatmaktadır. Boisen ve arkadaşlarının ilk basamak tedavi olarak CapeOX+/- Bevacizumab tedavisinin metastatik KRK'de etkinliğini inceledikleri çalışmalarında; CapeOX + bevacizumab tedavisi alan ve primer tümörü sigmoid ve rektal bölgede olan hastalardaki sağ kalım çekumdan inen kolona kadar olan her bölgeki tümörü olan hastalardan daha iyi bulunmuştur. Sırasıyla ortanca PSK 9.3 aya karşın 7.2 ay, HR = 0.68 ve GSK 23.5 aya karşın 13.0 ay, HR = 0.47 olarak sol kolona yerleşimli tümörler lehine daha iyi bulunmuştur. Çok değişkenli analizler ile de bu fayda kemoterapi-bevacizumab alan hastalar lehine doğrulanmıştır (174).

Ahmed ve arkadaşlarının metastatik KRK'li hastalarda primer tümör lokasyonunun sağ kalım ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada 1947 hasta incelenmiştir. Hastaların %39 u sağ kolon yerleşimli ve %61'i sol kolon yerleşimli olarak bulunmuştur. Sol yerleşimli tümörlerde ortanca GSK 20.5 ay iken sağ kolon yerleşimli tümörlerde 14 ay (P<.001) olarak tespit edilmiştir. Bevacizumab temelli kemoterapi sol yerleşimli tümörlerde sağ yerleşimli tümörlere göre daha etkili bulunmuştur.(161)

Farklı hasta sayıları içeren, farklı sonlanım noktaları ve farklı dizayna sahip iki faz III çalışmadan birinde bevacizumab-kemoterapi kombinasyonu ile cetuximab-kemoterapi kombinasyonunu (CALGB SWOG 80405), diğerinde ise, FOLFIRI-cetuximab ile FOLFIRI-bevacizumab kombinasyonları (FIRE-3) kafa kafaya karşılaştırılmıştır (104). En fazla hasta içeren ve primer sonlanım noktası GSK olan CALGB 80405 çalışmasında PSK ve GSK açısından RAS-wild tip hastalarda iki tedavi kolu açısından fark saptanmamıştır. Diğer taraftan primer sonlanım noktası genel yanıt oranı olan FIRE-3 çalışmasında ise FOLFIRI-cetuximab tedavisi primer sonlanım noktasını karşılamamasına rağmen GSK açısından üstünlük göstermiştir. Bu farklılık net olarak yorumlanamamıştır(104). Son birebir karşılaştırmalı çalışma ise, bir faz-II çalışma olan PEAK çalışmasıdır. Bu çalışmada da bir antiEGFR ajan olan panitumabın FOLFOX ile kombinasyonu bevacizumab-FOLFOX kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. RAS wild tip grupta panitumumab lehine GSK daha iyi bulunmuştur (172).

Çalışmamızda ise, hedefe yönelik tedaviler ile PSK ve GSK arasındaki ilişki literatür den farklı bulunmuştur. Hedefe yönelik ajan olarak bevacizumab olan RAS wild tip hastaların ortanca GSK süresi 50.7 ay iken, hedefe yönelik ajan olarak anti-EGFR ile tedavi edilen hastalarda ortanca GSK süresi 26.9 ay olarak saptandı. Böylece bevacizumab-kemoterapi alan hastalarda GSK anlamlı olarak daha iyiydi. Ancak, her iki grupta da yanıt oranları ve PSK süreleri benzerdi. Literatüre göre olan bu farklılık uygulanan lokal ablatif tedavi ve metastazektomilere ve ikinci seri tedavi etkilerine bağlı olabilir.

Bu üç önemli çalışmada daha sonrasında primer tümör lokalizasyonuna göre retrospektif analizleri yapılmış ve her birinde de sol kolon yerleşimli tümörlerde anti-EGFR-kemoterapi kombinasyonu anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur. Bunun aksine sağ kolon yerleşimli tümörlerde ise birinci basamak tedavide anti-EGFR daha olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Bevacizumab-kemoterapi ise sol kolonda biraz daha az etkili görünse de her iki kolona yerleşimli tümörlerde de etkili görünmekte, hatta sağ kolona lokalize tümörlerde anlamlı olarak anti-EGFR ajanlara göre daha etkin olarak bulunmuştur (149).

Yakın zamanda, FIRE-3, SWOG 80405 ve PEAK çalışmalarının meta-analizi yapılmış ve metastatik KKK hastalarından RAS wild tip ve sol kolon yerleşimli olanların anti-EGFR tedavisinden anlamlı olarak daha çok fayda gördüğü ( $p < 0.001$ ) ve buna karşın sağ kolona lokalize tümörlü hastaların anti-VEGF tedavisinden daha fazla fayda gördüğü ( $p > 0.05$ ) gösterilmiştir (27). Bizim çalışmamızda da primer tümör lokalizasyonu PSK ve GSK için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bulgularımıza göre sol kolon yerleşimli tümörler tedaviden bağımsız olarak sağ kolona lokalize olanlara göre daha iyi sağkalıma sahiptir. Ancak, primer tümör lokalizasyonuna göre gerek tüm popülasyonda gerekse RAS wild tip grupta anti-EGFR ve bevacizumab kemoterapi kombinasyonları açısından farklılık saptanmadı. Bunun muhtemel nedeni görece olarak sağ kolon tümörlü hasta oranının az olması ve heterojen hasta grubu içermesi olabilir.

Sinicrope ve arkadaşları rezeksiyon sonrası FOLFOX adjuvant kemoterapisi uygulanan hastaları inceledikleri bir çalışmada PSK'ın sol yerleşimli kolon kanserinde daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir (HR = 0.82;  $P < 0.001$ ). Ayrıca,

FOLFOX tedavisinin sol yerleşimli kanserlerin tedavisinde daha çok faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (126). Yine farklı bir çalışmada da FOLFOXIRI ve bevacizumab tedavisinin FOLFIRI ve bevacizumab tedavisine göre sağ yerleşimli kanserlerde RAS ve BRAF mutasyon durumdan bağımsız olarak daha faydalı olduğu ileri sürülmüştür (175,176). Diğer taraftan TRIBE çalışmasının alt analizinde tüm moleküler altgruplar göz önüne alındığında sağ yerleşimli olanlarda üçlü kemoterapi ve bevacizumab kombinasyonu ile daha iyi yanıt, PSK ve GSK elde edilebileceğini göstermişlerdir (175).

Zhang ve arkadaşları 194 metastatik KRK hastada yaptıkları çalışmada 125 hastaya palyatif rezeksiyon uygulanmış ve 69 hasta sadece kemoterapi ile tedavi edilmiş. Çalışma sonucunda primer tümör yerleşiminin sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptanmıştır. Bununla birlikte alt grup analizinde sol kolon yerleşimli kanserlerde palyatif kolon rezeksiyonun GSK ı anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir. Ancak, benzer yarar sağ kolon lokalizasyonlu tümörlerde kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte asemptomatik metastatik kolrektal kanserli hastalarda palyatif rezeksiyon ve kemoterapi tedavileri arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (RR 1.034, 95% CI 0.973–1.098, P = 0.285).(28)

Tarantino ve arkadaşları yaptıkları SEER veritabanı analizinde rezeke edilemeyen evre 4 KRK'li hastalarda palyatif rezeksiyon ile daha uzun GSK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Palyatif cerrahi yapılanlarda ölüm riskinin %60 oranında azaldığı gösterilmiştir. (HR 0.40, 95% CI 0.39–0.42; P < 0.001) (177). Çalışmamızda RAS mutasyon durumdan bağımsız olarak yapılan analizde; primer kansere cerrahi uygulanması, metastazektomi-lokal tedavi ile PSK arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0.05). Diğer bir ifadeyle, primere küratif cerrahi varlığında PSK anlamlı olarak uzamaktaydı. Yine aynı şekilde metastazektomi-lokal tedavi uygulanan hastalarda ortanca PSK süresi 88.9 ay iken uygulanmayan hastalarda 49.9 ay olarak tespit edildi (p<0.001). Ancak GSK süreleri her iki grupta benzerdi. RAS-wild tip hastalarda ise farklı olarak primer tümöre yönelik küratif cerrahi uygulanımı ya da metastazektomi-lokal tedavi ile PSK ve GSK arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Bunun muhtemel nedeni RAS wild tip hasta oranının az olması olabilir.



Sağ ve sol yerleşimli KRK'lerin günümüzde klinik, etiyolojik, patolojik, genetik ve embriyolojik olarak farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir. Sağ ve sol kolon arasındaki bu farklılıkların sebebi; biyolojik farklılıklar, kolonik geçiş zamanı, fekal maruziyet süresi, endoskopi limitasyonları, lenfatik ilişkiler gibi sebeplerden kaynaklanabilir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiotasının sebeplerden biri olabileceği düşünülmektedir. Prevotella, Pyramidobacterium, Selenomonas, ve Peptostreptococcus gibi bakteriler sağ yerleşimli tümörlerde daha sık gözlenmektedir. Buna karşın Fusobacterium, Escherichia/Shigella, ve Leptotrichia sol yerleşimli tümörlerde sık olarak görülmektedir (178). Bakteri biyofilmin artmış epitelyal proliferasyon ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (151). İnvaziv bakteriyel biyofilmler sağ yerleşimli tümörlerin %89'unda sol yerleşimli tümörlerin %12 de tespit edilmiştir (133,151). Bu veriler bağırsak mikrobiotasındaki değişikliklerin kanser gelişimde etkili olabileceği fikrini vermektedir (179,180). Diğer bir ifade ile, erken lezyonlar daha çok katlantıların proksimal kısmında ve fleksuranın iç tarafında oluşmaktadır ve endoskopi ile bu lezyonlar kaçırılabilir (181). Bununla beraber, sağ kolon yerleşimli polipler pediküllü olmak yerine düz (flat) olma eğilindedir ki bu da endoskopi esnasında lezyon kaçırılmasına sebep olabilmektedir. Daha geniş bağırsak lümeni nedeniyle sağ yerleşimli tümörler daha geç semptomatik olabilmekte ve bu da daha büyük tümör boyutu ve daha ileri evre ile ilişkili olabilir (182,183).

## 6-SONUÇ

Metastik KRK'de primer tümör lokasyonu günümüzde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör lokasyonunun özellikle genetik, prognoz, tedavi faydalanımı açısından farklı özelliklere sahip olabileceği ortaya konulmuştur. Bu farklılıklar literatür ile genel olarak uyumlu gözükmeyle birlikte farklı çalışmalarda karşıt sonuçların elde edilmesi bu konudaki yapılan çalışmalardaki analiz yöntemleri ve parametreler arasındaki değişkenlikten kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte genetik ve embriyolojik çalışmaların daha fazla yapılması bu konuya açıklık getirebilir. Ayrıca, klinik olarak bakıldığında sağ kolon yerleşimli tümörlerin tanısındaki zorlukların aşılması mevcut anlamlı farklarda düzelmeye sağlayabilir.

## 7-KAYNAKLAR

- 1- Sağlık Bakanlığı, Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı, Türkiye 2010 Kansere İstatistikleri, www.kansere.gov.tr.
- 2- Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, Regenbogen SE, Blanco AM, Bray T, NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Aug;16(8):939-949.
- 3- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66:7.
- 4- Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. Semin Oncol 1999; 26:556.
- 5- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
- 6- Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer 2000; 88:2228.
- 7- Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. Ann Surg 1991; 214:11.
- 8- Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum 2008; 51:503.
- 9- Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Öberg Å, Rutegård J, Palmqvist R. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. Br J Cancer 2013; 108: 2153-2163
- 10- Zhang Y, Ma J, Zhang S, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. Int J Colorectal Dis 2015; 30:1173.

- 11- Brule, S. Y. et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015, 51, 1405–1414.
- 12- Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
- 13- Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113(10): 779–788.
- 14- Missiaglia E, Jacobs B, D’Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, Popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, Roth AD, Klingbiel D, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014; 25: 1995-2001
- 15- Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus rightsided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J.* 2012;59:A4444.)
- 16- Rebecca Siegel, Carol DeSantis, Ahmedin Jemal. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Mar-Apr;64(2):104-17.
- 17- Weiss JM, Pfau PR, O’Connor ES, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results- Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29:4401.
- 18- Tamas K, Walenkamp AME, de Vries EGE, et al. Rectal and colon cancer: not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(8):671–679.
- 19- Hase K, Shatney C, Johnson D, et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:627.
- 20- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.
- 21- 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. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:243.

- 22- Yahagi, M., K. Okabayashi, H. Hasegawa, M. Tsuruta, and Y. Kitagawa. 2016. The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 20:648–655
- 23- Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015; 121:830.
- 24- 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 Oncol* 2016; 3:211.
- 25- Soichiro Natsume, Tatsuro Yamaguchi, Misato Takao, Takeru Iijima, Rika Wakaume, Keiichi Takahashi. Clinicopathological and molecular differences between right-sided and left-sided colorectal cancer in Japanese patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018, 1–11
- 26- von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, et al. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KKR-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1607–1614
- 27- Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2016;70: 87–98.
- 28- Rong-xin Zhang, Wen-juan Ma, Yu-ting Gu, Tian-qi Zhang, Zhi-mei Huang, Zhen-hai Lu, Yang-kui Gu. Primary tumor location as a predictor of the benefit of palliative resection for colorectal cancer with unresectable metastasis. *World Journal of Surgical Oncology* (2017) 15:138colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today* 2014; 44: 1685-1691
- 29- World Health Organisation(WHO) , Globocan 2012 Database.
- 30- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.

- 31- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 32- Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, Etzioni R, McKenna MT, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Andrews KS, Brawley OW, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Siegel RL, Wender RC, Smith RA. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):250-281.
- 33- Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:329.
- 34- Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.
- 35- Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, et al. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg* 2017; 104:1393.
- 36- Van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, et al. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 66:148.
- 37- Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
- 38- Katoh H, Yamashita K, Wang G, et al. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2432.
- 39- Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- 40- Knox RD, Luey N, Sioson L, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:2988.

- 41- Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:49.
- 42- Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:714.
- 43- Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73:70.
- 44- Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg* 2013; 258:775.
- 45- Jass JR, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours. In: WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd, Springer-Verlag, Berlin-New York 1989.
- 46- Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993; 71:4187.
- 47- Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014; 259:861.
- 48- Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007.
- 49- Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, et al. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. 14-EHC046-EF, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2014.
- 50- Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112:1096.

- 51- Panarelli NC, Schreiner AM, Brandt SM, et al. Histologic features and cytologic techniques that aid pathologic stage assessment of colonic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1252.
- 52- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88:1739.
- 53- Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5:242.
- 54- Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511.
- 55- 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. *Ann Surg* 1986; 203:115.
- 56- Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244:602.
- 57- Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:65.
- 58- Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2847.
- 59- Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011; 306:1089.
- 60- Waldman S, Hyslop T, Schulz S, et al. A prospective multicenter study of guanyl cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), as a prognostic marker of occult metastases in



lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:580s.

- 61- Sargent DJ, Shi Q, Gill S, et al. Molecular testing for lymph node metastases as a determinant of colon cancer recurrence: results from a retrospective multicenter study. *Clin Cancer Res* 2014; 20:4361.
- 62- Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30:60.
- 63- Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82:92.
- 64- Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012; 118:628.
- 65- Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D, et al. Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86:782.
- 66- Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997; 132:541.
- 67- Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:226.
- 68- Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer* 2017; 116:1513.
- 69- Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408.

- 70- 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. *Ann Oncol* 2012; 23:2479.
- 71- Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131.
- 72- Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1626.
- 73- Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994; 51:30.
- 74- Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73:2076.
- 75- Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498.
- 76- Hyingstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2814.
- 77- Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33.
- 78- Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72:698.
- 79- Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:593.
- 80- Fisher ER, Sass R, Palekar A, et al. Dukes' classification revisited. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (Protocol R-01). *Cancer* 1989; 64:2354.

- 81- Tarantino I, Hüttner FJ, Warschkow R, et al. Prognostic Relevance of Mucinous Subtype in a Population-based Propensity Score Analysis of 40,083 Rectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1576.
- 82- Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42:162.
- 83- Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology* 1989; 14:613.
- 84- Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, et al. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1944.
- 85- 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. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:51.
- 86- Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:311.
- 87- Oh BY, Park YA, Huh JW, et al. Prognostic Impact of Tumor-Budding Grade in Stages 1-3 Colon Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:204.
- 88- 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. *Br J Cancer* 2005; 92:651.
- 89- Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.

- 90- Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2654.
- 91- Prall F, Dührkop T, Weirich V, et al. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol* 2004; 35:808.
- 92- Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5944.
- 93- Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011; 29:610.
- 94- Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:295.
- 95- Salama P, Phillips M, Grieu F, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:186.
- 96- Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133:48.
- 97- Greenson JK, Huang SC, Herron C, et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:126.
- 98- Ogino S, Nosho K, Irahara N, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res* 2009; 15:6412.
- 99- Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol* 1995; 26:31.

- 100- Noshi K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol* 2010; 222:350.
- 101- Jass JR, Do KA, Simms LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998; 42:673.
- 102- Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 2018; 24:1062.
- 103- 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). *Clin Cancer Res* 2015; 21:5294.
- 104- Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2016.
- 105- Taleb J, Kourie HR, Emile J-F, et al.. Association of prognostic value. *JAMA Oncol* 2018.
- 106- Schrag D, Weng S, Brooks G, Meyerhardt JA, Venook AP. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 2016: 3505.
- 107- Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, et al. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg* 2015; 150:747.
- 108- Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al.. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.
- 109- Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, et al. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51:60.

- 110- Ho YH, Siu SK, Buttner P, et al. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg* 2010; 34:1091.
- 111- Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS, et al. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol* 2011; 29:3146.
- 112- Banaszkiwicz Z, Woda Ł, Tojek K, et al. Colorectal cancer with intestinal perforation - a retrospective analysis of treatment outcomes. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18:414.
- 113- Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127:370.
- 114- Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, et al. Identification of risk factors for recurrence in high-risk stage II colon cancer. *Int Surg* 2013; 98:114.
- 115- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35:1453.
- 116- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112:1888.
- 117- 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. *Eur J Cancer* 2015; 51:587.
- 118- Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994; 6:273.
- 119- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816.

- 120- Lothe RA, Peltomäki P, Meling GI, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993; 53:5849.
- 121- Lanza G, Gafà R, Santini A, et al. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2359.
- 122- Zaanan A, Shi Q, Taieb J, et al. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2018; 4:379.
- 123- Clarke GA, Ryan E, Crowe JP, et al. Tumour-derived mutated K-ras codon 12 expression in regional lymph nodes of stage II colorectal cancer patients is not associated with increased risk of cancer-related death. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:108.
- 124- Esteller M, González S, Risques RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:299.
- 125- Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
- 126- 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. *J Clin Oncol* 2013; 31:3664.
- 127- Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 2016; 27:1746.
- 128- Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:466.

- 129- Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104:856.
- 130- Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112:1966.
- 131- Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; :JCO2016714394.
- 132- Hong Shen, Jiao Yang, Qing Huang, Meng-Jie Jiang, Yi-Nuo Tan, Jian-Fei Fu, Li-Zhen Zhu, Xue-Feng Fang, Ying Yuan. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015 June 7; 21(21): 6470-6478
- 133- Bisht S, Ahmad F, Sawaimoon S, Bhatia S, Das BR. Molecular spectrum of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutation: determination of frequency, distribution pattern in Indian colorectal carcinoma. *Med Oncol* 2014; 31: 124
- 134- Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:343.
- 135- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21:1350.
- 136- Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013; 10:e1001453.
- 137- Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology* 2015; 148:77.
- 138- Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homiczko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013; 19:619.



- 139- Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22:4057.
- 140- Calon A, Lonardo E, Berenguer-Llergo A, et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. *Nat Genet* 2015; 47:320.
- 141- Dae Ro Lim, MD, Jung Kul Kuk, MD, Taehyung Kim, MD, Eung Jin Shin, MD, PhD. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection Which side is better outcome?. *Medicine* (2017) 96:42(e8241)
- 142- Jess P, Hansen IO, Gamborg M, et al. Danish Colorectal Cancer GroupA nationwide Danish cohort study challenging the categorization into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open* 2013;3:e002608.
- 143- Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R; Study Group "Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumor)", Colon carcinoma - Classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? - Analysis of 29 568 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Feb;37(2):134-9.
- 144- Iacopetta, B. 2002. Are there two sides to colorectal cancer? *Int. J. Cancer* 101:403–408.
- 145- Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:173–7.
- 146- Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Front Oncol*. 2015; 5: 19.
- 147- Jassam N, Bell SM, Speirs V, Quirke P. Loss of expression of oestrogen receptor beta in colon cancer and its association with Dukes' staging. *Oncol Rep*. 2005; 14: 17-21.
- 148- Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, Schaffer D, Samowitz WS. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res*. 2001; 61: 126-30.

- 149- Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713–1729.
- 150- Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, Harris R, James MD, Meade A, Jasani B, Adams RA, Kenny S, Kaplan R, Lambrechts D, Cheadle JP. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4104-4113
- 151- Siraj AK, Bu R, Prabhakaran S, Bavi P, Beg S, Al Hazmi M, Al- Rasheed M, Alobaisi K, Al-Dayel F, AlManea H, Al-Sanea N, Uddin S, Al-Kuraya KS. A very low incidence of BRAF mutations in Middle Eastern colorectal carcinoma. *Mol Cancer* 2014; 13: 168
- 152- Ahmed FE. miRNA as markers for the diagnostic screening of colon cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 463-
- 153- Dawson H, Galván JA, Helbling M, Muller DE, Karamitopoulou E, Koelzer VH, Economou M, Hammer C, Lugli A, Zlobec I. Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Int J Cancer* 2014; 134: 2342-2351
- 154- Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, Wang YX, Shi DC, Huang Q, Fu WL. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90607
- 155- Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, Ladanyi M, Rosen N, Weiser MR, Capanu M, Solit DB, D'Angelica MI, Vakiani E, Saltz LB. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 2316-2324

- 156- Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012;61: 847–54.
- 157- Tong JH, Lung RW, Sin FM, Law PP, Kang W, Chan AW, Ma BB, Mak TW, Ng SS, To KF. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 768-776
- 158- Mohamed E. Salem, Benjamin A. Weinberg, Joanne Xiu, Wafik S. El-Deiry, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 49), pp: 86356-86368
- 159- Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:57–64.)
- 160- Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. *Anticancer Res*. 2011;31:2347–50.)
- 161- Ahmed S, Pahwa P, Le D, Chalchal H, Chandra-Kanthan S, Iqbal N, Fields A. Primary Tumor Location and Survival in the General Population With Metastatic Colorectal Cancer, *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Jun;17(2):e201-e206.
- 162- Baek SK. Laterality: Right-Sided and Left-Sided Colon Cancer. *Ann Coloproctol*. 2017 Dec;33(6):205-206. doi: 10.3393/ac.2017.33.6.205
- 163- Meguid, R. A., M. B. Slidell, C. L. Wolfgang, D. C. Chang, and N. Ahuja. 2008. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? *Ann. Surg. Oncol*. 15:2388–2394.
- 164- Toru Aoyama , Kosuke Kashiwabara, Koji Oba<sup>2</sup>, Michitaka Honda<sup>3</sup>, Sotaro Sadahiro. Clinical impact of tumor location on the colon cancer survival and recurrence: analyses of pooled data from three large phase III randomized clinical trials. *Cancer Medicine* 2017; 6(11):2523–2530

- 165- Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, Shaw JE, Atkins JN, Horvath LE, Polite BN, Meyerhardt JA, O'Reilly EM, Goldberg RM, et al. Impact of primary tumor location on overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3504.
- 166- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with *kras* wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:2392-401.
- 167- Lee MS, Advani SM, Morris J, Jiang ZQ, Manyam GC, Menter D, Broom BM, Eng C, Overman MJ, Maru DM, Hamilton SR, Kopetz S. Association of primary site and molecular features with progression-free survival and overall survival of metastatic colorectal cancer after anti-epidermal growth factor receptor therapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3506.
- 168- Susanna Hegewisch-Becker , Stefanie No"pel-Du"nnebacke , Axel Hinkec, Ullrich Graeven , Anke Reinacher-Schick , Jan Hertel , Christian A. Lerchenmuller . Impact of primary tumour location and RAS/BRAF mutational status in metastatic colorectal cancer treated with first-line regimens containing oxaliplatin and bevacizumab: Prognostic factors from the AIO KRK0207 first-line and maintenance therapy trial. *European Journal of Cancer* 101 (2018) 105e113
- 169- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417.
- 170- 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. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065–1075.
- 171- Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-

hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1426–1434.

- 172- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wildtype KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240–2247
- 173- Dominik Paul Modest<sup>1,2</sup>, Sebastian Stintzing<sup>1,2</sup>, Ludwig Fischer von Weikersthal<sup>3</sup>, Thomas Decker<sup>4</sup>, Alexander Kiani<sup>5</sup>, Ursula Vehling-Kaiser<sup>6</sup>, Salah-Eddin AlBatran<sup>7</sup>, Tobias Heintges<sup>8</sup>, Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKRK0306), *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 62), pp: 105749-105760
- 174- Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, Nielsen SE, Pfeiffer P, Tarpgaard LS, Holländer NH, Keldsen N, Hansen TF, Jensen BB, Jensen BV. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2554-2559
- 175- C. Cremolini, C. Antoniotti, S. Lonardi, F. Bergamo, E. Cortesi, G. Tomasello, R. Moretto, M. Ronzoni, P. Racca, F. Loupakis, A. Zaniboni<sup>8</sup>, G. Tonini<sup>9</sup> et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Annals of Oncology* 29: 1528–1534, 2018
- 176- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1306–1315.
- 177- Tarantino I, Warschkow R, Güller U. Palliative Primary Tumor Resection in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: For Whom and When? *Annals of surgery*. 2016;265:e59–e60.

- 178- Gao R, Kong C, Huang L, et al. Mucosa-associated microbiota signature in colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):2073–2083.
- 179- Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(51):18321–18326.
- 180- Johnson CH, Spilker ME, Goetz L, et al. Metabolite and microbiome interplay in cancer immunotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(21):6146– 6152.
- 181- Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, et al. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004;141:352–9.
- 182- Hussain, M. et al. Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers are Two Distinct Disease Entities: an Analysis of 200 Cases in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 17, 2545–2548 (2016).
- 183- Christodoulidis, G. et al. Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival. *Tech Coloproctol* 14(Suppl 1), S45–47 (2010).