



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞERE YÖNELİK LOKAL TEDAVİ YAPILAN
(METASTAZEKTOMİ, RADYOFREKANS ABLASYON [RFA],
KEMO/RADYO EMBOLİZASYON) METASTATİK KOLOREKTAL
KANSER TANILI OLGULARIN KLİNİK VE SAĞKALIM
ÖZELLİKLERİ**

DR.AHMET TOTAMA

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2016



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

**KARACİĞERE YÖNELİK LOKAL TEDAVİ YAPILAN
(METASTAZEKTOMİ, RADYOFREKANS ABLASYON [RFA],
KEMO/RADYO EMBOLİZASYON) METASTATİK KOLOREKTAL
KANSER TANILI OLGULARIN KLİNİK VE SAĞKALIM
ÖZELLİKLERİ**

DR.AHMET TOTAMA
UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. PERRAN FULDEN YUMUK

İSTANBUL-2016



TEŐEKKÜR

Tıp eğitimimin bilgi ve tecrübe edinme anlamında en yoğun süreçlerinden biri olan asistanlıkta çok değerli hocalarımla çalıőmıő olmanın ayrı bir gururunu duymaktayım. Bu süreçte her türlü destek ve katkılarından dolayı hocalarıma teőekkürü bir borç bilirim.

Tez çalıőmam sırasında büyük emeği olan ve yoğun programında bana zaman ayırabilen Prof. Dr. P.Fulden Yumuk' a

Tez yazımımın tüm süresince kendisini her zaman arayabildiğim, beni hiçbir zaman geri çevirmeyen Yard. Doç. Dr. Akif Öztürk' e

İç hastalıklar Anabilim Başkanımız Prof. Dr. İőhak etin Özener' e

Hastanemiz bünyesinde lokal tedavileri yapan Genel Cerrahi Anabilim Dalından Prof. Dr. Cumhuriyet Yeğen ve Doç. Dr. Ender Dulundu' ya, Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Feyyaz Baltacıoğlu' na, Nükleer Tıp Anabilim Dalından Doç. Dr. Tunç Öneő' e

Uzmanlık eğitim süresince beraber çalıőtığım bütün arkadaşlarıma,

Ve aileme teőekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TABLO LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kolorektal Kanserler.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	4
2.1.2.1. Genetik Faktörler.....	4
2.1.2.2. Polipler.....	5
2.1.2.3. Diyet.....	5
2.1.2.4. Obezite.....	6
2.1.2.5. Diabetes Mellitus.....	6
2.1.2.6. Diğer Risk Faktörleri.....	6
2.1.3. Moleküler Genetik.....	6
2.1.4. Patoloji.....	7
2.1.5. Klinik ve Tanı.....	8
2.1.6. Evreleme.....	9
2.1.7. Prognostik Faktörler.....	11
2.1.8. Tedavi.....	12
2.1.8.1. Cerrahi.....	12
2.1.8.2. Radyoterapi.....	13
2.1.8.3. Kemoterapi.....	13
2.1.8.4. Karaciğere Metastatik Kolorektal Kanserde Tedavi.....	15
2.1.8.4.1. Karaciğere Yönelik Lokal Tedaviler.....	16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolorektal kanserde moleküler sınıflama

Tablo 2. Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi

Tablo 3. 1998-2000 yılları arasında SEER veritabanında bulunan kolon ve rektum adenokarsinom tanısı alan hastaların TNM evrelemesine göre beş yıllık sağkalım oranları

Tablo 4. Karaciğere yönelik lokal tedavi sayıları

Tablo 5. Eşlik eden yandaş hastalıklar

Tablo 6. Primer tümör lokalizasyonu

Tablo 7. Metastatik hastalıkta 1. seri tedavi türleri

Tablo 8. Metastatik hastalıkta 1. seri kemoterapi rejimleri

Tablo 9. Metastatik hastalıkta 1. seri tedavinin bitiş nedeni

Tablo 10. Metastatik hastalıkta 1. seri tedavi sırasında en iyi tedavi yanıtı

Tablo 11. Metastatik hastalıkta 1. seri tedavi sırasında alınan en iyi yanıtı göre medyan PSK verileri

Tablo 12. Metastatik hastalıkta 1. seri tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupta izlenen olay sayı ve oranları

Tablo 13. Metastatik hastalıkta 2. seri tedavi türleri

Tablo 14. Metastatik hastalıkta 2. seri tedavide kullanılan kemoterapi rejimleri

Tablo 15. Metastatik hastalıkta 2. seri tedavi bitiş nedenleri

Tablo 16. Metastatik hastalıkta 2. seri tedavide karaciğere yönelik lokal tedavi türleri

Tablo 17. Metastatik hastalıkta 3. seri kemoterapi rejimleri

Tablo 18. Metastatik hastalıkta 3. seri tedavinin bitiş nedeni

Tablo 19.Metastatik hastalıkta 3. seri tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupta izlenen olay oranları

Tablo 20. Post-metastaz genel sağkalım için tek değişken analiz ve log-rank testi

Tablo 21. Post-metastaz genel sağkalım için Cox regresyon analizi

Tablo 22. Erken ve geç karaciğere lokal tedavi yapılan hastalarda lokal tedavi tiplerinin karşılaştırılması



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların tanı yaşı histogramı

Grafik 2. Çalışmaya alınan hastaların 1.seri metastatik tedavi(ler) ile progresyonsuz durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Grafik 3. 1.seri metastatik tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupların PSK karşılaştırılması

Grafik 4. Çalışmaya alınan hastaların 2.seri metastatik tedavi(ler) ile progresyonsuz durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Grafik 5. 2.seri metastatik tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupların PSK karşılaştırılması

Grafik 6. Çalışmaya alınan hastaların 3.seri metastatik tedavi(ler) ile progresyonsuz durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Grafik 7. 3.seri metastatik tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupların PSK karşılaştırılması (Log-rank, $p=0,5$)

Grafik 8. Tüm hastalar için post-metastaz genel sağkalım durumunu gösteren Kaplan- Meier eğrisi

Grafik 9. Metastazektomi ve karaciğere yönelik diğer lokal tedavilerin post-metastaz sağkalım açısından karşılaştırılması (tek değişken Log-rank $p=0,018$; Cox-regresyon $p=0,149$)

Grafik 10. Erken ve geç (1-2. Seri ve ≥ 3 .seride) seri tedavide karaciğere yönelik lokal tedavi uygulamasına göre postmetastaz sağkalım (tek değişken Log-rank $p=0,053$; Cox-regresyon $p=0,011$)

ÖZET

Kolorektal kanserler en sık görülen kanser türleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Vakaların yaklaşık dörtte birinde başvuru sırasında karaciğer metastazı izlenirken, diğer grubun da yaklaşık dörtte birinde hastalık seyri sırasında karaciğer metastazı görülebilmektedir. Karaciğere yönelik lokal tedavi yapılmayan grupta beş yıllık sağ kalım %0-5 arasında iken lokal tedavi yapılan grupta %25-40 arasında değişmektedir. Karaciğere metastatik kolorektal kanserinde tek küratif seçenek karaciğere yönelik cerrahi iken, hastaların ancak %10-20'si cerrahi tedaviye uygunluk göstermektedir. Geniş bir popülasyonda lokal tedavilere ihtiyaç olması ve lokal tedaviler için mutlak endikasyonlar olmaması nedeni ile bu konuya olan ilgi son yıllarda artmaktadır.

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi gören ve karaciğer metastazları nedeni ile karaciğere yönelik cerrahi ve cerrahi dışı lokal tedavilerin uygulandığı 86 hasta seçildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak elde edildi. Hasta dosyalarından: demografik veriler; patoloji, radyoloji ve laboratuvar tetkikler; primer tümör ve karaciğere yönelik kemoterapi ve lokal tedavi seçeneklerine ait bilgiler elde edildi.

Hastaların 13 tanesini başvuru evresi II-III olup, 73 tanesi evre IV idi. Hastaların 72 tanesine karaciğere yönelik cerrahi tedavi, 12 tanesine RFA, 18 tanesinde TARE/TACE yapıldı. Hastalar birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü tedavi serilerde aldığı kemoterapötik ve lokal tedavi seçeneklerine göre değerlendirildi. Birinci seri tedavi sonrası lokal tedavi yapılan ve kemoterapi alan grupta, kemoterapi alan lokal tedavi almayan grup karşılaştırıldı: progresyonsuz sağ kalım (PSK) lokal tedavi almayan grupta 10,8 ay (%95 GA, 9,1-12,4), lokal tedavi alan grupta ise 14,8 ay (%95 GA 11,5-18,2) olarak hesaplandı (Log-rank $p=0.021$). İkinci seride PSK 10,7 ay (%95 GA 7,7-13,7 ay), üçüncü seride PSK 8,6 ay (%95 GA 7,7-13,7 ay) olarak saptandı. Dördüncü seri tedavide hasta sayısı ve olay azlığı nedeni ile PSK hesaplanmadı.

Tüm hasta grubunda post-metastaz genel sağ kalım (GS) 57,6 ay (%95 GA 46-69,2 ay) olarak hesaplandı. GS üzerine etkisi olan veya etkisi olduğu düşünülen faktörler Log-rank tek değişken analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı parametreler ve p değerleri; yaş ≤ 58 ($p=0,04$), karaciğere yönelik erken dönemde yapılan lokal tedaviler (metastatik 1. ve 2. seride yapılan) ($p=0,53$) ve karaciğer metastazektomisi yapılmış olması ($p=0,18$) şeklinde tespit edildi.

Tek değişken analizde post-metastaz sağkalım açısından anlamlı farklılıkları bulunan yaş (≤ 58 vs > 58), karaciğer yönelik lokal tedavi tipi (metastazektomi vs diğer lokal tedaviler) ve karaciğere yönelik lokal tedavilerin zamanlaması (1-2. Seride lokal tedavi vs ≥ 3 . Seride lokal tedavi) Cox regresyon analizi modeline yerleştirildiğinde; yaş (RR 2,78; %95 GA 1,3-5,97; $p=0,009$) ve karaciğere yönelik lokal tedavinin zamanlaması (RR 3,01; %95 GA 1,28-7,06; $p=0,011$) parametrelerinin post-metastaz sağkalımı belirleyen bağımsız faktörler oldukları görüldü. Karaciğere yönelik yapılan lokal tedavi tipinin (metastazektomi vs diğer lokal tedaviler), postmetastaz sağkalım açısından bağımsız bir etkisi olmadığı saptandı ($p=0,149$).

Sonuçlarımız, karaciğere yönelik lokal tedavilerin sağ kalım üzerine olumlu etkisi olması nedeni ile karaciğere yönelik lokal müdahalelerin bu hasta grubunda tedavinin bir parçası olma gereksinimini ve mümkünse metastatik hastalığın erken dönemlerinde yapılmasının daha iyi onkolojik sonuçlar verebileceğini göstermiştir.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common cancer type among all cancer cases. In about a quarter of cases, hepatic metastases are observed during initial presentation, while the remaining quarter of cases of liver metastases are observed during the course of the disease. Five years survival rate is about 0-5% in the group which local treatments are not applied to liver and about 25-40% in the group that had local treatments for liver mets. While the only curative treatment option in metastatic colorectal cancer is surgery, only 10-20% of patients are candidates for curative surgical treatment. In majority of cases local treatments are needed and there are ill defined indications for local treatments; hence this subject is attracting more attention in recent years.

In this research, 86 patients having surgical and non-surgical local treatments for hepatic metastases had chosen in Marmara University Medical School Pendik Training and Research Hospital. The information of patients obtained retrospectively. Demographic data; pathology, radiology and lab reports; primary tumor and treatment related data obtained from patient files.

13 patients had early colorectal cancer at initial diagnosis, while 73 had de novo stage IV disease. Regarding local treatment directed to liver; 72 patients had liver surgery, 12 patients had RFA and 18 had TARE/TACE. Patients assessed according to chemotherapeutic regimens and local liver intervention types that they received in first, second, third and fourth lines of treatment. In first line treatment, progression free survival (PFS) of patients who had both liver intervention plus systemic chemo was better than those patients received only systemic chemo (14.8 vs 10.8 months, Log-rank test $p=0.021$). For all patients, PFS2 was 10.7 months and PFS3 was 8.6 months. The PFS4 could not be calculated due to low number of patients and events.

Post-metastasis overall survival (OS) was 57.6 months (95% CI, 46-69.2 month) for all patient groups. The factors which have effected or believed to have effect on survival were assessed with Log-rank test, and statistically significant parameters and

corresponding p values are; age ≤ 58 ($p=0.04$), early hepatic local treatment (in 1st or 2nd line of treatment) ($p=0.53$) and having hepatic surgery ($p=0.18$).

The factors showed significant difference in univariate analysis were put into Cox regression analysis model; age (RR 2.78; 95% CI GA 1.3-5.97; $p=0.009$) and timing of local hepatic treatments (RR 3.01; 95% CI 1.28-7.06; $p=0.011$) were observed as independent factors determining the post-metastases OS. Local treatment type for liver (hepatic surgery vs other local treatments) did not have independent effect on post-metastases OS.

The results of this study showed that liver-oriented local treatments need to be part of the treatment for patients with liver metastatic colorectal cancer owing to their positive impact on overall survival. And this strategy might be better to be done in the early stages of management of liver metastatic colorectal cancer.

KISALTMALAR

TARE : Transarteryel radyo embolizasyon

RFA : Radyofrekans ablasyon

TACE : Transarterial chemoembolisation

GA : Güven aralığı

KRK : Kolorektal kanser

FAP : Familyal adenomatöz polipozis

HNPCC : Herediter non polipozis kolon kanseri

KRAS : Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

VEGF : Vascular endothelial growth factor

EGFR : Epidermal growth factor receptor

FOLFOX : 5-fu leucovorin and oxaliplatin

FOLFİRİ : 5-fu leucovorin and irinotecan

CEA : Carcinoembryonic antigen

DFS : Disease free survival

PSK : Progresyonsuz sağ kalım

GS : Genel Sağ Kalım

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı problem olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2. en sık ölüm nedenidir. Görülme sıklığı açısından erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal kanser (KRK), kadınlarda ise akciğer, meme ve yine KRK öne çıkmaktadırlar. Bu dört kanser tipi, tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %46'sını oluşturmaktadır. KRK'nin 2016 yılında ABD'de tahmini beklenen yeni vaka sayısı yaklaşık 135000 kişidir. Her yıl ortalama 50000 ABD vatandaşının KRK'den dolayı yaşamını kaybedeceği tahmin edilmektedir (1).

2012 yılında Avrupa'da 447000 yeni kolorektal kanser vakası saptanmıştır(2). Tanı anında vakaların %25'inde uzak organ metastazı mevcuttur. KRK'li hastaların yarısı ilerleyen sürede metastaz geliştirmektedir (3).

Karaciğer, KRK'de en sık uzak organ metastaz yeridir. Bunun kolon ve rektumun venöz drenajı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vakaların yaklaşık %50'sinin hastalık seyri boyunca karaciğer metastazı yapması beklenmektedir (5). KRK ilişkili ölümlerin 2/3'si karaciğer metastazı olan olgulardır (6).

İleri evre vakalarda birinci basamak kemoterapi tedavilerindeki son gelişmelere rağmen karaciğer metastazlı olgularda hepatik rezeksiyon kür şansı için tek seçenek olarak görünmektedir. Karaciğer metastazı olan olgularda, rezeksiyon yapılamayanlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %0-5 düzeyinde iken, rezeksiyon yapılabilen vakalarda bu oran %25-40'lara ulaşabilmektedir (7). Şu halde, seçilmiş hastalar için yapılacak karaciğere yönelik metastazektomi cerrahisi, bu hastalar için potansiyel kür şansı getirebilen bir tedavi seçeneği olmaktadır.

KRK tanısı alan hastalar birincil tedavilerden bağımsız olarak karaciğer için nüks riski taşıması nedeni ile hayat kalitesini korumak için tedavinin indüksiyon, konsolidasyon ve idame döneminde, minimal invaziv, cerrahi olmayan, kişiselleştirilmiş tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Karaciğere metastatik KRK vakalarında uygulanabilecek cerrahi dışı tedavi seçenekleri de girişimsel radyoloji / nükleer tıp bölümlerinin uyguladığı lokal RFA veya kemo / radyoembolizasyon

yöntemleridir (7). Hastanemiz kliniğinde bu tedavi yöntemleri uygun seçilmiş hastalara uygulanabilmektedir.

Bu çalışmada amacımız; karaciğere yönelik lokal tedavi (metastazektomi, radyofrekans ablasyon [RFA], kemo/radyo embolizasyon) yapılan metastatik KKK vakalarında; hangi hastalara bu tedavilerin uygulandığı, hangi nedenlerle uygulanan yöntemin seçildiği, lokal tedavilerin başarı oranları, başarılı / başarısız olan vakalar arasında varsa saptanabilen farklar, tedavi sonrasında hastalığın lokal veya sistemik olarak geri gelme süresi ve hastalık nedenli ölüme kadar geçen süre gibi parametreleri araştırılıp raporlanmasıdır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kolorektal Kanserler

2.1.1.Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, tüm kanser tanısı alan olgularda dördüncü sıklıkla rastlanmaktadır (8). Erkeklerde üçüncü sıklıkla, kadınlarda 2. sıklıkla saptanan kanser türüdür (10). Yeni tanı KRK'de erkek, kadın oranı 1,27'dir (11). ABD'de beklenen kolorektal kanser insidansı yaklaşık 135000, bunların 95.720 si kolon ve geri kalanı ise rektum kanseridir.KRK nedenli mortalite yaklaşık 50000 kişi/yıldır. Bu hastalık tüm kanser nedenli ölümlerin %9'una, tüm ölüm nedenlerinin ise %3'üne neden olmaktadır (16)

Küresel çapta kanser insidans oranı coğrafi bölgelere göre on kat değişkenlik gösterebilmektedir. En yüksek insidans oranı Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerikada izlenmekte iken, Afrika ve Güneydoğu Asya' da daha düşük insidans oranları izlenmektedir. Göçmenlerin sonraki jenerasyonlarında izlenen insidans değişimi; diyet, yaşam tarzı vb. çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde etkin olduğunu göstermektedir (12) .

Yaş; sporadik olgularda önemli bir risk faktörüdür. Kırk yaş sonrasında risk dramatik olarak artar (13). Seksen yaşına kadar insidans 3.7/1000 oranında artmaktadır. ABD'de orta riskli bir bireyin hayat boyu insidans oranı ortalama %4,5'tir ve vakaların %90'ı elli yaş sonrası izlenmektedir (14). Son verilere göre elli yaş öncesi insidans oranı artmakta iken daha yaşlı grupta azalmaktadır. İnsidanstaki azalma diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, koruyucu ajanların kullanımı (asetil salisilik asit veya nonsteroidal anti inflamatar ilaç gibi), rutin kolonoskopik tarama ve polipektomi oranında artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Yeni tanı almış vakaların büyük çoğunluğu sporadiktir. Hastalığın patogenezi mevcut veriler ile değerlendirildiğinde tek bir faktör ile açıklanamamaktadır. Patogenezinde genetik faktörler, polip gelişimi, inflamatuvar barsak hastalıkları,

akromegali, obezite, fiziksel inaktivite, diyet vb. çoklu etkenler rol almaktadır. Etiyolojik faktörler sonraki bölümde değerlendirilecektir.

2.1.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

KRK kanser çoğunlukla bir adenomatoz polipin kansere dönüşmesi şeklinde gelişmektedir. Tarama stratejileri ile öncül lezyonun erken saptanması hastalığın erken tanı ve önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Risk faktörlerinin bilinmesi etkin tarama stratejileri geliştirilmesi ve yapılmasına olanak sağlamaktadır (17).

2.1.2.1 Genetik Faktörler:

Kalıtımsal faktörler olguların yaklaşık %30'unda izlenmektedir. Ancak vakaların sadece %5'inde iyi tanımlanmış genetik ve klinik prezentasyon mevcuttur. Hastalığın gelişiminde Lynch sendromu %3, Familial Adenomatoz Polipozis (FAP) ve diğer hamartomatoz kalıtımsal nedenler %1 oranında katkıda bulunur (18- 20).

Familial adenomatoz polipozis (FAP) :

Beşinci kromozomun uzun kolunda bulunan, WNT sinyal yolağının bir parçası olan, APC gen mutasyonu nedeni ile otozomal dominant geçiş gösteren bir ailesel KRK sendromudur (21). Erken gençlik döneminde başlayan yüzden fazla polip ile karakterizedir. Kanser progresyon oranı tedavisiz olgularda kaçınılmazdır (22). Tedavide; polip sayısı yirmiden fazla ise, adenomlar bir cm'den büyükse, histolojik olarak ilerleme varsa kişi total kolektomi açısından değerlendirilir (23).

Hereditör Non-polipozis Kolon Kanseri (HNPCC) :

Otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Deoksiribonukleik asit mismatch tamir gen sınıfı ile ilişkili, hMSH2, hMLH1, hMSH6, and hPMS2 içeren mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. KRK vakalarının %2 – 4'ünde rastlanmaktadır. Kolorektal kanser dışında; endometrium, mide, over, safra yolları, üriner sistem, incebarsak, beyin ve pankreas kanseri de görülebilmektedir. Tarama kriterleri olarak Amsterdam ve Bethesda kriterleri kullanılmaktadır. Tanı için aile öyküsü, genetik ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılır. Güncel olarak kullanılan Amsterdam 2

kriterleri; en az üç akrabasında kolorektal, endometrium, incebarsak, üreter, renal pelvis kanser tanısı almış bireylerde dört kriterinde karşılanması ile sağlanır (24).

a-Olgulardan birinin diğer ikisinin birinci derece akrabası olması

b-En az iki jenerasyon etkilenmiş olmalı

c-En az bir olguda tanı elli yaşından önce konulmalı

d-FAP tanısı dışlanmalı

2.1.2.2. Polipler:

KRK vakalarının çoğu on yıldan daha uzun bir zamanda adenomatoz poliplerin büyümesi bir santimetreyi aşması ile olmakta olduğu düşünülmektedir. Bir cm'den büyük, villoz ve tubulovilloz komponenti bulunan, yüksek gradeli displazi gösteren polipler kanser riskini %3,5- 6,5 oranında arttırmaktadır (25-26).

2.1.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Ülseratif kolit hastalığı KRK vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Yüzde bir, düşük bir oran olmakla birlikte ülseratif kolit tanılı hastalarda ölümlerin altıda birine neden olmaktadır. KRK insidans oranı; tanı sonrasında ilk on yılda yıllık 2 / 1000, ikinci on yılda 7/1000, üçüncü on yılda 12/1000 oranında artmaktadır. Crohn hastalığında KRK insidansının yirmi kata kadar artmış olduğu bildirilmekle birlikte ülseratif kolit kadar net bilgiler yoktur (27).

2.1.2.3.Diyet:

Kırmızı etin işlenmesi ve pişirilmesi karsinojenik kimyasalların (N-nitroso bileşenleri, polisiklikhidrokarbonlar, heterosiklik aromatik aminler) oluşmasına neden olmaktadır. Yapısında bulunan hem demir bileşeni lipid oksidasyon ürünleri oluşturmaktadır. Kırmızı et KRK nedenleri açısından olası karsinojenik olarak değerlendirilmektedir (28).

Meyve ve sebze tüketiminin KRK riskini düşürdüğünü belirten literatür olmasına rağmen mutlak veri yoktur. Ancak vejeteryan ve vejeteryan olmayan

bireylerin diyetleri karşılaştırıldığında vejeteryan diyetin KRK riskinin belirgin olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (29).

Alkol, yüksek miktarda düzenli tüketimin az kullanan ve kullanmayan gruba göre % 60'a yakın risk artışına neden olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen literatürde mutlak bilgi yoktur (30).

2.1.2.4. Obezite:

Obezite KRK'de risk artışına neden olan diğer bir faktördür. Risk artışına obezite ile beraber eşlik eden kırmızı et tüketimi, fiziksel inaktivite gibi diğer değişkenler de katkıda bulunmaktadır. Vücut kitle indeksinde her 2 kg/m² artış %7, bel çevresinde 2 cm'lik artış %4 oranında KRK riskini arttırmaktadır (31).

2.1.2.5. Diabetes Mellitus:

Diabetes mellitusun literatürde KRK riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. İnsülin rezistansına sekonder oluşan hiperinsulineminin; insülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü aktivasyonu sonucu oluşan artmış serbest IGF-1'in KRK karsinogenezinde rol adığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak DM'ye çoğunlukla obezite ve fiziksel inaktivite gibi diğer risk faktörleri de eşlik ettiği bilinmektedir (32).

2.1.2.6. Diğer Risk Faktörleri:

KRK gelişiminde hem genetik hem de çevresel, multifaktöryel bir etki söz konusudur. Tartışılan başlıklar dışında gelişmiş toplumda yaşama, yüksek miktarda hayvansal yağ tüketimi, düşük lifli beslenme, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, abdominal radyasyon maruziyeti, siyahi ırk, akromegali gibi diğer etkenlerin de hastalık gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir (27, 33-34).

2.1.3. Moleküler Genetik:

KRK kalıtım özelliklerine göre, sporadik, ailesel ve kalıtsal olmak üzere, üç farklı sınıfta incelenebilir. Ailesel ve kalıtsal vakalar ovumun fertilizasyonu öncesinde olan genetik mutasyonlar ile olmakta iken; sporadik vakalar somatik hücre düzeyindeki mutasyonlar ile ortaya çıkmaktadır. Genetik ve epigenetik değişimlerin

sonucunda, normal kolonik mukoza epitelinin fizyolojik bölünme ve apoptoz mekanizmaları etkilenmekte ve kanser hücresine transformasyonu oluşmaktadır (35). Üç farklı gen grubundaki anormallikler bu değişimde rol oynar. 1) Onkogenler, hücre çoğalması ve hücre siklusunda etkindir. KRK ile ilişkili onkogenlere RAS, SRC, HER-2, MYC şeklinde örnek verilebilir. 2) Tümör baskılayıcı genler (TBG) hücre döngüsünün ve çoğalmasının engellenmesinde rol alırlar. Kolorektal kanserde TBGlere; 5q 21 APC, 18q DCC, SMAD4, SMAD2, 17p TP 53 şeklinde örnek verilebilir, bu TBG ler üç farklı kromozom üzerinde bulunmaktadır. 3) Stabilite genleri; mutajenlerle ya da DNA replikasyonu sırasında olan hafif düzeydeki DNA hatalarını düzeltir. Bu sınıfta da mismatch repair (MMR), nucleotide-excision repair (NER) ve base-excision repair (BER) genleri bulunur (36).

Tümörögenizde bilinen üç farklı moleküler yolak etkilidir. Kromozomal instabilite yolağı (CIN); KRK'de %70-85 sıklıkla bulunmaktadır. APC, p53, KRAS mutasyonu ve 18q'nun alelik kaybı ile karakterizedir. Delesyon, insersiyon ve heterozigosite kaybı gibi gros kromozomal anomaliler görülmektedir. Mismatch repair yolağı; %15 sıklıkla görülmektedir. DNA hata onarım bozukluğu ve mikrosatellit instabilite (MSI) ile karakterizedir. Hipermetilasyon fenotip yolağı; DNA hipo ve hipermetilasyonu aracılı epigenetik değişimler sonucu olmaktadır (36).

2.1.4. Patoloji:

Kolon ve rektumun iç yüzeyinde bulunan epitelyum invajinasyonlar yaparak kriptleri oluşturmaktadır. Kriptlerde bulunan kök hücreler epitelin yenilenmesini sağlamaktadır. KRK'de kriptlerin normal yapısının bozulması ile oluşan Aberrant Crypt Foci (ACF) patogeneizde tanımlanabilen ilk lezyondur. Sonrasında epitel hücrelerinin birikimi öncü tümöral lezyonu oluşturmaktadır. Adenomların (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ] sınıflamasına göre histolojik olarak tübüler, villöz ve tubulovillöz olarak üç sınıfa ayrılmaktadır) displazi, karsinoma in situ ve adenokarsinom aşamaları ile KRK'ye transforme olmaları, KRK patogenezinde öne sürülen ve halen tartışılan teorilerden biridir (35-37) .

Tablo 1.Kolorektal kanserde moleküler sınıflama

Kalıtım	Kromozomal instabilite yolağı	Mismatch tamir yolağı	Serrated/CIMP yolağı	Hibrid Yolak	
Kalıtımsal ve sporadik	Kalıtımsal	Kalıtımsal ve sporadik	Sporadik		
CIMP durumu	Negatif	Negatif	Yüksek	Yüksek	Yüksek
MSI durumu	MSS	MSI-H	MSI-H	MSI-L	MSI-L ya da MSS
Kromozomal instabilite	Var	Yok	Yok	Yok	Var
KRAS mutasyonu	+++	+/-	---	---	+++
BRAF mutasyonu	---	---	+++	+++	---
MLH1 durumu	Normal	Mutant	Metillenmiş	Kısmi metillenmiş	Normal
MGMT metilasyonu	---	---	+/-	+++	+++

CIMP: CpG island methylator phenotype; MSS: microsatellite stability; MSI: microsatellite instability; MSI-H: high-level microsatellite instability; MSI-L: low-level microsatellite instability; MGMT: O-6-methylguanine DNA methyltransferase

Uptodate 2016. *Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: New pathway to malignancy. Annu Rev Pathol 2009; 4:343. Reprinted, with permission, from the Annual Review of Pathology. Copyright © 2009 Volume 4, 2009 by Annual Reviews. www.annualreviews.org.*

Graphic 72239 Version 2.0

DSÖ patoloji sınıflamasına göre kolorektal kanserler morfolojik olarak; adenokarsinom, musinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, adenoskuamozkarsinom, medüllerkarsinom ve indiferansiye karsinom olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıfın %90'ını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Kolon mukozasında lamina propria ve muskularis mukoza invazyonu; nodal ve uzak metastaz riski olmaması nedeni ile karsinoma in situ olarak sınıflanmaktadır. İnvaziv karsinom tanımlaması için submukoza invazyonu gerekmektedir. Adenokarsinomlar glandüler formasyona göre >%95 iyi , %50-95 orta , <%50 kötü olarak sınıflandırılmaktadır. Tümörün tanınması ve diğer sistem tümörlerinden ayırt edilebilmesi amacıyla en sık kullanılan histolojik belirteçler sitokeratin 20 (CK20), CK7 ve kaudal-tip homeoboks transkripsiyon faktörü 2 (CDX2) dir (38).

2.1.5. Klinik ve Tanı:

KRK, hastalık yayılımı, metastaz ve bireysel özellikler nedeni ile farklı semptom ve klinik bulgular ile prezante olmaktadır. En sık izlenen bulgu ve semptomlar rektal kanama, karın ağrısı ve anemi olmakla beraber diğer, kilo kaybı, dışkıda gizli kan pozitifliği, rutin kolonoskopi taramasında saptanma, ishal, anormal karaciğer fonksiyon testleri, rastlantısal olarak pozitron PET/BT'de tutulum, beyin metastazı,

akciğer filminde metastatik kitle, hematüri, görüntüleme ile saptanan karaciğerde kitle, skrotal kanama, üst ekstremitte derin ven trombozudur (39). Sağ taraflı kolon tutulumunda barsak lümeninin genişliği ve dışkının daha likit olması nedeni ile kilo kaybı ve yorgunluk eşlik etmektedir. Sol taraflı kolon ve rektum tutulumunda obstruktif etki nedeni ile daha sık olarak kolik tarzda karın ağrısı ve dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, tenesmus ve hematokezya eşlik etmektedir. Benzer özellikler ile başvuran hastalarda tanıdan şüphelenildiğinde öncesinde ayrıntılı öykü ve dijital rektal muayene de dahil ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır (40). Tarama testi olarak gaytada gizli kan, sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılabilir (41). Kesin tanı biyopsi ile konulur. Tanı sonrası evreleme için batın, pelvis ve toraks bilgisayar tomografisi önerilmekte, rutin olarak pozitron emisyon tomografisi (PET) önerilmemektedir (42,43). Tarama ya da tanıda tümör belirteçleri olan karbon hidrat antijeni 19-9 (CA-19) ya da karsinoembriyoenik antijen (CEA) önerilmemektedir (44).

2.1.6. Evreleme:

Amerikan Kanser Birliği 'American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından hazırlanan güncel yedinci basısında KRK'ı tümoral duvar penetrasyon derinliği, nodal tutulum sayısı ve uzak metastaz olup olmasında göre sınıflandırmıştır (45).

Primer Tümör Boyutu (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: Karsinoma in- situ: İntraepitelyal ya da lamina propria' nın invazyonu

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propria' ya invaze

T3: Tümör muskularis propriayı aşmış ve subseroza ya da peritonla kaplı olmayan perikolik / perirektal dokuya invaze

T4a: Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir

T4b: Tümör diğer organ ve yapılara invaze olmuş ya da yapışmıştır

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: Bir-üç bölgesel lenf nodu metastazı

N1a: Bölgesel bir lenf nodu metastazı

N1b: Bölgesel iki-üç lenf nodu metastazı

N1c: Bölgesel lenf bezi metastazı olmadan non-peritonize perikolik veya perirektal dokularda veya subserozal, mezenterik tümör depozitleri

N2: Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N2a: Bölgesel dört-altı lenf nodu metastazı

N2b: Bölgesel yedi veya daha fazla lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bir organ veya bölgede (örn; bölgesel olmayan lenf nodu) metastaz

M1b: Birden fazla organ veya bölge metastazı

Tablo 2. Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

2.1.7.Prognostik Faktörler:

KRK'de tanı anındaki tümöral penetrasyon derinliği, nodal tutulum ve uzak metastaz durumu değerlendirilerek yapılan patolojik TNM evrelemesi en önemli prognostik faktördür (45). Patolojik evrelemenin yapılamadığı durumlarda klinik evreleme de oldukça kıymetli bilgiler verir. TNM sınıflaması dışındaki diğer patolojik, klinik ve moleküler faktörler de prognozu etkilemektedir. Prognostik önemi bilinen ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nin yüksek riskli evre II kolon kanseri tanımlamasında yer alan diğer faktörler; on ikiden az lenf nodu diseksiyonu, kötü histolojik diferansiyasyon, perforasyon ve obstruksiyon ile prezante olan tümör varlığı, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyondur. Klinik olarak tedavinin

takibinde kullanılan bir belirteç olan CEA'nın tanı öncesi $\geq 5,0$ ng/ml olması da tümör evresinden bağımsız olarak sağ kalım üzerinde negatif etki göstermektedir (46). Kolon ve rektum adenokanserli surveillance epidemiology and end results SEER veritabanındaki hastaların TNM sınıflamasına göre beş yıllık sağkalım verileri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3. 1998-2000 yılları arasında SEER veritabanında bulunan kolon ve rektum adenokarsinom tanısı alan hastaların TNM evrelemesine göre beş yıllık sağkalım oranları

Evre	5 yıllık tahmini sağkalım (%)	
	Kolon adenokanseri	Rektum adenokanseri
I	75	74,1
IIA	66,5	64,5
IIB	58,6	51,6
IIC	37,3	32,3
IIIA	73,1	74
IIIB	46,3	45
IIIC	28	33,4
IV	5,7	6

2.1.8.Tedavi:

2.1.8.1.Cerrahi:

Kolorektal kanserde cerrahi tek küratif tedavi seçeneğidir. Erken evre TisN0M0 ve düşük riskli T1N0M0 tümörlerde endoskopik yaklaşımla tümörün çıkartılması yeterli olmaktadır. Diğer evrelerde (yüksek riskli T1N0M0, evreII, evreIII, rezektabl uzak metastazı bulunan evre IV) primer tümör ile birlikte etkilenen kolon segmenti, distal ve proksimal tümör rezeksiyon sınırları en az 5 cm olacak şekilde, en bloc olarak ilişkili lenfatik ve vasküler drenajı ve mezenter segmenti ile beraber rezeke edilmesi gerekmektedir. Total mezokolonik rezeksiyon ile birlikte evrelemenin başarılı şekilde yapılabilmesi için en az on iki lenf nodunun örneklenmesi önerilmektedir. Etkilenen kolon segmentine göre yapılan cerrahi teknik; sağ hemikolektomi, transvers kolektomi, sigmoidektomi ve rektosigmoidektomi olarak isimlendirilmektedir (47-48).

Rektum kanserinde cerrahi ile kürün sağlanması dışındaki ikinci amaç anal sfinkterin korunması ile yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Kolon kanserinden farklı olarak cerrahi sınırının 5 cm'den daha düşük kabul edilmesi daha sık sfinkter koruyucu cerrahinin yapılmasına olanak vermiştir. Distal T1-2 düşük riskli tümörlerde lokal eksizyon ve üst ve orta rektum lezyonlarında anterior rezeksiyon sfinkter fonksiyonu korunabilmekte iken, distal lezyonlarda abdominopelvik rezeksiyon uygulanan cerrahi yaklaşımda korunamamaktadır (49).

Metastatik KRK'de asemptomatik hastalara cerrahi tedavi önerilmezken, semptomatik hastalarda obstrüksiyon, perforasyon ve kanama benzeri klinik durumlarda palyatif cerrahi yöntemleri önerilmektedir (50).

2.1.8.2.Radyoterapi:

Kolon kanserinde lokal nükslerin sık görülmemesi nedeni ile kolon kanserinde radyoterapi seçeneği bulunmamakta iken rektum kanserinde sık lokal nüks izlenmesi ve tümöral küçülme ile sfinkter koruyucu cerrahi yapıma oranını artırması nedeni ile tedavide radyoterapi kullanılmaktadır. Lokal ileri orta ve distal rektum kanserinde (T3-4 /Nx, Tx/N1-2) neoadjuvan tedavi modalitesi içinde bulunmaktadır. İki ayrı fraksiyon şeması ile uygulanabilir. Kısa dönem radyoterapi seçeneğinde 5 Gray/gün 5 günde toplam 25 Gy verildikten 1 hafta sonra cerrahi yapılırken; uzun dönem kemoradyoterapi 1.8 Gy/fraksiyonda 5-6 haftada toplam 45-50,4 Gy eş zamanlı 5-FU bazlı kemoterapiden 8-12 hafta sonra cerrahi yapılmaktadır. Adjuvan kemoradyoterapi evre III ve yüksek riskli evre II neoadjuvan kemoradyoterapi almamış hastalarda önerilmektedir (51,52).

2.1.8.3.Kemoterapi:

Yeni tanı alan KRK vakalarının %20-30'u tanı anında metastatik hastalığa sahipken küratif cerrahi olan hastalar ise %40-50 oranında nüks etmektedir (53,54,55). Evre II de yüksek riskli hastalarda kemoterapi önerilmekte iken evre III ve IV hastalara standart olarak önerilmektedir. Metastatik kolorektal kanserde sitotoksik ajanlar tedavinin temelini oluşturmaktadır. Floroprimidinler tek ajan olarak ya da kombine tedavi ile kullanılmaktadır. Oral formu (kapesitabin) ve intravenöz 5-fluorourasil formu bulunmaktadır. 5-FU hücre içerisinde timidilat sentez inhibisyonu

yaparak hücre bölünmesi inhibisyonuna neden olmaktadır. Hücre içi folat düzeyi düşmesini sağlayan lökoverin ile etkinliği artmaktadır. 5-FU ve lökoverin, topoizomeraaz 1 inhibisyonu yapan camptotesin alkaloidi ön ilaç irinotekan ve platin bazlı ajan ile kombine olarak kullanılmaktadır. Metastatik hastalıkta 1.seri tedavide 5-FU/LV/okzaliplatin (FOLFOX), 5-FU/LV/irinotekan (FOLFİRİ)'nin benzer etkinliği olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Okzaliplatin bazlı rejimde sık polinoropati görülmekte iken, irinotekan bazlı rejimde diyare ve alopesi sıktır. Üçlü kombine tedavi FOLFOXİRİ'nin ikili kombine tedaviye göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar olsa da diyare, stomatit, nötropeni ve periferel nöropati riski daha fazladır (56,57).

Sitotoksik ajanlarla ya da tek başına tedavi de kullanılan biyolojik ajanlar mevcuttur. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)' e karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan bevasizumab ve aflibercept tümöral angiogenezi inhibe ederek etkinlik gösterirler. Birinci seri metastatik tedavide bevasizumab önerilmekte iken, aflibercept 2. seri metastatik tedavide FOLFİRİ ile kombine olarak önerilmektedir. Bevasizumabın hipertansiyon, kanama, perforasyon, geç yara iyileşmesi ve arterial tromboemboli gibi yan etkileri olması nedeni ile hasta seçiminde bu riskler değerlendirilmez (58).

KRK tedavisi öncesinde RAS mutasyon analizi bakılması rutin olarak önerilmektedir. Epidermal Büyüme Faktörü reseptör blokajı yapan setuksimab ve panitumumab mutant olmayan RAS varlığında tekli ajan ya da kombine olarak önerilmektedir. Kemorefrakter KRK de irinotekan ile ya da tekli ajan olarak önerilmektedir. Kapesitabin ve bevasizumab ile kombine edilmemelidir. Hipomagnezemi ve akneiform cilt döküntüsü benzeri yan etkileri mevcuttur (56,59).

Regorafenib, tüm sitotoksik, bevasizumab ve anti-EGFR ajanlara karşı dirençli metastatik KRK de önerilen oral kinaz inhibitörüdür. Yorgunluk, karaciğer enzimlerinde yükselme benzeri yan etkilere neden olabilmektedir.

ESMO metastatik KRK tedavi rehberine göre 1.seri tedavide progresyon gözlenmesi durumunda sitotoksik ajan değiştirilerek (okzaliplatin bazlı rejimden irinotekan bazlı rejime ya da tersi); 2. seri tedavi hastanın durumu değerlendirilerek

uygulanmaktadır. Üçüncü seri ve sonraki tedavilerde sitotoksik ajan, anti-EGFR ve anti-VEGF direnci gelişen durumlarda regorafenib önerilmektedir (**Tablo 4.**) (**61**).

2.1.8.4. Karaciğere Metastatik Kolorektal Kanserde Tedavi

KRK'de hastaların yaklaşık dörtte birinde senkron karaciğer metastazı bulunmakta iken, nüks eden vakaların yaklaşık dörtte birinde nüks sırasında metakron karaciğer metastazı saptanmaktadır. Tedavisiz olgularda 5 yıllık sağ kalım %0-5 arasında değişmekte iken, karaciğer rezeksiyonu sonrası bu oran %25-40 seviyesine çıkabilmektedir. Güncel tedavilerin gelişmesinden önce karaciğer metastazı olan hastaların ancak %10-20'si cerrahiye uygun olduğu rapor edilmekteydi (**62,63**).

Karaciğer metastazektomi yapılması sağ kalımı belirgin şekilde arttırmaktadır. Hastalar bu nedenle başvuru sırasındaki metastaz rezektabilitesine göre rezektabl, olası rezektabl ve rezeksiyonu mümkün olmayan olarak üç gruba ayrılmaktadır. Güncel yaklaşımda cerrahi tek kür şansı olması nedeni ile, cerrahi tedavi için agresif davranılmaktadır. Rezeksiyon için mutlak kontrendikasyonlar; rezeke edilemeyecek karaciğer dışı hastalık varlığı, karaciğer dokusunda %70'den fazla tümöral tutulum, karaciğer yetmezliği ve cerrahi tedavi için hastanın elverişsiz olmasıdır (**64**). Rezektabl olan hastalara rezeksiyon sonrası mikro metastazları elimine etmek için FOLFOX/XELOX rejimi altı ay süresince önerilmektedir (**65**). Olası rezektabl gruptaki hastalar için cerrahi öncesi indüksiyon/ konversiyon kemoterapisi önerilmektedir. Bu şekilde hastaların yaklaşık üçte biri rezektabl olmaktadır. FOLFOX/FOLFİRİ rejimleri konversiyon tedavisinde birinci seçim olarak önerilmektedir. FOLFOXİRİ rejiminin daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar varsa da toksisite riski yüksektir (**66**). Rezektabl olmayan gruptaki hastaların sistemik tedavilerine, yaşam beklentisi, tümör yayılımı ve semptomatik durumu değerlendirilerek karar verilmektedir (Tablo 4.).

Tablo 4.Metastatik kolorektal kanserde tedavi

RAS	1.Seri	2.Seri	3.Seri	4.Seri
Mutant	Anti-EGFR + FOLFOX	Bevasizumab + FOLFİRİ	Regorafenib	
	Anti-EGFR + FOLFİRİ	Bevasizumab + FOLFOX	Regorafenib	
	Bevasizumab + FOLFİRİ	Anti EGFR + FOLFOX	Regorafenib	
	Bevasizumab + FOLFOX	FOLFİRİ + Bevasizumab/Aflibercept	Anti-EGFR ve İrinotekan	Regorafenib
Wild type	Bevasizumab + FOLFİRİ	Bevasizumab + FOLFOX	Regorafenib	
	Bevasizumab + FOLFOX	FOLFİRİ + Bevasizumab/Aflibercept	Regorafenib	

2.1.8.4.1. Karaciğere Yönelik Lokal Tedaviler

Karaciğer fonksiyonel olarak Couinaud Sınıflamasına göre sekiz segmente ayrılmaktadır. Her bir segmentin kendine ait safra yolu, hepatik arter ve portal ven dalı mevcuttur. Karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisinde mevcut fonksiyonel anatomi karaciğer metastazektomisinde segmentektomi olanağı tanımaktadır. Segmentektomi cerrahisi sırasında tek ya da birden fazla segmet çıkarılabilmektedir. Cerrahi sırasında diğer kullanılan işlem ise wedge (kama) rezeksiyondur. Fonksiyonel anatomiye uymaması nedeni ile wedge rezeksiyon sonrasında cerrahi sınır pozitifliği, segmentektomiye göre daha sık saptanmaktadır. Daha önce karaciğer metastazektomisi için kontrendikasyon olarak kabul edilen ancak günümüzde kabul edilmeyen faktörlerle, hepatik kolorektal metastazlar için prognoz skoru oluşturulmuştur. Prognoz skorunda CEA>200 ng/dl, birden fazla metastaz, en büyük lezyon>5cm olması, kolon rezeksiyonundan sonraki nükse kadar geçen DFS<12 ay mevcuttur. Skorun preoperatif > 3 olması nüks riskini arttırmaktadır (67-68).

Radyo Frekans Ablasyon (RFA) hücre proteinlerini ısı ile denatüre ederek doku hasarı yapmaktadır. Değişken yönlerde elektrik akımı üreterek, elektrikle yüklenmiş moleküllerin hızlı şekilde hareket etmesini sağlar. Moleküllerin neden olduğu sürtünme ısı üretir. Dokunun kömürleşmesi ve kuruması alternatif akım direnci

oluşturarak RFA etki alanını sınırlandırır ve çevre dokunun etkilenmesini engeller. Yaklaşım olarak açık cerrahi, laparoskopik ve perkütan yollar tercih edilebilir. Periferik yerleşimli ve vasküler yapılara <1 cm'den yakın karaciğer metastazlarında olası komşu organ ve vasküler yaralanma riski nedeni ile önerilmemektedir (69-71). RFA uygulama öncesinde hasta seçiminde kullanılabilen prognostik skorlama sisteminde; sistemik tedaviye cevap, metastaz sayısının üçten az olması, en büyük metastatik lezyonun <3 cm olması, CEA düzeyinin ≤ 101 olması mevcuttur. Skorlama sisteminde dört puan alan hastaların diğer gruba göre genel sağkalım oranları istatistiksel olarak daha düşüktür (72).

Radyoembolizasyon tümöre lokal radyoterapi verilmesini sağlamaktadır. Yttrium 90 radyoembolizasyonda en sık kullanılan radyoaktif elementtir. Yarı ömrü 64,2 saattir, β ışınması ile kararlı zirkonyum-90'a bozunur. Dokuda penetrasyon derinliği 2,5-11 mm'dir. Radyoembolizasyon öncesi vasküler anatomi tanımlamak için anjiyografi rutin olarak yapılmaktadır. Kullanılan ajanın vasküler yolla istenmeyen dokulara gitmesini engellemek için coil embolizasyon da yapılmaktadır. Hepatik arter yoluyla ajanın verilmesi hepatic dokudan farklı olarak hepatic arter ile kanlanmasını sağlayan tümör dokusunda etkin olmaktadır. Hasta seçimi için şu üç durumun olması gerekmektedir: rezeke edilemeyen metastatik tümör, karaciğerde dominant yerleşimli tümör ve üç aydan uzun yaşam beklentisi. Karaciğer yetmezliği (albumin < 3gr/dl, bilirubin > 2mg/dl), akciğere tek uygulamada 30 Gy ve üzerinde doz alımına neden olan akciğer şantı, hedef organ dışındaki bir bölgenin yeterli arteriyel embolizasyona rağmen embolizasyonunun öngörülmesi, düşük hasta performansı (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performans skoru>2) kontrendikasyon oluşturmaktadır (73-75,77).

Karaciğere yönelik diğer lokal tedaviler arasında, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, geri dönüşümsüz elektroporasyon, hepatic arteriyel kemoterapi, portal ven infüzyon kemoterapisi, transarteriyel embolizasyon, perkütan etanol eneksiyonu, kemosatürasyon ve viroembolizasyondur (76).

Klinik olarak cerrahiye uygun hastalarda, lokal tedavi ve cerrahiye karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak karaciğer metastazektomisi olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde tedavi öncesi başlangıçta cerrahi yapılabilmektedir.

Geriye kalan geniş hasta popülasyonunda lokal tedavilerin sağ kalımı arttırdığı gösteren çalışmalar olsa da; lokal tedavide hasta seçimi için mutlak kriterler yoktur. Metastazektomiye klinik olarak tolere edemeyecek kırılğan hasta grubunda ya da teknik olarak metastazektomi yapılamayan durumlarda önerilmektedir (76).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Özellikleri:

Temmuz 2002 - Mayıs 2015 tarihleri arasında kolorektal adenokarsinom tanısı olan ve karaciğer metastazı nedeni ile lokal tedavi(ler) (karaciğer metastazektomisi, RFA veya TARE/ TACE) yapılan ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen, dosyasında çalışma amacının sağlanabilmesi için yapılacak analizlere yeterli verilere ulaşılabilen hastalar değerlendirildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek önceden planlanan demografik, patolojik ve klinik verileri (operasyon tarihleri, karaciğere yönelik lokal tedavi tarihleri, kaç seri kemoterapi aldıkları, kemoterapi rejimleri gibi) ile kansere bağlı progresyon ve ölüm tarihleri gibi verileri elde edildi. Gerekli hallerde progresyon bilgileri, hastane elektronik sisteminden ulaşılan radyoloji / nükleer tıp / patoloji raporları kontrol edilerek doğrulandı. Dosyasında ölüm bilgilerine ulaşılamayan veya olmayan hastalar için merkezi "ölüm bildirim sistemi" üzerinden kontroller yapıldı. Bu çalışma öncesinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.05.2016 tarihli 09.02016.324 protokol kodlu etik kurul onayı alındı.

Etkinlik Değerlendirme:

Her bir seride uygulanan anti-kanser tedavilere olan yanıt öncelikle dosya bilgilerinden not edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerilerine göre not edilen solid tümör yanıt kriterleri; Tam yanıt (CR); bilinen tüm hastalığın kaybolması ve bunun dört hafta içinde doğrulanması, kısmi cevap (PR); hastalığın %50'den fazla küçülmesi, stabil hastalık (SD); hastalığın PR ve PD kriterlerini karşılamaması, progresif hastalık (PD); hastalığın % 25'ten fazla büyümesi veya yeni lezyonun ortaya çıkması şeklindedir. Mevcut dosya bilgilerinden hastanın yanıt durumuna karar verilemediği hallerde, hastanın dosyası, önceki / sonraki anti-kanser tedavileri, varsa radyoloji / nükleer tıp raporları, yardımcı olabilecek ek serum tümör belirteç seviyeleri bir medikal onkolog eşliğinde tekrar değerlendirildi ve hastanın ilgili anti-kanser tedavi için yanıt durumuna karar verildi.

Sağkalım Analizi:

Başvuruda erken evre olan hastaların hastalığının yinelenme tarihleri not edildi. Tüm hastalar için metastatik hastalığa yönelik tedaviler 1., 2., 3. ve 4.seri olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalar için ve dört seriden fazla anti-kanser tedavi alan hastalar için alınan toplam anti-kanser tedavi seri sayıları not edildi.

Hastalık seyri sırasında gözlenen progresyon ve ölüm; sırasıyla progresyonsuz sağkalım (PSK) ve post-metastaz sağkalım açısından “olay” olarak kabul edildi. Birinci seri tedavi için PSK (PSK1): nüks/metastatik hastalık tanı tarihinden progresyon veya ölüme kadar geç süre (hangisi erken gerçekleştiyse), 2. Seri tedavi için PSK (PSK2): nüks/metastatik hastalık için başlanan 2. seri başlangıç tarihinden progresyon veya ölüme kadar geç süre (hangisi erken gerçekleştiyse), 3. seri tedavi için PSK (PSK3): nüks/metastatik hastalık için başlanan 3.seri başlangıç tarihinden progresyon veya ölüme kadar geç süre (hangisi erken gerçekleştiyse), 4. Seri tedavi için PSK (PSK4): nüks/metastatik hastalık için başlanan 4. seri başlangıç tarihinden progresyon veya ölüme kadar geç süre (hangisi erken gerçekleştiyse) şeklinde tanımlandı.

Başvuruda erken evre hastaların hastalısız sağkalım süresi görece uzun olduğu için, tüm hastaların genel sağkalım analizinin “metastaz gelişimi sonrası sağkalım” şeklinde yapılmasına karar verildi. Post-metastaz sağkalım; hastanın sağ olarak bulunduğu son tarih veya ölüm tarihi ile nüks/metastatik hastalık gelişim tarihi arasında kalan süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) version 16 kullanılarak yapıldı. Post-metastaz sağkalım için tek değişken analizde log-rank testi kullanıldı ve tanı yaşı, cinsiyet, tümör lokasyonu, ilk tanı anında evre, grad, musin varlığı, lenfatik / vasküler / perinöral invazyon varlığı, metastazektomi sayısı, karaciğere yönelik yapılan lokal tedavilerin zamanlaması, kullanılan biyolojik ve sitotoksik ajan sayısı ve tiplerinin muhtemel etkileri değerlendirildi. Tek değişken analizde $p \leq 0,05$ bulunan değişkenler bağımsız

etkilerinin testi için Cox-Regresyon analizi modeline yerleştirildi. Kaplan-Meier sağkalım eğrisi kullanılarak medyan progresyonsuz sağkalım ve post-metastaz genel sağkalım hesaplandı.



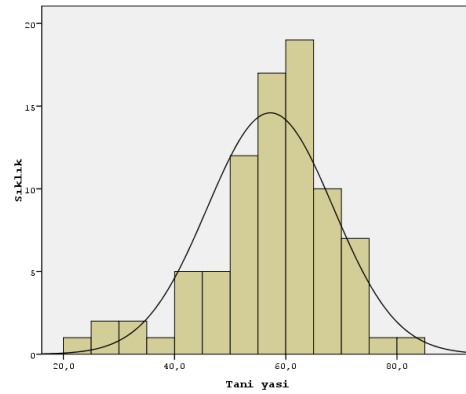
4.BULGULAR

Hasta Özellikleri:

Karaciğere metastatik kolorektal kanser tanısı alan ve lokal tedavi uygulanan (metastazektomi, RFA, TARE/ TACE) toplam 86 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 30'u kadın (%35), 56'sı erkekti (%65). Hastaların medyan tanı yaşı 58,4 idi (min-max: 22,8-81,1) (**Grafik 1.**).

Tüm hastalara izlemleri boyunca toplam 102 lokal tedavi girişimi yapıldı. Bu lokal tedaviler 72 hastaya karaciğer metastazektomisi, 12 hastaya RFA, 18 hastaya da TARE şeklindeydi. (**Tablo 4.**)

Grafik 1. Hastaların tanı yaşı histogramı



Tablo 4. Karaciğere yönelik lokal tedavi sayıları

Tedavi	1. seri	2. seri	3. seri	Toplam
Karaciğer metastazektomisi	60 (%83.3)	11 (%15.3)	1(%1.4)	72 (%100)
RFA	10 (%83.3)	1(%8.3)	1(%8.3)	12 (%100)
TARE/TACE	11 (%61.1)	7(%38.9)	0	18 (%100)

Eşlik eden yandaş hastalıklar değerlendirildiğinde en sık hipertansiyon %27,9 (HT), Diabetes Mellitus %20 (DM), obstruktif akciğer hastalıkları %9,3 (KOA) veya astım) ve koroner arter hastalığı %6,9 (KAH) izlendi (**Tablo 5.**)

Tablo 5. Eşlik eden yandaş hastalıklar

Yandaş hastalık	n	%	Yandaş hastalık	n	%
HT	24	27,9	Tiroid Hastalığı	2	2,3
DM	18	20	Psikiyatrik Hastalık	1	1,1
KOAH-ASTİM	8	9,3	İkincil Malignite	1	1,1
KAH	6	6,9	WPW*	1	1,1
BPH	5	5,8	Taş Nedenli Nefrektomi	1	1,1
KBY	3	3,4	Polipozis Coli	1	1,1
Aort Anevrizması	2	2,3	Komorbid hastalık yok / bilinmeyen	36	42

HT; hipertansiyon, DM; diabetes mellitus, KOAH; kronik obstruktif akciğer hastalığı, KAH; koroner arter hastalığı, BPH; benign prostat hiperplazisi, KBY; kronik böbrek yetmezliği, *WPW; Wolf-parkinson white sendromu

Primer tümörün yerleşim yerleri azalan sırayla, rektosigmoid kolon (n=25, %29), rektum (n=25, %29,9), sağ kolon / çekum (n=9, %10,5) ve sol kolon (n=4, %4,7) şeklindeydi. İki hastanın (%2,3) primer tümör lokalizasyonu dosya bilgilerinden anlaşılamadı (**Tablo 6.**).

Tablo 6. Primer tümör lokalizasyonu

Tümör lokalizasyonu	N	%
Rektosigmoid	41	47,7
Rektum	25	29,9
Sağ kolon-çekum	9	10,5
Transverse kolon	5	5,8
Sol kolon	4	4,7
Bilinmiyor	2	2,3

Vakalar ilk başvuru evresine göre değerlendirildiğinde erken evre olduğu bilinen on üç hastanın kütatif cerrahiden bir süre sonra nüks ettiği ve nükse yönelik tedavi(ler) aldıkları görülmüştür. Erken evre olduğu bilinen 13 hastadan 2 tanesi rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoradyoterapi, 8 tanesi ise postoperatif adjuvan tedavi almıştır. Bu hastaların en sık nüks bölgesi karaciğer (12/13) olarak saptanmıştır. Başvuruda erken evre hastaların hastaliksız sağ kalım süresi medyan 15,4 ay (%95 GA; 13,5-17,2) olarak hesaplanmıştır. De novo metastatik olduğu bilinen hastaların (n=73) 8 tanesine konversiyon kemoterapisi uygulanmıştır.

Metastatik Hastalıkta 1. Seri Tedavi

Seksen altı hastanın 3 tanesinde küratif olarak primer tümör cerrahisi ve karaciğer metastazektomisi yapılmış, sonrasında da oxaliplatin bazlı rejim alıp (hedef ajan olmaksızın) bu hastalar nüks etmemiştir.

Birinci seride (met-1) uygulanan tedaviler, cerrahi, sistemik kemoterapi, RFA ve TARE yapıp yapılmamasına göre analiz edildiğinde cerrahi ve sistemik kemoterapi en sık uygulanan tedavi seçeneği olarak izlendi (**Tablo 7**).

Tablo 7.Metastatik hastalıkta 1. seri tedavi türleri

Tedavi	N	%
Cerrahi	2	2,3
Sistemik Kemoterapi	22	25,5
Cerrahi ve Sistemik KT	53	61,6
Cerrahi ve RFA	1	1,1
TARE ve KT	2	2,3
Cerrahi ve KT ve RFA	3	3,4
Bilinmiyor	3	3,4
Toplam	86	100

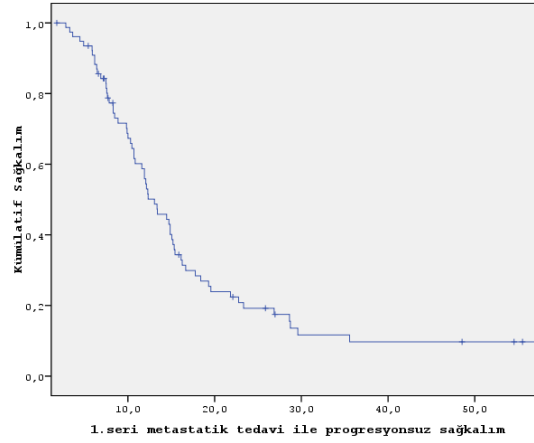
Met-1 tedavide kullanılan kemoterapi seçenekleri değerlendirildiğinde okzaliplatin bazlı ve irinotekan bazlı rejim kullanma sıklığı benzer olarak saptanmıştır. Seksen altı hastanın 62 (%74)'sinde biyolojik ajan kullanılmıştır. Bevasizumab 52 hastada (%62), cetuksimab da 10 hastada (%12) tedavi rejimine eklenmiştir (**Tablo 8**).

Tablo 8. Met-1 tedavide kullanılan kemoterapi rejimleri

Tedavi rejimi		n	%
Okzaliplatin bazlı tedaviler	Folfox veya Xelox	8	9,6
	Folfox+Bevasizumab	20	24
	Folfox+Setuksimab	1	1,2
	Folfox →idame kapesitabin	1	1,2
	Folfox+Beva →idame kapesitabin	7	8,4
İrinotekan bazlı tedaviler	Folfiri	5	6
	Folfiri+Bevasizumab	21	25,3
	Folfiri+Setuksimab	6	7,2
	Folfiri →idame kapesitabin	1	1,2
	Folfiri+Beva →idame kapesitabin	2	2,4
	Folfiri+Setuksimab →idame kapesitabin	3	3,6
Tekli 5-FU/ veya Kapesitabin		2	2,4
Beva +kapesitabin		2	2,4
Bilinmiyor		5	6
		84	100

Met-1 tedavi ile Progresyonsuz Sağ Kalım (PSK)

Met-1 PSK analizinde verisi tam değerlendirmeye uygun 78 hastada 62 progresyon tespit edildi. Medyan PSK 13 ay (%95 GA, 10,4-15,6) olarak hesaplandı (**Grafik 2**). Met-1 tedavide sadece KT alan hastaların mPSK1 10,8 ay (%95 GA, 9,2-12,4) iken, kemoterapi alan ve karaciğere lokal tedavi(ler) yapılan hastaların mPSK1 14,8 ay (%95 GA, 12.3-17.4) olarak hesaplandı (Log-rank testine göre $p=0.021$).



Grafik 2. Çalışmaya alınan hastaların 1.seri metastatik tedavi(ler) ile progresyonsuz durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Metastatik birinci seri tedavi sonlanma nedenlerine bakıldığında en sık neden 47 hastada (%55) planlanan tedavinin bitmesi olurken, ikinci en sık neden 22 hastada (%25) hastalık progresyonu olarak saptandı (**Tablo 9**).

Tablo 9. Met-1 tedavi bitiş nedenleri

Tedavi Bitiş Nedeni	N	%
Planlanan Tedavi Bitti	47	55
Tedavi Devam Ediyor	4	5
Hastalık Progresyonu	22	25
Takipten Çıkma	2	2
Toksisite	5	6
Bilinmiyor	6	3,6
Toplam	86	100

Met-1 tedavi sırasındaki gözlenen en iyi yanıt değerlendirildiğinde, 24 hastada (%28) tam izlenmiştir (**Tablo 10**). Tedavi yanıtına göre hesaplanan progresyonsuz sağkalım; tam yanıtta mPFS1 19,5 ay (0-42) olarak hesaplanmıştır (**Tablo 11**).

Tablo 10. Metastatik hastalıkta 1. seri tedavi sırasında en iyi tedavi yanıtı

Met. 1 Tedavi Sırasında En İyi Yanıt	N	%
Tam Yanıt	24	28
Kısmi Yanıt	15	17,4
Stabil Hastalık	13	15
Progresif Hastalık	22	25,6
Bilinmiyor	9	10

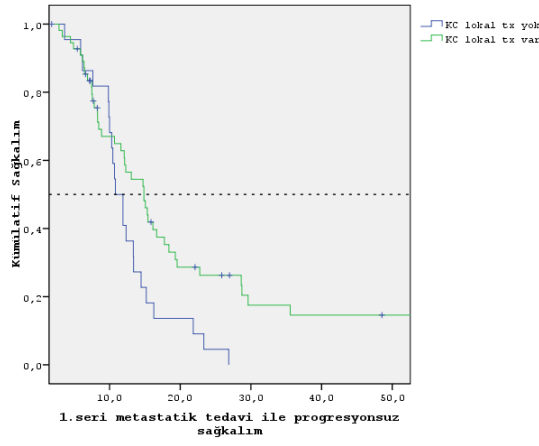
Tablo 11. Met-1 tedavi sırasında alınan en iyi yanıtta göre medyan PSK verileri

Met. 1 Tedavi Sırasında En İyi Yanıt	mPSK1 (ay) (%95 GA)
Tam Yanıt	19,5 (0-42)
Kısmi Yanıt	11,9 (9,5-14)
Stabil Hastalık	12,1 (3,6-20)
Progresif Hastalık	7,6 (4,8-10,4)

Met.1 tedavide karaciğere yönelik lokal tedavi alan 56 hastada (%71) 40 olay gözlenirken, lokal tedavi almayan 22 hastada (%28) 22 olay gözlenmiştir. Hastaların mPSK1 değerleri karşılaştırıldığında lokal tedavi almayan grupta 10,8 ay (%95 GA, 9,1-12,4), lokal tedavi alan grupta ise 14,8 ay (%95 GA, 11,5-18,2) olarak hesaplanmıştır (**Tablo 12, Grafik 2**) (Log-rank analizine göre $p=0.021$).

Tablo 12. Met-1 tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan gruplarda izlenen olay sayı ve oranları

Karaciğer yönelik	Toplam hasta sayısı	Olay (progresyon)	Sensör edilen (progrese olmayan)
Lokal tedavi yok	22	22	0
Lokal tedavi var	56	40	16
Toplam	78	62	16



Grafik 3. 1.seri metastatik tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupların PSK karşılaştırılması

Metastatik Hastalıkta 2. Seri Tedavi

İkinci seride toplam 60 hastaya çeşitli tedaviler uygulanmıştır. Bunlardan 36 (36/60) hastanın sadece sistemik KT ile tedavi edildiği görülmektedir. İki hastaya sadece cerrahi, iki hastaya sadece RF ve 1 hastaya sadece TARE yapılırken kalan 19 hastaya sistemik KT ye ek olarak diğer tedavi seçeneklerinden bir veya birden fazlası uygulanmıştır (**Tablo 13**).

Tablo 13. Metastatik hastalıkta 2. Seri (Met-2) tedavi türleri

Tedavi	n	%
Cerrahi	2	2,3
Sistemik Kemoterapi	36	42
Cerrahi ve KT	9	12,5
Cerrahi ve RFA	2	2,3
TARE ve KT	3	3,5
KT ve RFA	1	1,2
Cerrahi ve KT ve RFA	1	1,2
KT ve Radyoterapi	1	1
Cerrahi ve KT ve RT	1	1,2
RF	2	2,3
TARE	1	1,2
KT ve Akciğer Metastazektomi	1	1,2
Met-2 tedavisi yok	26	30
Toplam	86	100

Toplam 14 (14/53) hasta biyolojik ajan olmadan tedavi edilmiş (FOLFOX, FOLFIRI veya tek ajan kapesitabin/5FU ile), 38 (38/53) hasta ise biyolojik ajanlar ile tedavi edilmiştir (bevasizumab veya setuksimab). Otuz üç (33/86) hasta ikinci seri bir

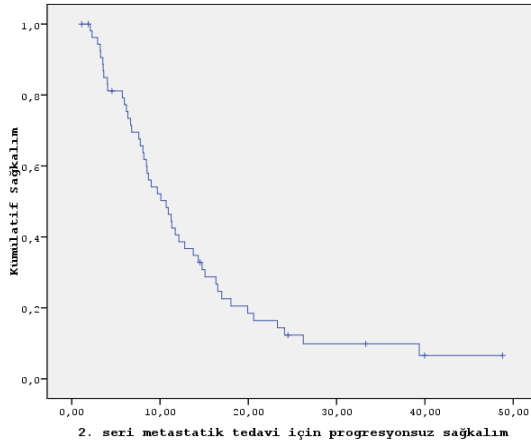
sistemik kemoterapi almadılar veya aldıkları tedavilere ait kayıt bulunmamaktadır (**Tablo 14**).

İkinci seri tedavi bitiş nedenine göre değerlendirildiğinde en sık iki neden 22 hastada (%25,6) planlanan tedavinin bitmesi ve 22 hastada (%25,6) hastalık progresyonu olduğu izlendi (**Tablo 15**).

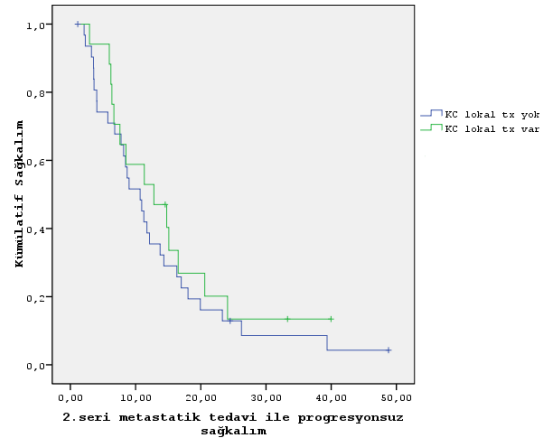
Met-2 tedavi ile Progresyonsuz Sağ Kalım (PSK)

Verileri analiz edilen 55 hastada, 47 olay (progresyon gözlemlendi). mSK2 10,7 ay idi (%95 GA 7,7-13,7) (**Grafik 3**).

Met-2 tedavide analiz edilen 51 hastanın 33 tanesine (%38) karaciğere yönelik lokal tedavi yapılmamıştı. Lokal tedaviler içinde en sık olarak 10 tane (%11,6) metastazektomi yapılmıştır (**Tablo 15**). İkinci seride karaciğere lokal tedavi yapılmayan hastaların mPSK2 10,7 ay (%95 GA 7,6-13,7), karaciğere lokal tedavi yapılan hastaların mPSK2 12,8 ay (%95 GA 4,8-20,8) idi. Log-rank testine göre bu karşılaştırma anlamı değildi ($p=0.4$) (**Grafik 4**).



Grafik 4. Çalışmaya alınan hastaların 2.seri metastatik tedavi(ler) ile progresyonsuz durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 5. 2.seri metastatik tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupların PSK karşılaştırılması (Log-rank, $p=0,4$)

Tablo 14. Met-2 tedavide kullanılan kemoterapi rejimleri

Tedavi rejimi		n	%
Okzaliplatin bazlı tedaviler	Folfox veya Xelox	11	12,8
	Folfox+Bevasizumab	10	11,6
	Folfox+Setuksimab	2	2,3
	Folfox+Beva→idame kapesitabin	1	1,2
İrinotekan bazlı tedaviler	Folfiri veya Xeliri	2	2,3
	Folfiri+Bevasizumab	11	12,8
	Folfiri+Setuksimab	9	10,5
	Folfiri→idame kapesitabin	1	1,2
	Folfiri+Beva→idame kapesitabin	2	2,4
	Folfiri+Setuksimab →idame kapesitabin	3	3,6
Tekli 5-FU/ veya Kapesitabin		1	1,2
Beva + kapesitabin		2	2,4
Setuksimab + kapesitabin		2	2,4
Almamış / Bilinmiyor		29	33,7
Toplam		86	100

Tablo 15. Met-2 tedavi bitiş nedenleri

Tedavi Bitiş Nedeni	N	%
Planlanan Tedavi Bitti	22	25,6
Tedavi Devam Ediyor	4	4,7
Hastalık Progresyonu	22	25,6
Toksosite	5	5,8
Eksitus	1	1,2
Toplam	54	62,8

Tablo 16.Met-2'de karaciğere yönelik lokal tedavi türleri

	N	%
Lokal tedavi yok	32	37,2
Cerrahi	10	11,6
RFA	3	3,5
TARE	4	4,7
Cerrahi ve RFA	1	1,2
Toplam	50	59,3

Metastatik Hastalıkta 3. Seri Tedavi

Toplam (6/43) hasta biyolojik ajan olmadan tedavi edilmiş, 29 (29/43) hasta ise biyolojik ajanlar ile tedavi edilmiştir (**Tablo 17**).

Tablo 17.Metastatik hastalıkta 3.seri kemoterapi rejimleri

Biyolojik ajan durumu	Kemoterapi	N	%
Bevacizumablı tedaviler	Folfox	6	6,9
	Folfiri	5	5,8
	5 Fu / kapesitabin	2	2,3
	Folfiri → idame kapesitabin	1	1,1
Setuksimablı tedaviler	Folfiri	6	6,9
	İrinotekan	4	4,6
	FOLFOX → idame kapesitabin	1	1,1
	Tek ajan Setuksimab	1	1,1
Regorafenib	-	3	3,4
Biyolojik ajan almamla	FOLFOX/ XELOX	2	2,3
	Mitomisin c	2	2,3
	Raltitrexed	2	2,3
Toplam		35	40.1

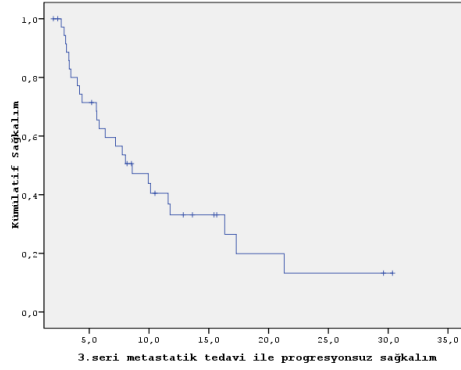
Üçüncü seri tedavi bitiş nedenine göre değerlendirildiğinde en sık neden 18 hastada (%21) hastalık progresyonu olduğu izlendi (**Tablo 18**).

Tablo 18. Metastatik hastalıkta 3. seri tedavinin bitiş nedeni

Tedavi Bitiş Nedeni	N	%
Planlanan Tedavi Bitti	10	11.6
Tedavi Devam Ediyor	4	4.7
Hastalık Progresyonu	18	21
Toksosite	4	4.7
Eksitus	0	0
Toplam	34	39.6

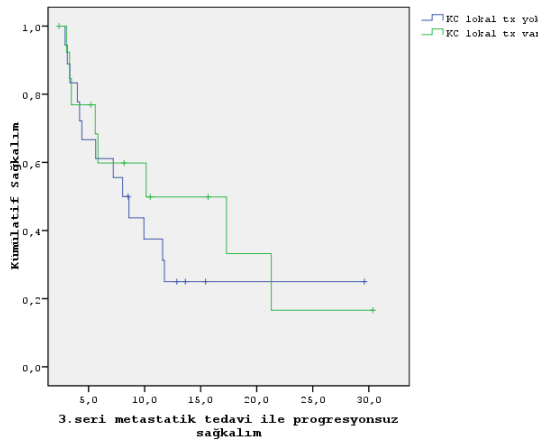
Met-3 tedavi ile Progresyonsuz Sağ Kalım (PSK)

Verileri analiz edilebilen 37 hastada, 25 olay (progresyon gözlendi). mPSK 8,6 ay idi (%95 GA7,7-13,7)(**Grafik 6**).



Grafik 6. Çalışmaya alınan hastaların 3.seri metastatik tedavi(ler) ile progresyonsuz durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Met-3 tedavide verileri analiz edilebilen 32 hastanın 14 tanesine (%43) karaciğere yönelik lokal tedavi yapılmıştır. Lokal tedaviler içinde en sık olarak 7 tane (%8) TARE yapılmıştır (**Tablo 19**). İkinci seride karaciğere lokal tedavi yapılmayan hastaların mPSK3 8 ay (%95 GA 5,3-10,7), karaciğere lokal tedavi yapılan hastaların mPSK3 10,1 ay (%95 GA 0-22,6) idi. Grupların mPSK3 açısından karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log-rank testi, $p=0,5$ - **Grafik 6**)



Grafik 7. 3.seri metastatik tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almamayan grupların PSK karşılaştırılması (Log-rank, $p=0,5$)

Tablo 19.Metastatik hastalıkta 3. seri tedavi sırasında karaciğere yönelik lokal tedavi alan ve almayan grupta izlenen olay oranları

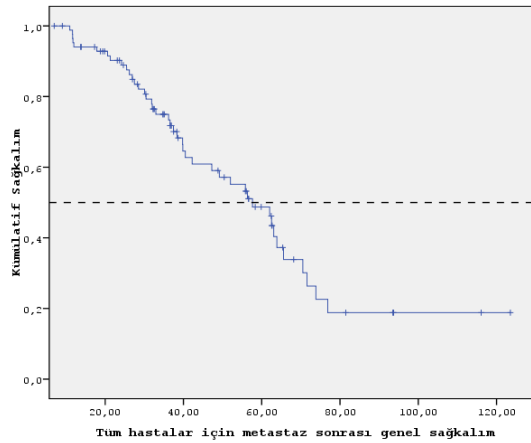
Karaciğer yönelik	Toplam hasta sayısı	Olay (progresyon)	Sensör edilen (progrese olmayan)
Lokal tedavi yok	18	13	5
Lokal tedavi var	14	8	6
Toplam	32	21	11

Metastatik Hastalıkta 4. Seri Tedavi

Metastatik hastalığa yönelik uygulanan 4. seri tedavide sistemik ve/veya cerrahi tedavi alan hasta sayısı 21 olarak saptandı. Ancak bu hastaların PSK verisini hesaplamak için verileri uygun olan 12 vardı. Hasta ve olay (progresyon) sayısının azlığı nedeni ile met-4 tedavi için PSK hesaplanamadı.

Tüm Hastalar için Post-metastaz Genel Sağkalım

Verileri analiz edilen 86 hastada, 42 olay (ölüm) gözlemlendi. Post-metastaz medyan sağkalım 57,6 ay (%95 GA 46-69,2) olarak hesaplandı (**Grafik 8**).



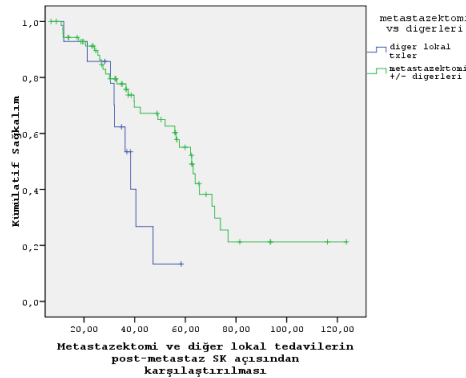
Grafik 8. Tüm hastalar için post-metastaz genel sağkalım durumunu gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Post-metastaz Genel Sağkalım için tek değişken analiz ve log-rank testi

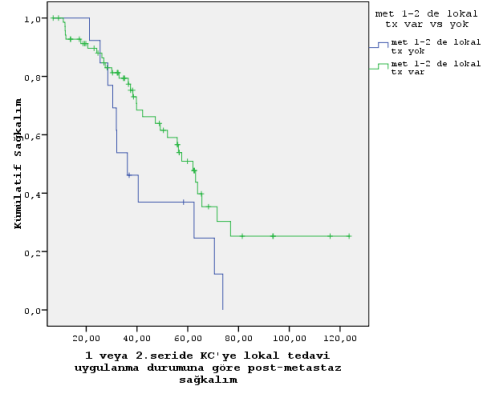
Genel sağ kalım üzerine etkisi olan veya etkisi olduğu düşünülen faktörler Log-rank tek değişken analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı parametreler ve p değerleri; yaş ≤ 58 ($p=0.04$), karaciğere yönelik erken dönemde yapılan lokal tedaviler (metastatik 1. ve 2. seride yapılan) ($p=0.53$) ve karaciğer metastazektomisi yapılmış olması ($p=0.18$) şeklinde tespit edildi (**Tablo 22**).

Post-metastaz Genel Sağkalım için Cox regresyon analizi

Tek değişken analizde post-metastaz sağkalım açısından anlamlı farklılıkları bulunan yaş (≤ 58 vs > 58), karaciğer yönelik lokal tedavi tipi (metastazektomi vs diğer lokal tedaviler) ve karaciğere yönelik lokal tedavilerin zamanlaması (1-2. Seride lokal tedavi vs ≥ 3 . Seride lokal tedavi) Cox regresyon analizi modeline yerleştirildiğinde; yaş (RR 2,78; %95 GA 1,3-5,97; $p=0,009$) ve karaciğere yönelik lokal tedavinin zamanlaması (RR 3,01; %95 GA 1,28-7,06; $p=0,011$) parametrelerinin post-metastaz sağkalımı belirleyen bağımsız faktörler oldukları görülmüştür. Karaciğere yönelik yapılan lokal tedavi tipinin (metastazektomi vs diğer lokal tedaviler), postmetastaz sağkalım açısından bağımsız bir etkisi olmadığı saptanmıştır ($p=0,149$) (**Tablo 20**).



Grafik 9. Metastazektomi ve karaciğere yönelik diğer lokal tedavilerin post-metastaz sağkalım açısından karşılaştırılması (tek değişken Log-rank $p=0,018$; Cox-regresyon $p=0,149$)



Grafik 10. Erken ve geç (1-2. Seri ve ≥ 3 .seride) seri tedavide karaciğere yönelik lokal tedavi uygulamasına göre postmetastaz sağkalım (tek değişken Log-rank $p=0,053$; Cox-regresyon $p=0,011$)

Tablo 20. Post-metastaz genel sağkalım için Cox regresyon analizi

Risk faktörü	RR (%95 GA)	P
Yaş ≤ 58 vs >58	2,78 (1,3-5,97)	0,009
Metastazektomi vs diğer lokal tedaviler	-	0,149
Karaciğere lokal tedavi zamanlaması (1-2. seri vs ≥ 3 . Seride)	3,01 (1,28-7,06)	0,011

Tablo 21. Erken ve geç karaciğere lokal tedavi yapılan hastalarda lokal tedavi tiplerinin karşılaştırılması

Karaciğere lokal tedavi zamanlaması	Cerrahi \pm diğer lokal tedaviler	Diğer lokal tedaviler	Toplam
Erken dönem (1 veya 2. seri)	65	6	71
Geç dönem (≥ 3 . seride)	5	8	13
Toplam	70	14	84

* bir hasta için mükerrer yapılan lokal tedavi işlemleri bir defa not edilmiştir. Ki kare testi, $p < 0,001$.

Tablo 22. Post-metastaz genel sağkalım için tek değişken analiz ve log-rank testi

Risk Faktörü	Alt gruplar	mOS (ay)	P
Cinsiyet	Kadın [#]	52	0,858
	Erkek	62	
Yaş	≤58 yaş [#]	70,5	0,04
	>58 yaş	52	
Tümör lokasyonu	Sağ+transvers [#]	65,5	
	Sol + RS	56,3	
	Rektum	39,7	
	Sağ+transvers vs Sol + RS		0,127
	Sağ+transvers vs Rektum		0,384
	Sol + RS vs Rektum		0,758
Başvuru evresi	Evre II-III [#]	55,8	0,610
	Evre IV	57,6	
Grad			NS
Müsin varlığı	Yok [#]	62,5	0,778
	Var	47,2	
LI	Yok [#]	71,5	0,674
	Var	62,5	
VI	Yok [#]	63	0,325
	Var	49	
PNI	Yok [#]	62,5	0,706
	Var	63,8	
Anti-EGFR kullanımı	Yok [#]	62	0,740
	Var	57,6	
Kaç seri KT aldığı	1-2 seri [#]	73,8	0,169
	≥ 3 seri	55,8	
Biyolojik ajan çeşidi (Bevacizumab, anti-EGFR, regorafenib)	0 (hiç) [#]	71,5	
	1-2 seri	49,1	
	3-4 seri	56,3	
	Hiç vs 1-2 seri		0,179
	Hiç vs 3-4 seri		0,157
	1-2 vs 3-4 seri		0,765
	Hiç (a)	71,5	
	Sadece Bevalı rejimler (b)	52	
	Anti-EGFR + Bevalı rejimler (c)	57,6	
	a vs b		0,121
	a vs c		0,201
	b vs c		0,239
Karaciğere yapılan lokal tedaviler			
	1.seride lokal tx yapıldı [#]	63	0,210
	≥2. Seride lokal tx yapıldı	47,2	
	1-2.seride lokal tx yapıldı [#]	62	0,053
	≥3. Seride lokal tx yapıldı	36,2	
	Metastazektomi [#] vs	62,5	0,018
	Diğer lokal txler	38,3	
	Tek tip lokal tx [#]	57	0,391
	Çoklu tip lokal tx	62	

RS; rektosigmoid kolon, LI; lenfatik invazyon, VI; vasküler invazyon, PNI; perinöral invazyon, tx; tedavi

[#]: referans grup

5.TARTIŞMA

Kolorektal kanser, tüm kanser olguları arasında dördüncü sıklıkta izlenmektedir. Yeni tanı vakalarda erkek kadın oranı 1.27'dir **(8-11)**. Tanı alan hastaların yaklaşık dörtte birinde karaciğer metastazı izlenirken; nüks eden vakaların da izlemde dörtte birinde karaciğer metastazı saptanmaktadır. Karaciğer metastazı sonrası tedavi almayan hastalarda beş yıllık sağ kalım %0-5 arasında iken karaciğer metastazektomisi yapılabilen vakalarda bu oran %25-40 arasında değişmektedir. Ancak hastaların tanı anında cerrahiye uygunluk oranı %10-20 arasında değişir **(62-63)**. Literatürde karaciğere metastatik cerrahiye uygun olan hasta grubunda, cerrahi ve lokal tedavileri karşılaştıran prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur. Lokal tedavilere aday hasta grubu olarak cerrahi tedavi uygulanan ya da cerrahi yaklaşıma uygun olmayan olgular seçilmektedir.

Karaciğere yönelik cerrahi tedavi, karaciğere metastatik KKK'de en etkin tedavi olarak kabul edilmektedir. Beş yıllık sağ kalım %28-50 arasında değişmektedir. Ancak KKK tanılı hastaların ileri yaş hasta grubu olması ve eşlik eden komorbiditeleri, cerrahi açıdan riskli bir hasta grubunda olmalarına neden olmaktadır. Cerrahi sırasında perioperatif mortalite oranı %0-4,4 morbidite oranı %20-33 arasında değişir. Sık görülen morbidite nedenleri; kanama, safra sızıntısı, perihepatik abse ve karaciğer yetmezliğidir **(87)**. Karaciğere sınırlı metastatik KKK'de hasta seçiminin net kriterlerin olmaması tedavi algoritması oluşturulmasında zorluklara neden olmaktadır. Hastaların cerrahiye yönlendirilme oranının tartışıldığı bir çalışmada, vakalar farklı bir multidisipliner ekip tarafından ve ayrıca hepatobilier radyoloji uzmanı ve karaciğer cerrahından oluşan ekip tarafından tekrar tartışıldıktan sonra cerrahiye yönlendirilme oranının %142 artabileceği saptanmıştır **(88)**.

RFA, karaciğere metastatik hastalık için uygulanabilecek lokal tedavi yöntemlerinden bir tanesidir. RFA sonrası lokal tümör progresyon oranları %8,8-40, beş yıllık sağ kalım oranları %20-48,5 arasında değişmektedir **(78)**. RFA uygulanan hasta grubu ile cerrahi uygulanan hasta grubu sağ kalım ve lokal nüks açısından karşılaştırıldığında, literatürde bazı çalışmalarda benzer sağ kalım oranları, bazı

çalışmalarda ise cerrahinin üstün olduğu bulunmuştur. Uzun dönem sağ kalımı değerlendirmek için 198 hasta ile yapılan çalışmada beş yıllık ve on yıllık sağ kalım oranları %27,6 ve %15 olarak bulunmuştur (79).

Selektif internal radyasyon tedavisi genellikle KRK'de kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Kırk dört hasta ile kemoterapi dirençli karaciğer metastatik hastalarda kemoterapi ve kemoterapi ile selektif internal radyasyon tedavisi (SIRT) karşılaştırılmış, medyan progresyonsuz sağ kalım sadece kemoterapi alan grupta 4,5 ay, kemoterapi + SIRT tedavisi alan grupta 2,1 ay ($p=0.03$), genel sağ kalım oranları 10,3 ay ve 7,3 ay ($p=0.8$) şeklinde saptanmıştır (80). Halen devam eden ve sonuçları tamamlanmamış olan başka bir çalışmada karaciğere metastatik kolorektal kanser tanısı olup sınırlı ekstrahepatik metastazı olan ve olmayan hastalarda; birinci seri tedavide sadece kemoterapi (mFOLFOX +/- bevasizumab) ve kemoterapi + SIRT karşılaştırılmıştır. Karaciğere sınırlı genel yanıtta, istatistiksel anlamlı fark saptanmış (kontrol grubunda %68, SIRT alan grupta %78,7; $p=0,042$). Ancak karaciğer rezeksiyon oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (kontrol %13,7 SIRT %14,2; $p= 0,857$). Medyan progresyonsuz sağ kalım açısından ise fark bulunmamıştır (kontrol 10,2 ay SIRT 10,7 ay; $p=0,43$). Çalışmanın genel sağ kalım analiz sonuçları henüz rapor edilmemiştir (81).

Yürütmüş olduğumuz bu çalışmada karaciğere yönelik lokal tedavi (metastazektomi, radyofrekans ablasyon [RFA], kemo/radyo embolizasyon) yapılan metastatik KRK vakalarında; hangi hastalara bu tedavilerin uygulandığı, hangi nedenlerle uygulanan yöntemin seçildiği, lokal tedavilerin başarı oranları, başarılı / başarısız olan vakalar arasında varsa saptanabilen farklar, tedavi sonrasında hastalığın lokal veya sistemik olarak geri gelme süresi ve hastalık nedenli ölüme kadar geçen süre gibi parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştı.

Merkezimizde lokal tedavi yapılıp yapılmayacağı ve hangi lokal tedavinin yapılacağı kararı; medikal onkoloji, genel cerrahi, radyoloji ve nükleer tıp uzmanlarının katıldığı multidisipliner bir ekip tarafından belirlenmektedir. Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile hasta seçiminde toplantılarda yapılan tartışmaların içeriği değerlendirilemedi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası radyolojik görüntülerine ulaşılamaması ve farklı görüntüleme yöntemlerinin

(PET/CT, MR, BT, US) karşılaştırılmasının zorluğu nedeni ile karaciğer ait ayrıntılı radyolojik bulgulardan metinde bahsedilememiştir.

Çalışmaya alınan 86 hastanın ortalama tanı yaşı ortalama 58,4 yıl, cinsiyete göre dağılımı kadın 30 (%35), erkek 56 (%65), erkek / kadın oranı 1.85 olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak tanı yaşı dağılımında 50-70 yaş arasındaki hasta grubu çoğunluğu oluşturdu. Erkek kadın oranı, literatürdeki erkek kadın oranıyla paralel bulundu (**82**). Erişkin grupta 2004-2006 yılları arasında KRK tanısı alan 2086 hasta ile yapılan bir çalışmada 45 yaş altındaki hastalar, ileri yaş grubundaki hastalarla (45-80 yaş, 80 yaş üstü) karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım oranları (%67,1 vs %54,7 vs %33,4, $p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi bulunmuştu (**84**). Bizim çalışmamızda yaş grupları medyan değer olan 58 yaşa göre (≤ 58 yaş ve >58 yaş olarak) iki gruba ayrıldıktan sonra yapılan tek değişken (GS ≤ 58 yaş için 70,5 ay vs >58 yaş 52 ay; Log-rank testi $p=0,04$) ve çok değişkenli COX regresyon analizinde (RR 2,78; %95 GA 1,3-5,97; $p=0.009$), tanı anında ≤ 58 yaş olan hastaların post-metastaz sağkalımlarının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi olduğu saptandı. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda erken yaş olası iyi bir prognostik faktör olarak gözlemlendi. Genç hasta grubunda daha düşük komorbidite oranının olması ve cerrahi açıdan daha düşük riskli grupta yer olması bu farkın olası nedenlerini açıklayabilir. Cinsiyet, post-metastaz sağkalımı belirleyebilen bağımsız faktörlerden birisi olarak karşımıza çıkmadı (erkek 62 ay, kadın 52 ay; Log-rank testi $p=0.858$).

Metastatik KRK'de 2005-2008 yılları arasında yaklaşık 12600 hasta ile yapılan çalışmada en sık komorbidite olarak kardiyovasküler hastalıklar (%55,7) rapor edilmiştir (**85**). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kardiyovasküler hastalıklar (HT %27,9; KAH %6,9) önde gelen yandaş hastalıklar arasındaydı.

KRK'de genel olarak distal tümörler, proksimal tümörlerden daha sık gözlenmektedir. En sık bildirilen primer tümör lokalizasyonu rektosigmoid bölgedir (**82**). Evre IV kolon kanserinde 2200 hasta ile yapılan bir çalışmada proksimal ve distal kolon yerleşimi karşılaştırılmış; distal kolon lehine kansere spesifik sağ kalım analizinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (**83**). Çalışmaya alınan hasta grubunda kolon lokalizasyonu, rektum lokalizasyonundan daha sıklıkla (kolon, 59 hasta, %68; rektum, 25 hasta, %29). En sık primer tümör lokalizasyonu (41 hasta, % 47,7)

ise rektosigmoid bölgede saptandı. Tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında ilişki incelendiğinde; proksimal tümörlerin medyan post-metastaz sağkalımı 65,5 ay, distal tümörlerin 56,3 ay, rektumun ise 39,7 ay bulundu. Tümör lokasyonu için tek değişken analiz hem proksimal vs distal tümörler (splenik fleksura proksimal ve distali) hem de sağ+transvers kolon vs sol+rektosigmoid kolon vs rektum olarak 2 farklı şekilde yapıldı. Her iki analizde de, lokasyona göre medyan sağkalım değerleri numerik olarak farklı olsa da, primer tümör lokalizasyonunun post-metastaz sağ kalım açısından istatistiksel önemi gösterilemedi.

Hastalar başvuru evresine göre sınıflandığında; 13 hasta (%15) evre II-III olup cerrahi sonrası evre IV'e progrese, 73 hasta (%85) ise de novo evre IV olarak saptandı. Başvuru evresi KRK'de en önemli prognostik faktör olmasına rağmen; çalışmamızda evre IV'e progrese olan grupta, de novo evre IV olan grup arasında post-metastaz sağ kalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (55,8 ay vs 57,6 ay; Log-rank testi $p=0.61$) (45).

Teorik olarak KRK'de prognostik önemi olduğu bildirilen patolojik bulgulardan tümöral grad, müsin varlığı, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyonun post-metastaz sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi. Bu değişkenlerin alt grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Metastatik kolorektal kanserde en iyi sağkalımın aktif sitotoksikler olarak bilinen 5-FU, irinotekan ve okzaliptatinin üçüne de maruz kalan hastalarda olacağı bilinmektedir. Buna ek olarak VEGF yolağı üzerinde etki eden ilaçlar (bevasizumab ve aflibersept), anti-EGFRler (setuksimab ve panitumumab) ve tirozin kinaz inhibitörlerine (regorafenib) maruz kalmanın da çeşitli serilerde sağkalım faydası olduğunu gösterir prospektif randomize çalışmalar bildirilmiştir(86). Çalışmamızda hastalar biyolojik ajan (anti-VEGF, anti-EGFR, regorafenib) alıp almamasına ve aldığı biyolojik ajan türüne göre sağkalım açısından değerlendirildi. Medyan post-metastaz sağ kalım, biyolojik ajan almayan grupta 71,5 ay, 1-2. seri biyolojik ajan alan grupta 49,1 ay, 3-4 seri biyolojik ajan alan grupta ise 56,3 ay olarak hesaplandı. Hiç biyolojik ajan almayan hastaların daha uzun sağkalımı olmasının tek nedeni, başvuruda küratif rezeke edilen karaciğer metastatik hastalığı bulunan hastalara post-operatif m-adjuvan okzaliptatin bazlı tedaviler uygulanmasıydı. Her ne kadar 3-4 seri

biyolojik ajan alan hastaların sağkalımları nümerik olarak 1-2 seri alanlardan daha iyi görünse de istatistiksel anlam tespit edilemedi (Log-rank testi $p=0,765$). Çalışmadaki toplam hasta sayısının azlığı, bu bulgunun ileri alt analizlerini yapmamıza izin vermedi. Biyolojik ajan türü açısından inceleme yapıldığında; anti-EGFR + bevasizumab alan grupta medyan post-metastaz sağkalım 57,6 ay, sadece bevasizumablı tedaviler alan grupta ise 52 ay olarak hesaplandı (Log-rank testi $p=0,239$). Yine hasta sayısının azlığı ileri alt analizler yapılmasına ve yeni hipotezler üretilmesine izin vermedi. Bulgularımıza göre alınan biyolojik ajan seri sayısı veya çeşidi hastaların sağkalımı üzerinde anlamlı etki göstermedi.

Lokal tedaviler açısından değerlendirildiğinde 72 hastaya karaciğer metastazektomisi (1. seri tedavide 60 hasta, 2. seri tedavide 11 hasta, 3. seri tedavide 1 hasta), 12 hastaya RFA (1. seri tedavide 10 hasta, 2. seri tedavide 1 hasta, 3. seri tedavide 1 hasta), 18 hastaya TARE (1. seri tedavide 11 hasta, 2. seri tedavide 7 hasta) işlemleri yapıldı. Bazı hastalara birden fazla tedavi türü uygulandı. En sık birlikte uygulanan tedavi şekli metastazektomi ve RFA olarak gözlemlendi. Bu çalışmada lokal tedaviler sonrası medyan post-metastaz genel sağ kalım 57,6 ay olarak hesaplandı. Başlangıçta rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olan KRK tanılı hastaların literatür taraması ile yapılan bir çalışmada medyan genel sağ kalım 45 ay olarak bildirilmiştir (89). MKRK'de RFA uygulanan tüm hastalar değerlendirilmiş ve beş yıllık sağ kalım oranı %27, on yıllık sağ kalım oranı %15 (79) olarak saptanmıştı. Kemoterapi dirençli karaciğere metastatik KRK olgularında yapılan başka bir çalışmada kemoterapi ve SIRT alan grupta genel sağ kalım oranı 7,3 ay saptanmış (80). Literatürde aynı hasta grubu ile bu üç farklı tedaviyi karşılaştıran çalışmalar olmaması nedeni ile elimizdeki sağkalım verilerinin doğrudan literatür ile karşılaştırması yapılamamaktadır.

Bu çalışmada genel sağ kalım açısından metastazektomi ve TARE/RFA grubu karşılaştırıldığında; metastazektomi yapılan grupta medyan sağkalım 62,5 ay, TARE/RFA grubunda 38,3 ay olarak saptandı (Log-rank testi $p=0,018$). Ancak COX regresyon ile yapılan çok değişken analizde karaciğere yönelik lokal tedavi tipinin sağkalım üzerine bağımsız etkisi bulunmadı ($p=0,149$). TARE/RFA grubundaki vaka sayısının düşük olması istatistiksel olarak fark bulunamamasının bir nedeni olabilir.

Bu çalışmada uygulanan lokal tedaviler tedavi serilerine göre karşılaştırıldığında; 1.ve 2. seride lokal tedavi alan hastalarda (erken lokal tedavi) post-metastaz genel sağ kalım 62 ay iken 3. ve sonraki serilerde (geç lokal tedavi) lokal tedavi alan hastalarda 36,2 ay olarak saptanmıştır (Log-rank testi $p=0,053$). Çok değişken analizinde de karaciğere erken serilerde lokal tedavi yapılmasının sağkalım üzerine bağımsız olumlu katkısının olduğu gözlemlendi (RR 3,01; %95GA 1,28-7,06; $p=0,011$). Literatürde karaciğere yönelik lokal tedavilerin erken veya geç dönemde yapılması hakkında bir başlık bulunamadı. Geç dönemde lokal tedavi yapılan hastaların medyan tanı yaşının daha ileri olmadığı görülürken, erken dönemde lokal tedavi yapılan grupta anlamlı derecede daha fazla oranda metastazektomi yapıldığı saptandı (Ki kare testi, $p<0,001$, **Tablo 21**). Bulgularımız erken dönemde yapılacak karaciğer cerrahisini post-metastaz sağkalımı iyileştirir hipotezini destekler nitelikte olmakla beraber, ileri serilerde karaciğere yönelik cerrahi dışı lokal tedavilerin yapılmasının etkisiz olduğunu göstermemektedir. Çalışmadaki geç lokal tedavi alan hasta sayısının düşük olması verinin zayıflığının diğer bir açıklaması olabilir. Bu farkın diğer bir olası nedeni de tanı anında lokal tedavi yapılabilen, konversiyon tedavisine dahi ihtiyaç duymayan, gruptaki hastalara erken karaciğer cerrahisi yapılabilmesi ve m-adjuvan sistemik kemoterapi ile bu hastalarda sağlanan uzun sağkalımlar olabilir.

Özet olarak genç hasta grubu, erken lokal tedavi ve karaciğer metastazektomisi çalışmamızda genel sağ kalım açısından olası iyi prognostik faktörler olarak bulundu. Güncel olarak tedavide kullanılan biyolojik ajanlar ve sitotoksik ajanlar arasında sağkalım farkı izlenmedi. Çalışmamızda, uygun hasta grubunda lokal tedaviler arasından metastazektomi özellikle erken dönemde halen ilk tedavi seçeneği olma özelliğini korudu.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilen çalışmada karaciğere yönelik lokal tedaviler literatürdekine benzer şekilde sonuçlar vermiştir. Cerrahi yaklaşım kür için tek seçenek olmasına rağmen yeni geliştirilen lokal tedavi seçenekleri cerrahi yaklaşıma uygun olmayan hastalarda da tedavi olanağı sağlamıştır. Cerrahi dışı lokal tedaviler, lokal tedavi almayan gruptaki hastalara belirgin şekilde progresyonsuz sağ kalım oranını arttırmakla beraber genel sağ kalım oranındaki etkileri tartışmalıdır. Lokal tedavi seçimlerinde uzman görüşünün öne çıkması nedeni ile tedavi seçiminde, multidisipliner bir yaklaşım en doğru tedavinin seçilmesine olanak sağlayabilir. Farklı tedavi yöntemlerinin uygun şekilde karşılaştırılması ve daha objektif endikasyon kriterlerinin oluşturulması için daha çok sayıda hasta içeren randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- 1) Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2016), Cancer statistics, 2016. CA: Cancer Journal for Clinicians, 66: 7–30. doi:10.3322/caac.21332
- 2) Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J.w.w. Coebergh, H. Comber, D. Forman, and F. Bray. "Reprint Of: Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012." European Journal of Cancer 51.9 (2015): 1201-202.
- 3) Bae, S. H., Moon, S. K., Kim, Y. H., Cho, K. H., Shin, E. J., Lee, M. S. et al. "Feasibility and Response of Helical Tomotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer." Radiation Oncology Journal 33.4 (2015): 320–327.
- 4) Biasco, G., E. Derenzini, Gl. Grazi, G. Ercolani, M. Ravaioli, M.a. Pantaleo, and G. Brandi. "Treatment of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Many Doubts, Some Certainties." Cancer Treatment Reviews 32.3 (2006): 214-28.
- 5) Zalinski, S., C. Mariette, and O. Farges. "Management of Patients with Synchronous Liver Metastases of Colorectal Cancer. Clinical Practice Guidelines. Guidelines of the French Society of Gastrointestinal Surgery (SFCD) and of the Association of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation (ACHBT). Short Version." Journal of Visceral Surgery 148.3 (2011): 171-82.
- 6) Cutsem, E. V., B. Nordlinger, R. Adam, C. Köhne, C. Pozzo, and G. Poston. "Towards a Pan-European Consensus on the Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases." European Journal of Cancer 42.14 (2006): 2212-221.
- 7) Sag, A., Selcukbiricik F., and Mandel N.. "Evidence-based Medical Oncology and Interventional Radiology Paradigms for Liver-dominant Colorectal Cancer Metastases." World Journal of Gastroenterology WJG 22.11 (2016): 3127..

- 8) Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J. and Thun, M. J. (2007), Cancer Statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 57: 43–66. doi:10.3322/canjclin.57.1.43.
- 9) Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S. and Wingo, P. A. (2000), Cancer statistics, 2000. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 50: 7–33. doi:10.3322/canjclin.50.1.7
- 10) Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015), Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 65: 87–108. doi:10.3322/caac.21262
- 11) “Bowel cancer incidence statistics - Cancer Research UK.” 2016
- 12) Siegel, R., Ward, E., Brawley, O. and Jemal, A. (2011), Cancer statistics, 2011. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 61: 212–236. doi:10.3322/caac.20121
- 13) Eddy, David M. "Screening for Colorectal Cancer." Annals of Internal Medicine 113.5 (1990): 373.
- 14) "Surveillance, Epidemiology, and End Results Program." Cancer of the Colon and Rectum - SEER Stat Fact Sheets. 16.April. 2016.
- 15) Chan, Andrew T., and Edward L. Giovannucci. “Primary Prevention of Colorectal Cancer.” Gastroenterology 138.6 (2010): 2029–2043.e10. PMC. Web. 21 Apr. 2016.: n. pag. Web.
- 16) Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212.
- 17) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112:594.
- 18) Lichtenstein P, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. New England Journal of Medicine. 2000;343:78–85

- 19) Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P et al. "Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 26.35 (2008): 5783–5788. PMC. Web. 21 Apr. 2016
- 20) Bulow S, Faurschou NT, Bulow C, Bisgaard ML, Karlsen L, Moesgaard F. The incidence rate of familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 1996; 88–91
- 21) Hes F.J, Nielsen M., Bik E.C., Konvalinka D., Wijnen J.T., Bakker E., et al. Colon Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut*. 2008;57:71–76
- 22) Burt R.W., Leppert M.F., Slattery M.L., Samowitz W.S., Spirio L.N., Kerber R.A., et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):444–51
- 23) Guillem J.G, Wood W.C., Moley J.F., Berchuck A., Karlan B.Y., Mutch D.G. et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4642–60
- 24) Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044-2058. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.054.
- 25) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
- 26) Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
- 27) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526–535
- 28) Bouvard, Véronique, Dana Loomis, and Kathryn Z. Guyton. "Carcinogenicity of Consumption of Red and Processed Meat." *The Lancet Oncology* 16.16 (2015): 1599-600.
- 29) Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015; 175:767

- 30) Huxley R.R., Ansary-Moghaddam A., Clifton P., Czernichow S., Parr C.L., Woodward M.
The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009;125:171–80
- 31) Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y., & Qin Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2533–2547
- 32) Larsson, S. C., N. Orsini, and A. Wolk. "Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 97.22 (2005): 1679-687.
- 33) Rokkas, Theodoros et al. "Risk of Colorectal Neoplasm in Patients with Acromegaly: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology : WJG* 14.22 (2008): 3484–3489.
- 34)Henderson, Tara O., Kevin C. Oeffinger, and John Whitton. "Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors." *Annals of Internal Medicine* 156.11 (2012): 757..
- 35)Fearon, Eric R., and Bert Vogelstein. "A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis." *Cell* 61.5 (1990): 759-67.
- 36)Kheirelseid, E. , Miller, N. and Kerin, M. (2013) Molecular biology of colorectal cancer: Review of the literature.*American Journal of Molecular Biology*, 3, 72-80. doi: 10.4236/ajmb.2013.32010
- 37) Alberici, Paola. *The Adenoma-carcinoma Sequence in Colorectal Cancer: Scratching the Surface.* Thesis. Thesis Erasmus University Rotterdam, 2007
- 38) Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S. F., & Wang, H. L. (2012). Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3), 153–173. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>
- 39) Moreno, Courtney C., Pardeep K. Mittal, Patrick S. Sullivan, Robin Rutherford, Charles A. Staley, and Kenneth Cardona et al, "Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation." *Clinical Colorectal Cancer* 15.1 (2016): 67-73.

- 40) Papadakis, Maxine A., Stephen J. McPhee, and Michael W. Rabow. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2013. New York: McGraw-Hill Medical, 2013, pp. 1622-27
- 41) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:627-637. doi:10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00243
- 42) Niederhuber, J. E. (1993), Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer*, 71: 4187–4192. doi:10.1002/1097-0142(19930615)71:12+<4187::AID-CNCR2820711805>3.0.CO;2-T
- 43) Furukawa, H., Ikuma, H., Seki, A., Yokoe, K., Yuen, S., & Aramaki, T. 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Wiggers, Theo, Jan W. Arends, and Alex Volovics. "Regression Analysis of Prognostic Factors in Colorectal Cancer after Curative Resections." *Diseases of the Colon & Rectum* 31.1 (1988): 33-41.
- 47) Patrj, Leonardo et al. "The Surgical Treatment of Patients with Colorectal Cancer and Liver Metastases in the Setting of the 'liver First' Approach." *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 3.5 (2014): 324–32
- 48) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.
- 49) Ludwig, Kirk A. "Sphincter-Sparing Resection for Rectal Cancer." *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 20.3 (2007): 203–212.

- 50) Costi, Renato et al. "Palliative Care and End-Stage Colorectal Cancer Management: The Surgeon Meets the Oncologist." *World Journal of Gastroenterology* : WJG 20.24 (2014): 7602–7621.
- 51) *Diseases of the Colon & Rectum*: May 2013 - Volume 56 - Issue 5 - p 535–550
- 52) H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein, V. Valentini, B. Glimelius, K. Haustermans, B. 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 (10): 2479-2516 doi:10.1093/annonc/mds236
- 53) L. Lombardi, F. Morelli, S. Cinieri, et al. Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go *Cancer Treat Rev*, 36 (suppl 3) (2010), pp. S34–41
- 54) P.F. Engstrom, J.P. Arnoletti, A.B. Benson 3rd, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer *J Natl Compr Canc Netw*, 7 (2009), pp. 778–831 55
- 55) Arbuick, S G. "Overview of Clinical Trials Using 5-Fluorouracil and Leucovorin for the Treatment of Colorectal Cancer." *Cancer* 63.6 Suppl (1989): 1036–44.
- 56) Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll HJ, Tveit KM, Gibson F. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*.2015;14:1–10. doi: 10.1016/j.clcc.2014.11.002.
- 57) C. Tournigand, T. Andre, E. Achille, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study *J Clin Oncol*, 22 (2004), pp. 229–237
- 58) He, K., Cui, B., Li, G., Wang, H., Jin, K., & Teng, L. "The Effect of Anti-VEGF Drugs (bevacizumab and Afibercept) on the Survival of Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)." *OncoTargets and therapy* 5 (2012): 59–65.

- 59)Cunningham, David, Yves Humblet, and Salvatore Siena. "Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer." *New England Journal of Medicine* 351.4 (2004): 337-45.
- 60) Glynne-Jones, R., N. Counsell, P. Quirke, and N. Mortensen. "Chronicle: Results of a Randomised Phase III Trial in Locally Advanced Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Randomising Postoperative Adjuvant Capecitabine plus Oxaliplatin (XELOX) versus Control." *Annals of Oncology* 25.7 (2014): 1356-362.
- 61)E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger, and D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann. Onc.* 2014 : mdu260v1-mdu260
- 62)Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343(8910):1405–10.
- 63)Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938–46.
- 64)Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7125.
- 65)Portier, G., D. Elias, and O. Bouche. "Multicenter Randomized Trial of Adjuvant Fluorouracil and Folinic Acid Compared With Surgery Alone After Resection of Colorectal Liver Metastases: FFCO ACHBTH AURC 9002 Trial." *Journal of Clinical Oncology* 24.31 (2006): 4976-982. Web.
- 66)Kanat, Ozkan. "Current Treatment Options for Patients with Initially Unresectable Isolated Colorectal Liver Metastases." *World Journal of Clinical Oncology* 7.1 (2016): 9–14.
- 67)Jordan Winter; and Rebecca Ann C. Auer • Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract andPancreas, Chapter 81A, 1290-1304.e4
- 68)Fong, Yuman et al. "Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases." *Annals of Surgery* 230.3 (1999): 309. Print.

- 69) Gerald D. Dodd, Mark S. Frank, Manohar Aribandi, Shailendra Chopra, Kedar N. Chintapalli. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101.
- 70) Head H.W., Dodd G.D., Dalrymple N.C., Prasad S.R., El-Merhi M., Freckleton M.W., Hubbard L.G.. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors against the diaphragm: frequency of diaphragmatic injury. *Radiology* 2007; 243:877.
- 71) Anton J. Bilchik , Robert M. Krasny and David Allegra Blumgart's *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, Chapter 85C, 1398-1408.e
- 72) Stang, Axel et al. "Selection Criteria for Radiofrequency Ablation for Colorectal Liver Metastases in the Era of Effective Systemic Therapy: A Clinical Score Based Proposal." *BMC Cancer* 14 (2014): 500.
- 73) Andrew S. Kennedy (2016) The role of radioembolization in colorectal cancer treatment, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16:4, 375-376, DOI: 10.1586/14737140.2016.1161509
- 74) Mosconi, C., Cappelli, A., Pettinato, C., & Golfieri, R. "Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres in Hepatocellular Carcinoma: Role and Perspectives." *World Journal of Hepatology* 7.5 (2015): 738–752
- 75) Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:13.
- 76) Sag A.A., Selcukbiricik F., and Mandel N.M. "Evidence-Based Medical Oncology and Interventional Radiology Paradigms for Liver-Dominant Colorectal Cancer Metastases." *World Journal of Gastroenterology* 22.11 (2016): 3127–3149.

- 77) Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World J Radiol* 2016; 8(5): 449-459
- 78) Minami, Yasunori, and Masatoshi Kudo. "Radiofrequency Ablation of Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Literature Review." *Gut and Liver* 7.1 (2013): 1-6..
- 79) Sucandy, I., Cheek, S., Golas, B. J., Tsung, A., Geller, D. A., & Marsh, J. W. "Longterm Survival Outcomes of Patients Undergoing Treatment with Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Colorectal Cancer Liver Tumors." *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 18.9 (2016): 756-763.
- 80) A. Hendlisz, M. Van den Eynde, M. Peeters, G. Maleux, B. Lambert, J. Vannoote, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolisation for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy *J Clin Oncol*, 28 (2010), p. 3
- 81) Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 ± bevacizumab (bev) versus mFOLFOX6 + selective internal radiation therapy ± bev in patients with metastatic colorectal cancer. Presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; Chicago, Illinois. May 29-June 2, 2015; Abstract published in *J Clin Oncol* 2015)
- 82) Siegel, R., DeSantis, C. and Jemal, A. (2014), Colorectal cancer statistics, 2014. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 64: 104-117. doi:10.3322/caac.21220
- 83) Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T et al (2014) Prognostic impact of tumor location in stage IV colon cancer: a propensity score analysis in a multicenter study. *Int J Surg* 12:925-930
- 84) McKay A, Donalessen J, Helewa RM, Park J, Wirtzfeld D, Hochman D, Singh H, Turner D. Does young age influence the prognosis of colorectal cancer: a population-based analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12:370.

- 85)Overbeek JA, Zhao Z, Van Herk-Sukel MP, Barber B and Herings RM:
Cardiovascular comorbidities among patients with metastatic colorectal cancer.
journal of Cancer Therapeutics and Research 2012, 1:4
<http://dx.doi.org/10.7243/2049-7962-1-4>
- 86)Okuno, M., Hatano, E., Nishino, H., & Seo, S. (2016). Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases? A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*.
doi:10.1016/j.ejso.2016.08.019
- 87)Sheth, Ketan R., and Bryan M. Clary. "Management of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer." *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 18.3 (2005): 215–223.
- 88) Young, A. L., Adair, R., Culverwell, A., Guthrie, J. A., Botterill, I. D., Toogood, G. J., Lodge, J. P. A. and Prasad, K. R. (2013), Variation in referral practice for patients with colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*, 100: 1627–1632. doi:10.1002/bjs.9285
- 89)Lam, Vincent W. T., Calista Spiro, Jerome M. Laurence, Emma Johnston, Michael J. Hollands, Henry C. C. Pleass, and Arthur J. Richardson. "A Systematic Review of Clinical Response and Survival Outcomes of Downsizing Systemic Chemotherapy and Rescue Liver Surgery in Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases." *Annals of Surgical Oncology* 19.4 (2011): 1292-301.

