

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN TEDAVİSİNDE**  
**CETUXİMAB VEYA BEVACİZUMAB İÇEREN KOMBİNASYONLARIN**  
**ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**EVALUATION OF EFFICACY AND SIDE EFFECTS OF CETUXIMAB OR**  
**BEVACIZUMAB COMBINATION CHEMOTHERAPY IN COLORECTAL**  
**CANCER PATIENTS TREATMENT**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Kürşat Korkmaz ÇETİN**

**Trabzon-2013**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN TEDAVİSİNDE  
CETUXİMAB VEYA BEVACİZUMAB İÇEREN KOMBİNASYONLARIN  
ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**EVALUATION OF EFFICACY AND SIDE EFFECTS OF CETUXIMAB OR  
BEVACIZUMAB COMBINATION CHEMOTHERAPY IN COLORECTAL  
CANCER PATIENTS TREATMENT**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr . Kürşat Korkmaz ÇETİN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fazıl AYDIN**

**Trabzon-2013**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	43
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	65
TÜRKÇE ÖZET.....	71
İNGİLİZCE ÖZET.....	73
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR.....	77

## KISALTMALAR

**KRK** : Kolorektal kanser

**EGFR** : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**OD** : Otozomal Dominant

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**HNPCC** : Herediter Non Polipozis Kolon Kanseri

**FAP** : Familial Adenomatöz Polipozis

**APC** : Adenomatöz Polipozis Koli

**TDF-4** : T – Cell Faktör 4

**K –RAS** : Kristen sıçan sarkomu viral onkogeni

**TERT** : Telomerik Reverse Transkriptaz

**CEA** : Karsinoembriyonik antijen

**hCG**: Human Karyonik Gonadotropin

**PLAP** : Plasental Alkalen Fosfataz

**MMR** : Mismatch Repair

**MMP** : Matriks Metalloproteinaz

**MSI** : Mikrosatellit İnstabilitesi

**LV** : lökoverin

**5 – FU** : 5- Fluorourasil

**IMRT** : Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi

**AJCC** : American Joint Commission on Cancer

**UICC** : Union for International Cancer Control

**NSABP** : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

**RECIST** : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

**SEER** : Surveillance Epidemiology and End Results Program

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**ESMO** : European Society of Medical Oncology

**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler, dünyada tüm kanserler arasında, kadınlarda akciğer ve meme kanseri, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Kanserden ölüm nedenleri arasında ise her iki cinsiyette akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gözlenmektedir (1) T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır.(2)

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde son yıllarda hedefleyici ajanların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) gibi çeşitli hedefler ve bunlara karşı geliştirilmiş monoklonal antikor tedavileri ile ümit verici sonuçlar elde edilmektedir. Özellikle EGFR'ne karşı geliştirilmiş olan kimerik yapıda bir monoklonal antikor olan setuksimabın önceki yıllarda üçüncü sıra tedavide ve yakın zamanda yapılan çalışmalarla da ilk sıra tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. Anti-EGFR tedavilerin prototipi olan setuksimab, metastatik kolorektal kanser tedavisinde üçüncü sıra kemoterapi seçeneği olarak endikasyon almıştır.

Kolon ve rektum kanserlerinin adjuvan tedavisi ve metastatik kanser tedavisinde birçok önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu ilerlemelerden bazıları daha etkili kemoterapi kombinasyonlarının geliştirilmiş olması ve moleküler olarak hedeflenmiş antikorların tedaviye girmiş olması sayılabilir. Bu antikorlar, anjiogenez düzenleyicileri olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve tümör hücrelerinin büyümesinde rol alan epidermal büyüme reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilmiş olup, bu antikorların sitotoksik kemoterapinin etkinliğini artırdıkları gösterilmiştir. Bu çalışmamızdaki amacımız hastanemizde onkoloji servisinde ve kemoterapi ünitesinde takipli kolorektal kanserli hastaların adjuvan kemoterapsinde setuksimab veya bevacizumab içeren kombinasyonların etkinlik ve yan etkilerinin değerlendirilmesi, bu yeni ve pahalı tedavilerin kullanımı hakkında tedavi eğilimlerini belirlemektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kolorektal Kanserler

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

KRK (kolorektal kanser ) çok sık görülen ölümcül bir hastalıktır. Hasta kayıtlarının düzgün tutulduğu, 2012 yılında Amerikada 143600 kalın barsak kanserli vaka tesbit edildi. Bunlardan 103000'i kolon, 40000'i de rektal kanserlerden oluşuyor. Yaklaşık 50830 Amerikalının bu yıl KRK'den öleceği tahmin ediliyor. 1990 yılından beri KRK'li hastalarda mortalitede %3'lük bir düşüş olmasına karşın Amerikada KRK'den ölümler kanserler arasında hala ikinci sırada yer almaktadır.(1 ) T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4.sırada yer almaktadır.(2) Daha çok ileri yaş grubunu etkileyen kolorektal kanserler, 50 yaşından sonra artmakta ve 60-79 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (9). Predispozan faktörler olmadıkça 50 yaş altında kolorektal kanser görülme oranı %20'nin altında gözlenmektedir (9).

KRK'de primer tedavi cerrahi rezeksiyondur. Hastalığın seyri daha çok tanı anındaki yayılıma bağlıdır. Gaytada gizli kan testi, endoskopi ve radyolojik tarama ile daha erken evrelerde tanı konulabilir ve böylece nedene bağlı mortalite azalabilir.(3)

#### 2.1.2 Klinik Prezantasyon

KRK semptomları tipik olarak lümen veya komşu yapılar içine tümör büyümesi sonucu gerçekleşir. Hastaların büyük çoğunluğu hemotokezya, melena, karın ağrısı, nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya barsak alışkanlıklarında değişiklik ile başvurur. (3,4)

Hastaların bazılarının birden fazla semptomu birlikte taşır.

- Karın ağrısı % 44
- Barsak alışkanlıklarında değişiklik %43

- Hemotokezya veya melenas % 40
- Halsizlik %20
- Anemi ( gastrointestinal semptom olmadan ) %11
- Kilo kaybı % 6
- Daha nadir görülen semptomlar abdominal distansiyon, bulantı, kusma.

Amerikada tanı anında başvuran hastaların yaklaşık %20'si metastatik hastalık semptomları ile gelir.(1) KKK lenf yada hematojen yol ile yayılır. Ayrıca transperitoneal ve komşuluk yoluyla da yayılabilir. En sık metastaz yeri reyonel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. Hastalar bu metastaz yerlerine bağlı semptomlarla başvurabilir. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken tokluk hissi, supraklavikular lenfadenopati, periumbilikal nodüller gibi ilerlemiş metastatik hastalığın işaretleri bulunabilir.

İlk hematojen yolla yayılım karaciğer sonra akciğer, kemik, beyin dahil olmak üzere çeşitli bölgelere olabilir.

Rektal tümörler ise inferior rektal venin inferior vena kavaya drenajı nedeni ile ilk olarak akciğerlere metastazı beklenir. (1,5)

Lokal invazyon, perforasyon veya komşu organlara, mesane veya ince barsaklara, malign fistül formasyonuna neden olabilir. Bu durum sıklıkla sigmoid ve çekal karsinomlarda görülür.

Nedeni bilinmeyen ateş, intraabdominal, retroperitoneal veya abdominal duvar apseleri KKK'lerin az görülen prezentasyonlarındanır.

### **2.1.3 Lokalizasyon**

Primer tümörün lokalizasyonu prognostik öneme sahiptir. Retroperiton yerleşimli tümörler (rektum ,rektosigmoid ) beş yıllık yaşam süresi daha kötüdür. (6,7) Kolorektal karsinomların yaklaşık %50'si rektosigmoid bölgede, %30'u sağ kolonda, %20'si ise sol kolon ve transvers kolonda yerleşim göstermektedir. KKK'lerin doğal seyri son 30 yıl içinde önemli değişiklikler göstermiştir. Eskisine göre kolon karsinomlarının lokalizasyonu sağa kaymıştır (8 ). Bu durum sigmoidoskopi ve polipektominin daha çok uygulanmasıyla rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde azalma olmasıyla açıklanmaktadır.



## 2.1.4 Etyoloji

KRK'ler genellikle displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir.(10) Sağ kolon yerleşimli olanlar, KRK'in büyük kısmını oluşturmakta ve düşük riskli toplumlarda, yüksek riskli toplumlardan daha sık görülmektedir. Neoplastik gelişimde çevresel ve genetik etkiler değişik noktalarda etki ederler. İyi tanımlanmış birkaç kolon kanseri sendromu, genetik eğilimin kolon kanseri patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. (11)

### 1-Genetik faktörler

**Herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromları (HNPCC):** Ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. Otozomal dominant (OD) kalıtım gösterir. Her yıl tanı konan KRK vakalarının %10'undan sorumludur. HNPCC iki sendromdan (Lynch I ve Lynch II) oluşur. Lynch I sendromu; erken başlangıçlı, başlıca sağ tarafta ve sıklıkla birden çok lokalizasyonda kolon kanserinin görüldüğü tiptir. Lynch II sendromu; Lynch I sendromuna benzer ve ek olarak endometriyum, meme, over, mide kanserleri gibi, kolon dışı kanserlerle beraberdir. (11,12)

**Muir- Torre sendromu:** OD'tır. Kolon kanseri erken yaşta gelişir. Sporadik kolon kanserinden daha iyi prognozu vardır. Beraberinde deri lezyonu ve iç organ kanserleri izlenir.(11)

**Ailesel polipozis koli (FAP):** OD kalıtım gösterir. APC (adenomatöz polipozis koli) geninde mutasyon vardır. Sorumlu APC geni 5q21'dedir. Genellikle hayatın ikinci dekadında görülür. FAP demek için en az 100 polip olmalıdır. Tedavi edilmeden bırakılırsa hemen daima kalın barsakta bir veya daha fazla karsinom gelişir. Çoğu karsinom üçüncü dekatta başlayacağından profilaktik kolektomi en geç 20- 25 yaşlarında yapılmalıdır.(13)

**Gardner sendromu:** OD geçişlidir. Kalın barsakda adenomatöz polipler, kafatası ve mandibulada osteomlar, deride keratinöz kistler, yumuşak doku neoplazilerinin görüldüğü ailesel bir hastalıktır. Kolon kanseri riski yüksektir. (13)

**Turcot sendromu:** OD geçişlidir. Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte glioblastom tipi beyin tümörleri vardır.(13,14)

**Peutz-Jeghers sendromu:** OD kalıtım gösterir. LKB1 gen mutasyonu mevcuttur. Ağır derecede atipi gösteren adenomatöz poliplerin bazılarında KRK gelişebilir. Pankreas, meme, akciğer, over ve uterus kanser gelişim riski artmıştır. (13,14 )

**Cowden sendromu:** Mukokutanöz lezyonlar (fasyal trisilemmoma, akril keratoz ve oral mukozal papillom), kolorektal polipler ve değişik bölgelerde artmış malignite riski ile karakterize OD bir hastalıktır. 10. kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır.(13,14)

## **2- Adenomlar**

Benign glandüler neoplaziler olup kolon kanseri gelişiminin habercisi olabilirler. Tek veya birden fazla görülebilir. Birden fazla olduklarında genetik bir sendrom ile ilişkili olabilirler. Adenomlar erkeklerde kadınlardan daha sık oluşur. Adenom insidansı 60-70 yaşlarında pik yapar. Sol kolon adenomları genç hastalarda; sağ kolonda lokalize olanlar 65 yaş üstünde daha sık izlenir.(11) Adenomlar yapılarına göre tubüler, villöz veya tubülovillöz olarak ayrılır. En sık tubüler adenom görülürken, en az oranda da villöz adenom görülür.(13,14) Adenomlarda malignite riski boyut, histolojik yapı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır.

## **3- Diyete bağlı faktörler**

Yüksek yağ oranlı diyetlerde kolon kanseri riski artmıştır. Hayvansal protein içeren kırmızı et tüketimi kolon kanserinde bağımsız faktör olarak belirtilmektedir. Düşük oranlı yağ içeren balık, kümes hayvanları gibi ürünlerin tüketimi tavsiye edilmektedir. (11,12,13)

Lifli, yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler antioksidan vitamin kaynağı olup kanser oluşumunu engellemektedir.(11,13) C vitamini, tokoferol ve selenyum barsak epitelini kuvvetli mutajen olan fekapentanlardan ve diğer karsinojenik (oksidatif) tahribatdan korur. C vitamini nitritlerin nitrosamine ve nitratlara dönüşümüne engel olan bir antioksidandır. E ve C vitaminleri polipektomi sonrası rektal adenomun tekrar etme riskini azaltırlar. Sarımsak kolon kanseri riskini, detoksifiye enzim aktivitesi, tümör çoğalmasına engel olması veya antibakteriyel olarak tersine çevirir. Alkol alımı anormal DNA metilasyonundan dolayı kolon kanseri ve adenom görülme riskini artırır. Yeşil çay ve kahve, kolon kanseri gelişimine karşı koruyucu olabilir. (11,15)

#### **4- Obezite**

Özellikle abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolon kanseri riskini arttırmaktadır.(11,15) Fazla kilolu ve fiziksel olarak inaktif erkeklerde kolon kanseri gelişimi riski yüksektir.(10,11)

#### **5- Sigara içimi**

Tütün kullanımı rektal kanser ve adenom insidansını önemli ölçüde arttırmaktadır. İlk kullanım yaşının erken olması ve yıllık paket sayısı kanser riskini artırır.(11)

#### **6- Divertikulozis ile ilişkisi**

Divertiküler hastalığı olanlarda sol kolon kanserlerinde artmış bir ilişki vardır. Batı toplumlarında divertikül ve adenom birlikteliği beklenirken, Asya toplumlarında az sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir.(11)

#### **7- İdiyopatik inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkisi**

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında KRK gelişme riski artmaktadır.(11)  
Hastalığın süresi ve tutulan bölgenin genişliği ile de ilgilidir.(11,13)

#### **8- Radyasyon**

KRK'in çok az bir kısmında radyasyon etyolojik bir rol oynar. Servikal, uterus veya prostat kansinomlarının tedavisi için radyoterapi alan hastalarda rektal kanserin daha sıklığı artmıştır.(11)

## **9- Şistozomiyazis**

Şistozoma japonikum ile enfekte Çinli hastalarda kolorektal neoplazi insidansı artmıştır.(11)

## **10- Diğer faktörler**

Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda kolon kanseri insidansı 500 kat artar. Peptik ülser için cerrahi tedavi geçiren hastalarda KRK gelişme riski artmıştır. Pernisiyöz anemi, diyabet, çöliak hastalığı, AIDS hastalarında kolorektal adenokarsinom riski açısından dikkatli olmak gerekir.(11)

### **2.1.5 SPORADİK KOLOREKTAL KANSER PATOGENEZİ**

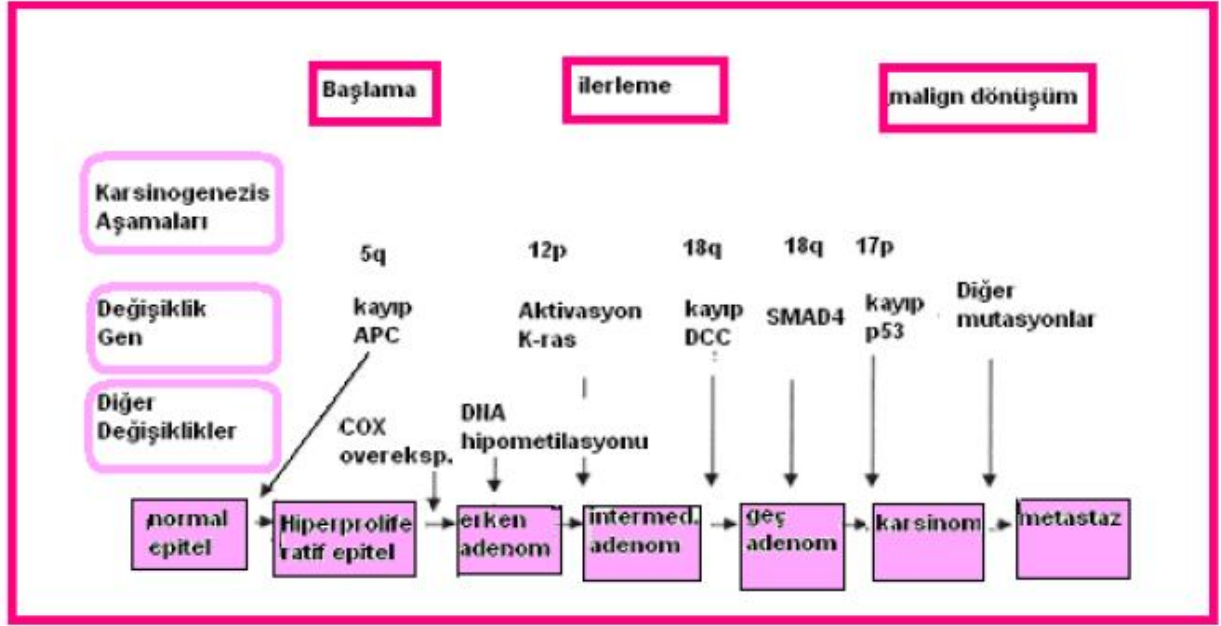
Günümüzde kolon kanseri gelişiminde patogenetik olarak farklı üç yolak tanımlanmıştır. Her üç yolakta rol oynayan genler ve mutasyonların oluşum mekanizmaları farklı olsa da benzer şekilde, aşamalar halinde mutasyonlar oluşarak etkileri birikir (16). Normal kolon mukozasının adenomatöz polip ve kolorektal kansere dönüşümü bir dekattan fazla sürmektedir. Adenomdan kolorektal kansere dönüşüm sürecinde izlenen genetik değişiklikler, Fearon ve Vogelstein tarafından öne sürülen çok basamaklı karsinogenez modeline uygunluk göstermektedir.

#### **2.1.5.1.1.Kromozomal instabilite yolağı:**

Kolorektal karsinom patogenezinde sorumlu genomik instabileden yaklaşık %75-80 'inde kromozomal instabilite yolağı görülür. Bu yolakta bir seri onkogen ve tümör baskılayıcı gende mutasyon birikimi oluşur (17). Başlangıçta kolonda, bölgesel epitel proliferasyon bulunur. Bunu küçük adenomatoz polip gelişimi takip eder, zamanla boyut ve displazi artar ve sonunda invaziv kanser ortaya çıkar.

Genetik değişiklikler, bu morfolojik yolak ile aşağıda belirtildiği gibi bir ilişki gösterirler:

Şekil 1. Kolorektal tümörögenözde adenom-kanser sekansı (22 )



**(a) APC geni kaybı:**

APC geni 5q21'de haritalanmıştır ve adenom oluşumunun en erken olayı olduğuna inanılır. Bu tümör baskılayıcı gen, hücre göçü ile adezyonunu kontrol eden bir proteini kodlar. Aynı zamanda  $\beta$ -katenin düzeyini kontrol eden bir bekçi ("gatekeeper") proteini olarak da rol oynar. Bu sinyal yolağı normal kolon epitelinin gelişimi ve kolorektal karsinom oluşumunda etkilidir. Kolorektal karsinomların %80' den fazlasında inaktif APC, APC mutasyonunun olmadığı kanserlerin %50' sinde ise  $\beta$ -katenin mutasyonları vardır. Eğer  $\beta$ -katenin, hücre nükleusuna geçerse bir transkripsiyon faktörü olarak rol oynar ve bazı durumlarda hücre adezyonuna katılır. Bu görevi sırasında GSK-3-  $\beta$  ("glycogen synthase kinase") ve APC ' yi de içeren bir kompleks,  $\beta$ -kateninin bozulmasına yol açar. APC mutasyonunda sitoplazmada  $\beta$ -katenin birikir ve nükleusa geçerek bir transkripsiyon faktörü ailesine bağlanır. Aktive edilen genlerin MMP-7, c-myc ve cyclin-D1 gibi hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenleyen genler olduğu düşünülmektedir (17).

**(b) K-ras mutasyonu:**

K-ras geni kolon kanserleri ve adenomlarında en sık görülen aktif onkogendir ve hücre içi sinyal iletiminde rol oynar. Mutasyonu 1 cm' den daha küçük çaplı adenomların %10'undan azında, 1 cm'den büyük adenomların ve karsinomların yaklaşık %50' sinde görülür (18).

**(c) SMAD'ların kaybı:**

Kolon kanserlerinde ortak bir özellik de SMAD2 ve 4'u de kodlayan ( TGF-  $\beta$  sinyalinde görevli) 18q21'de allel kaybıdır. SMAD4'un eksikliği gastrointestinal kanalda tümör sıklığını artırır (19). Adenomatöz polip ve kolorektal kanserlerin % 70-80'i COX-2'yi aşırı eksprese etmekte ve COX-2 doğal olarak apoptozisi inhibe edip angienezisi desteklemektedir. Aspirin ve diğer NSAİ için COX-2 önemli bir hedeftir ve COX-2 selektif inhibitörleri ile yoğunlaşan çalışmalar mevcuttur.

**(d) P 53 kaybı:**

Kolon kanserlerinde geç dönemde %70-80 oranında p53 geninde kayıp bulunmuştur. Bu durum adenomlarda çok nadirdir (20).

**(e) BRAF mutasyonu:**

K-ras mutasyonu içermeyen kolorektal kanser olgularının yaklaşık %14'ünde ve sporadik MSI gösteren olguların hemen tümünde BRAF geninde aktive edici mutasyonlar saptanmıştır (21). BRAF geni (7q34)18 ekzon içermekte olup, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağında RAS/RAF/MEK/ERK sinyal iletiminde KRAS'ın primer efektör proteini olarak rol almaktadır. MSS gösteren BRAF mutasyonlu olgular, BRAF mutasyonu içermeyene göre daha kötü prognoza sahiptir.

**2.1.5.1.2. Mikrosatellit instabilite yolağı (MSI) :**

Kolorektal tümör oluşumu ikinci yolak, DNA MMR genlerinde oluşan bozukluklar ile dikkati çeker. Kolorektal karsinomlu olguların %15-17'sinde mikrosatellit instabilite yolağı sorumludur. HNPCC sendromundan gelişen tümörlerin hemen tamamında ve sporadik kolorektal kanserli olguların %10-15' inde MSI yolağı görülür. DNA MMR genlerindeki inaktivasyon sonucu ortaya çıkan DNA onarımındaki bozukluklar temel

özelliğidir. Genlerin herhangi birindeki kalıtsal mutasyonlar DNA onarımını etkiler (21). İnsandaki bu MMR genleri, hMSH2, hMLH1 , MSH6, hPMS1 ve hPMS2'dir. Mutasyonların %90'ı hMSH2 ve hMLH1'de olur. MSI gösteren tümörler sergiledikleri hata düzeyine göre, düşük ve yüksek düzeyde kararsız (sırasıyla MSI-L, MSIH) olarak sınıflandırılmaktadır (21,23).

Mikrosatellitler insan genomunda tekrarlayan sekans fragmanlarıdır ve DNA replikasyonu sırasında yanlış dizilme eğilimleri vardır. Bazı mikrosatellit sekanslar genlerin kodlanmış bölümlerinde veya hücre çoğalmasını düzenleyen genlerin promoter bölgelerinde bulunur. MMR bozulduğunda hem bu genlerde hem de çoğalmayı düzenleyen diğer genlerde mutasyon birikir ve hepsi topluca kolorektal karsinomun ortaya çıkmasını sağlar. MMR genlerinde homozigot kayıp olduğunda, mutasyon oranı normalden 1000 kat daha fazla gözlenir.(21)

#### **2.1.5.1.3. CpG adacık metilasyon fenotipi**

DNA metilasyonu, bir guanin bazına göre 5' konumunda sitozin bazlarının 5 karbon (C5) konumuna bir metil grubunun kovalent bağla bağlanması anlamına gelir. Bu, DNA kodunu değiştirmese de ve DNA molekülünde çok küçük bir kimyasal modifikasyon olsa da, düzenleme açısından sonuçları çok önemli olabilir. Olağandışı DNA metilasyonu çeşitli kanserlerle yakından ilişkilidir. İnsan kanserinde iki anormal DNA metilasyonu vardır: 5- metil-sitozinin tümenden kaybı (genel hipometilasyon) ve gen promotörüyle ilişkili (CpG adasına özgü) hipermetilleme (19,24). Gen promotörleri hipermetillendiklerinde gen ifadesinden sorumlu faktörlere bağlanamazlar. Böylece gen etkin olmayan bir hale gelir. Çok sayıda gen içeren DNA metillemesi üzerine yapılan çalışmalar, bazı kanser tiplerinde kanserle ilişkili gen gruplarının eşzamanlı olarak metillendiği görülmektedir; bu, CpG adası metilleyicisi (CIMP) fenotipi olarak bilinen bir olgudur (24). CIMP li tümörler genellikle MLH1 mismatch geninin metilasyonundan dolayı MSI-H' dirler. Ancak CIMP karsinomların %50'den fazlası mikrosatellit-stabildirler.

## 2.1.6 Kolorektal Karsinomların Makroskopisi

Kolorektal karsinomlarda belirgin intraluminal büyüme ile ekzofitik/fungatif, belirgin intramural büyüme ile endofitik/ülseratif, lüminal daralma ve kolorektal duvarın sirkumferansiyel tutulumuyla anuler ve daha az yaygın olarak diffuz infiltratif/linitis plastika paterninde makroskopik büyüme gösterirler. Proksimal kolonda yerleşen tümörler genellikle ekzofitik kitleler oluştururken, inen kolonda yerleşen tümörler çoğunlukla endofitik ve anuler kitleler oluşturur. Makroskopik olarak nekroz alanları ve musin izlenebilir (25)

## 2.1.7 Kolorektal Karsinomların Histopatolojisi

Adenokarsinom tanısı için displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekildeki glandüler yapılardan oluşan tümörün muskularis mukozayı geçtiğinin görülmesi gereklidir (25,26 ). WHO 2010 histolojik sınıflaması Tablo 2.1’de verilmiştir

## 2.1.8 Kolorektal Karsinomların Histopatolojik Varyantları

**Musinoz adenokarsinom:** Tümörün %50’den fazlası ekstraseluler musinden oluşuyorsa musinoz adenokarsinom olarak isimlendirilir. Kolorektal karsinomların %15’ini oluşturur ve çoğunluğu rektumda yerleşir (27). Kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinoma oranla, adenomlarla daha sık birliktelik gösterir (28). MSI oranı yüksek olup, lenf nodu metastaz oranı yüksektir ve prognozu daha kötüdür (27).

**Taşlı yüzük hücreli karsinom:** Genellikle genç erişkinleri etkileyen bir formdur. Makroskopik olarak duvarda diffuz gelişim paterni ve mikroskopik olarak çok az veya hiç gland oluşturmeyen gelişim paterni mevcuttur. Tümör hücrelerinin %50’den fazlasında belirgin intrasitoplazmik musin bulunur (19). Lenf nodu, peritoneal yüzey, over ve nadiren de karaciğere metastaz görülür. Peritoneal yayılım esas yayılma paternidir ve prognozu oldukça kötüdür (19).



**Tablo 1. Kolorektal Tumorlerin WHO Histolojik Sınıflaması 2010 (19)**

EPİTELYAL TÜMÖRLER	<ul style="list-style-type: none"><li>•Premalign lezyonlar</li><li>Adenom<ul style="list-style-type: none"><li>o Tübüler</li><li>o Villoz</li><li>o Tübülovilloz</li></ul></li><li>Düşük dereceli glanduler intrepitelyal neoplazi</li><li>Yüksek dereceli glanduler intraepitelyal neoplazi</li> <li>Serrated lezyonlar<ul style="list-style-type: none"><li>o Hiperplastik polip</li><li>o Sesil serrated adenoma/polip</li><li>o Traditional serrated adenom</li></ul></li><li>Hamartomlar<ul style="list-style-type: none"><li>o Cowden-ilişkili polip</li><li>o Juvenil polip</li><li>o Peutz-Jegher polip</li></ul></li><li>• Karsinomlar</li><li>Adenokarsinom<ul style="list-style-type: none"><li>o Musinoz adenokarsinom</li><li>o Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom</li><li>o Serrated adenokarsinom</li><li>o Mikropapillar karsinoma</li><li>o Meduller karsinom</li><li>o Kribriform komedo-tip adenokarsinom</li></ul></li><li>Skuamoz hücreli karsinom</li><li>Adenoskuamoz karsinom</li><li>Spindle hücreli karsinom</li><li>Andiferansiye karsinom</li><li>•Nöroendokrin neoplazmlar</li><li>Nöroendokrin tümör (NET)<ul style="list-style-type: none"><li>o NET G1(Carcinoid)</li><li>o NET G2</li></ul></li><li>Nöroendokrin karsinoma(NEC)<ul style="list-style-type: none"><li>o Büyük hücreli NEC</li><li>o Küçük hücreli NEC</li></ul></li><li>Mikst adenonöroendokrin karsinom</li><li>EC hücre, serotonin üreten neoplazm</li><li>L hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/PYY oluşturan NETs</li></ul>
MEZENKİMAL TÜMÖRLER	<ul style="list-style-type: none"><li>Leiomyom</li><li>Lipom</li><li>Gastrointestinal stromal tumor</li><li>Leiomyosarkom</li><li>Anjiosarkom</li><li>Kaposi sarkom</li></ul>
LENFOMALAR	<ul style="list-style-type: none"><li>Diffüz büyük B hücreli lenfoma</li><li>MALT tipi marjinal zon B hücreli lenfoma</li><li>Mantle hücreli lenfoma</li><li>Burkitt lenfoma</li><li>Burkitt' benzeri "atipik Burkitt" lenfoma</li><li>Diğer</li></ul>
SEKONDER TÜMÖRLER	

**Adenoskuamoz karsinom:** Bu nadir tümör ayrı odaklarda veya karışık skuamoz hücreli karsinom veya adenokarsinom alanlarını içerir. Skuamoz differasyon küçük odak şeklinde izlenmelidir. Kolonun saf skuamoz hücreli karsinomu nadirdir (19).

**Meduller karsinom:** Nadir görülen bir varyant olup, genellikle kadınlarda çekum ya da sağ kolonda yerleşimlidir. Belirgin intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu mevcut olup, MSIH ile karakterize, prognozu iyidir. (29).

**Andiferansiye karsinom:** Nadir tümör morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtları ile epitelyal tümör diferansiyasyonunu kaybetmiştir. Bazıları MSI-H özelliği göstermektedir.(19).

**Serrated adenokarsinom:** 2001 yılında serrated adenomların komşuluğunda tümörler izlenmesi ve bunların yapısal farklılıkların saptanması ile serrated adenokarsinomlar saptanmıştır. Epitelyal saçaksı yapılar bulunan, berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı veziküller çekirdekli hücreler izlenmesi, nekroz olmaması yada nekrozun %10 dan az olması, müsin üretimi olması ve müsinöz tümör alanlarında papiller rodlar bulunması ile tanınırlar. Bu tümörler MSI, BRAF mutasyonu ve GpG adacık hipermetilasyonuna sahiptirler (25,30).

**Kribriform komedo-tip adenokarsinom:** Meme adenokarsinomlarında olduğu gibi geniş kribriform glandların lümeninde nekroz bulunur. Genellikle mikrosetallit stabildirler (31).

**Mikropapiller adenokarsinom:** Bu nadir varyant vasküler kanallara benzer şekilde, stromada küçük tümör adalarından oluşmaktadır. Meme ve mesane tümörlerinde de tanımlanmıştır. İmmunohistokimyasal olarak karakteristik MUC1 boyanma paterni gösterirler (32).

### 2.1.9 Kolorektal Karsinomlarda Derece ve Evre

Adenokarsinomlar mikroskopik olarak glandüler görünümlerine göre iyi, orta, az diferansiye veya düşük gradeli (iyi ve orta derecede diferansiye tumor) ve yüksek gradeli (az diferansiye ve andiferansiye tumorler) olarak derecelendirilir. Heterojen tümörlerde derecelendirme daha az diferansiye alana göre yapılır (29). Glandüler yapıların oranı %95'ten fazla ise iyi diferansiye (grade 1), %50-95 ise orta derecede diferansiye (grade 2), %5-50 ise az diferansiye (grade 3), %5'ten az ise andiferansiye karsinom (grade 4) olarak adlandırılır (19). Kolorektal karsinomalarda evreleme için ilk olarak 1937 yılında "Dukes" tarafından tarif edilen, rektal karsinomlarda kullanılmak üzere önerilen sistem kullanılmaktadır (Tablo 2.2). Bu sistem, tümörün penetrasyon derinliği ile lenf nodu metastazının varlığı ya da yokluğuna dayalı olup, prognoz ile direkt ilişkili olduğu için halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonra 1954 yılında "Astler ve Coller" tarafından farklı bir evreleme sistemi önerilmiştir (Tablo 2.3).

**Tablo 2. "Dukes" Evrelemesi**

Evre A	Tümör kolon duvarında sınırlı, muskularis propriayı aşmamış
Evre B	Tümör tüm kolon duvarını tutup muskularis propriayı aşmış, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiştir. Lenf nodu tutulumu yok
Evre C	Lenf nodunda metastaz mevcut

**Tablo : 3 Astler-Coller Evrelemesi**

Evre A	Tümör mukozada sınırlı
Evre B1	Tümör submukozaya sınırlı, lenf nodu tutulumu yok
Evre B2	Tümör kas tabakasına sınırlı, lenf nodu tutulumu yok
Evre C1	Tümör barsak duvarını aşmadığı halde lenf nodu tutulumu mevcut
Evre C2	Tümör barsak duvarını aşmış ve lenf nodu tutulumu mevcut
Evre D	Uzak metastaz mevcut

**Primer tümör (T)**

TX	Primer tümör değerlendirilememiş
T0	Primer tümör saptanamamış
Tis	İn situ karsinom (intraepitelyal veya intramukozal)
T1	Tümör submukozayı invaze eder
T2	Tümör muskularis propria'yı invaze eder
T3	Subseroza veya perikolik veya perirektal dokulara invazyon
T4a	Tümör visceral periton yüzeyini invaze eder
T4b	Direkt olarak diğer organları veya yapıları invaze eder

**Regional lenf nodu (N)**

NX	Regional lenf nodları değerlendirilememiş
N0	Regional lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 regional lenf nodu metastazı var
N1a	1 regional lenf nodu metastazı var
N1b	2-3 regional lenf nodu metastazı var
N1c	Regional lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik veya perirektal tümör adacıkları
N2	≥4 regional lenf nodu metastazı var
N2a	4-6 regional lenf nodu metastazı var
N2b	≥7 regional lenf nodu metastazı var

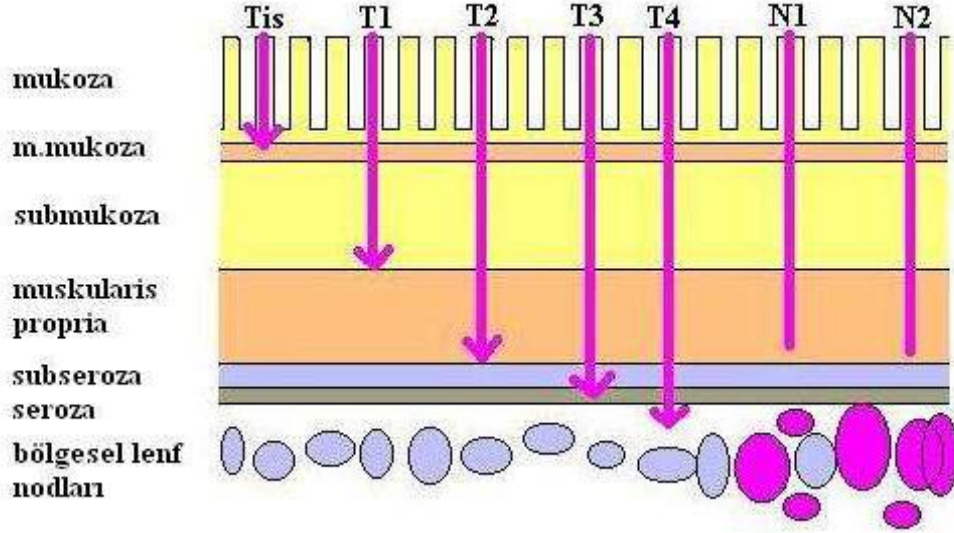
**Uzak metastaz (M)**

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn., karaciğer, akciğer, over, regional olmayan lenf nodu)
M1b	Birden fazla organ/bölge veya periton metastazı

**Evreleme**

Evre	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T1-4	N0-2	M1a	-	-
IVB	T1-4	N0-2	M1b	-	-

Tablo 4. TNM Sınıflaması



Şekil 2. TNM evreleme sisteminin sematik gösterimi

### 2.1.10 Erken Tanı ve Klinik Tarama Metodları

Tarama tekniği pratik olmalı ve asemptomatik hastalarda risk temelli bir yaklaşım uygulanmalıdır. Adenomatöz polipler, invaziv kolorektal kanser için iyi tanımlanmış prekürsör lezyonlar olup, endoskopik yaklaşım ile etkin biçimde tedavi edilebilmektedirler. Genel popülasyonda adenom gelişme riski % 19 ve bu sporadik poliplerde invaziv kansere dönüşüm oranı % 2-5'dir. Ortalama riskli genel popülasyonda tarama tekniği primer olarak, dijital rektal muayene, gaitada gizli kan(GGK) ve endoskopik muayeneyi içermektedir. Asemptomatik, aile öyküsü olmayan 50 yaş üzeri popülasyonda yıllık dijital muayene ve GGK, 5 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir(33).

Dijital rektal muayene genel fizik muayenenin bir parçası olmalıdır. Anorektal kitlelerin % 5-10'u palpe edilebilir. GGK, kolay, maliyeti düşük, hastaya ek risk getirmeyen, kontrol grubuna göre mortalitede azalma sağladığı gösterilmiş yararlı bir tarama yöntemidir. Tüm kolorektal kanserler kanama yapmayacağı gibi, tüm kanamalar da kansere bağlı

olmayabilir. Bazı kanserler aralıklı kanamaya yol açabilir. Bilinen kolorektal kanseri olanlarda % 20–30 yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Randomize çalışmalar ile yıllık GGK taramasının iki yılda bir taramadan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kırmızı et ve peroksidaz aktivitesine sahip belli sebzeler içeren diyet, aspirin kullanımı yanlış pozitif sonuca yol açabilmektedir. Yine C vitamini kullanımı da yanlış negatif sonuca yol açabilir. Bu nedenlerle tam sağlıklı sonuç için üç ardışık GGK tetkiki önerilmektedir. Fleksibl sigmoidoskopi, sedasyon ve hemodinamik monitorizasyon gerektirmez ve rektum, sigmoid kolon ve splenik fleksuraya kadar inen kolonu değerlendirebilmeyi sağlar. Tek tarama yöntemi olarak önerilmez, fakat baryum enema yöntemi ile birlikte değerlendirme yararlı sonuçlar vermektedir. Optik kolonoskopi halen en duyarlı tarama metodudur. Direkt görme imkânı, biyopsi ve polipektomi gibi tedavi seçeneklerine imkân sağlaması en önemli avantajlarıdır. % 1'in altında perforasyon riski söz konusudur.(33) Bugünkü preoperatif evreleme prosedürü öykü, fizik muayene, kan sayımları ve biyokimyasal inceleme, serum markırları (CEA, CA 19.9), abdominal ve pelvik CT taramaları ile akciğer grafisini içerir.

Rektal kanserde endoskopik ultrason ve pelvisin nükleer magnetik rezonans görüntülenmesi ile daha iyi bir tümör ve lenf nodu evrelemesi sağlanır. Tanı anında %15 hasta evre 0 ve I, %20-30 hasta evre II, %30-40 hasta evre III ve %20-25 hasta evre IV kolorektal kanserdir (41)

### **2.1.11 Kolorektal Karsinomda Prognoz**

KRK prognozunu birçok faktör etkilemektedir. En önemli prognostik faktör tümörün evresidir.(15)

1- Tümör evresi: Barsak duvarına invazyon derecesi, lenf nodu metastazı varlığı, uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz etkiler.(11,13,14)

2- Histolojik grade ve tip: Az diferansiye adenokarsinomlu vakaların %50'sinden fazlasında lenf nodu metastazı görülürken, iyi-orta diferansiye tümörlerde daha az lenf nodu metastazı görülür. Grade barsak duvarı yayılımı ile de doğru orantılıdır. Ayrıca

müsinöz karsinom, küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom klasik adenokarsinomdan çok daha kötü prognozludur.(11,13)

3- Tümör lokalizasyonu: İnen, sigmoid kolon ve rektumdan kaynaklanan tümörlerin çoğunda geç dönemde tekrarlama vardır. Sol kolon karsinomu daha iyi prognozlu iken sigmoid ve rektum yerleşimli karsinomların daha kötü prognozlu olduğunu çalışmalar göstermiştir.(11,13)

4- Boyut: Tümör boyutu ile prognoz arasında uyum vardır. Nodal metastaz ile boyut arasında çok az bağlantı vardır. Tümör kalınlığı lenf nodu, karaciğer metastazı ve prognozla uyumludur.(11)

5- Makroskopik yapı: Polipoid ve egzofitik kanserlere göre ülser tip karsinomlar kötü prognozludur. Egzofitik tümörlerin ülser olanlara göre duvar invazyonu daha az sıklıktadır. Yassı karsinomlar, polipoid kanserlere göre daha derine invazyon ve lenfatik invazyon gösterirler.(11,13)

6- Cerrahi sınırlar: Cerrahi sınırlarda tümör varlığı prognozda çok önemlidir. Rektal tümörler genellikle, makroskopik olarak normal dokuya benzediğinden, kısa cerrahi sınır (low anterior rezeksiyon) ile çıkarılır. Fakat lokal tekrar ihtimali fazladır.(11)

7- Radyal sınır: Rektal kanserde barsak duvarı boyunca yayılım prognostik belirleyicidir. Gerçekte prognozu belirlemede bu sınır, lateral sınırdan daha değerlidir.(11,13)

8- Lenfatik yayılım: Lenfatik invazyonun artışı düşük sağ kalım ile beraberdir. Lenfatik invazyonun artışı ile tümör evre ve gradi artar. Ayrıca bölgesel tekrar oranı ile de orantılıdır. Lenfatik invazyon hayatta kalım için bağımsız prognostik faktördür.(11,13)

9- Venöz invazyon: Duvar dışında, kalın duvarlı ven invazyonu, intramural invazyondan kötü prognozludur. Duvar dışı venlerde tümör varlığı ile metastatik hastalıklardan ölenler arasında güçlü uyum vardır. Kan damarı invazyonu ile tümör evresi ve gradi artar.(11,13)



10- Perinöral invazyon: Evre III 'de perinöral invazyon görülme oranı artmaktadır ve perinöral invazyon olmayan evre III hastalara göre perinöral invazyonlu evre III hastalarda bölgesel tekrar oranı artmıştır.(11,13)

11- Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı keskin bir şekilde düşmektedir.(13) Tutulan lenf nodu sayısı fazla ise prognoz kötüdür.(11,13) Altıdan fazla lenf nodu tutulumunda beş yıldan fazla sağ kalım %10'dan azdır.(13)

12- Tıkanma ve perforasyon: Tam tıkanık kalın barsak karsinomlarında, aynı evredeki tıkalı olmayan hastalara göre beş yıllık sağ kalım daha azdır.(11) Tümör barsak duvarına yaygın invazyonu neticesinde perforasyon geliştiğinde hasta kötü prognozludur.(11,13)

13- İnvaziv sınırlar: İtici karakterde tümör yayılımı olan hastalar, infiltratif yayılıma göre daha iyi prognozludur.(11,13)

14- Peritümoral lenfositik infiltrasyon: Belirgin tümör etrafı lenfositik infiltrasyon sağ kalım süresi üzerine olumlu etki yapar.(11)

15- Reaktif lenf nodları: İmmunolojik reaksiyon sonucu oluşan reaktif lenf nodları KRK'li hastalarda sağ kalımı düzelttiği bildirilmiştir.(11,13)

16- Kemik iliğine mikrometastaz: Kemik iliğine metastaz hastalığın yayıldığıının habercisidir. Kemik iliği aspirasyonunda kanser hücrelerinin varlığı hastaliksız dönemi kısaltmaktadır.(11)

17- Peritoneal ve serozal tutulma: Bölgesel peritoneal tutulum, intraperitoneal tekrarlama veya hastalığın ilerlemesi ile güçlü ilişkilidir.(11)

18- Anjiyogenez: Tümör yayılımı tümör içinde ve içine doğru yeni kan damarları gelişmesine dayanır. Yeni gelişen damarlar, zayıf bazal membranlıdır. Tümör hücreleri bu damarlara kolayca penetre olurlar. Tümör alanındaki vasküler yoğunluk; klinik sonuç

tahmininde, tümör agresifliğinde, lenfatik veya venöz invazyonda bağımsız prognostik belirleyicidir.(13)

19- Tümör hücre proliferasyonu: S fazındaki hücrelerin yüksek proliferasyon aktivitesi kötü prognozla bağımsız olarak orantılıdır.(11,13)

20- Hasta yaşı: Gençler, özellikle çocuklar ile çok yaşlılar kötü prognozludur. Bu sonuç genç hastalarda hastalığın hızlı ilerlemesinden kaynaklanabilir. (10,34) Genç hastalarda yüksek gradeli tümör oranı %53 civarında iken; yaşlılarda bu oran %20'dir. Çok yaşlı hastalarda ise sıklıkla acil yaklaşımlar uygulandığından yüksek mortalite oranı vardır. Kırk yaş altındaki hastalar yaşlı hastalardan daha iyi prognozludur. (11)

21- Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.(13)

22- Serum CEA seviyesi: CEA seviyesi >5.0 ng/ ml, prognozla ters ilişkilidir. Tümörün evresinden bağımsızdır. (13) Hepatik metastazın taramasında çok duyarlı bir biyolojik parametredir. Hastalığın tekrarında önemli bir belirleyicidir. (35) Ayrıca serum CEA, CA19-9, CA 242, CA 72-4 ve  $\beta$  hCG yüksekliği kötü prognoza isaret eder. (36) Serum villin seviyesi klinik seyir ve kolorektal kanserin tekrarının takibinde ve karaciğer metastazında faydalıdır.(37)

23- Asiner yapı: Mikroasiner gelişme kötü prognoz ile beraberdir. Fakat bağımsız prognostik faktör değildir.(13)

24- Nöroendokrin hücre varlığı: Prognostik önemi henüz anlaşılmamıştır.(13)

25- Müsin- bağlı antijen: MUC1 ve sialyl-Lewis immünreaktif tümörlerde prognoz kötüdür. MUC1 bağımsız prognostik faktördür. (13)

26- HLA-DR ekspresyonu: HLA-DR ve HLA-A ekspresyonu gösteren tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir.(13)

27- 18q kromozomunun allellik kaybı: Bu değisiklik güçlü negatif prognostik önemdedir. (13)

28- TGF-β1 mutasyonu: Yüksek sınırlarda mikrosatellit instabilitesi ile TGF-β1 iyi prognoz göstergesidir.(13)

29- Onkogen ekspresyonu: K-ras mutasyonlu hastalarda hastalık tekrar oranının arttığı görülmüştür. K-ras mutasyonu taşlı yüzük hücreli karsinomda da tespit edilmistir.(13,38) p53 aşırı ekspresyonu, sağ kalımın tahmininde bağımsız prognostik belirleyici olarak bulunmuştur.(13) p53 ve bcl-2 ekspresyonu faydalı prognostik bilgi sağlayabilir. c-myc onkogeni tümör diferansiasyonu ile orantılıdır.(13) E- cadherin ekspresyonu KRK'un prognozunu tahmin etmede faydalı olabilir.(39) Kalretinin ekspresyonu ile tümör diferansiasyonu arasında uyum vardır. Ekspresyon derecesi arttığı, lenf nodu metastazı sayısı, diğer organ metastazı sayısı da artmaktadır. (40)

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results ) A.B.D. Kanser Takip Merkezi verilerine göre 2006-2010 yılları arasında, median tanı 69 yaşında, median ölüm 74 yaşında tesbit edildi. SEER verilerine göre kolon kanseri 5 yıllık yaşam verileri aşağıdaki gibidir (48)

Evre I (T1-2N0) - % 93

Evre IIA (T3N0) - % 85

Evre IIB (T4N0) - %74

Evre IIIA (T1-2 N1) -% 83

Evre IIIB (T3-4 N1) - %64

Evre IIIC (N2) - %44

Evre IV -% 12.5

Evre 2 ve 3 hastalarının %40'ından fazlasında küratif cerrahi ve adjuvan tedavilere rağmen rekürens izlenir. (49) rekürens %90'ından fazlası ilk 5 yıl içinde, çoğunlukla ilk 3 yıl içerisinde gerçekleşmektedir.(50) rekürens hastaların çoğu metastazları nedeni ile

kaybedilir ancak karaciğer ve akciğere sınırlı metastaz görülen hastalar küratif cerrahi ile tedavi mümkündür.

## **2.1.12 TEDAVİ**

### **1. Cerrahi**

KRK'un standart tedavisi tümörlü barsak ansının, komşu mezenterin ve direne olan lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır.(10,11,12) Operasyonun tipi tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Sağ ve sol kolon tümörlerinde hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş sigmoid rezeksiyon yapılmaktadır. (42)

Rektum kanserlerinin cerrahisinde 3 farklı yöntem uygulanabilmektedir

Aşağı anterior rezeksiyon (LAR), rektumun üst ve orta bölümündeki tümörlerde, abdominoperineal rezeksiyon (APR), levatör ve sfinkteri içeren tümörlerde ve koloanal anostomoz ile birlikte total proktektomi ise rektumun alt kesiminde yerleşen fakat levator ve sfinkteri içermeyen tümörlerde yapılabilmektedir. Periton tutulumu, batında asit varlığı, yaygın hepatik metastaz varlığı ve yaygın akciğer metastazı varlığında palyatif cerrahi tedavi yapılır. Ancak; soliter akciğer ve karaciğer lezyonlarında küratif rezeksiyon yapılması doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

### **2. Radyoterapi**

Kolorektal kanserler için primer tedavi cerrahi olmakla birlikte, tek başına cerrahi sonrası nüks oranlarının yüksekliği sebebiyle yardımcı tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir. Kolon kanseri için daha nadir olmakla beraber lokal nüks özellikle rektum kanserlerinde bölgenin kanlanma özelliği sebebiyle sıktır ve sağ kalımı olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle kolon kanseri tedavisinde radyoterapi uygulanmazken, rektum kanseri için birincil önem taşımaktadır. Rektum kanserlerinde preoperatif radyoterapinin, cerrahi sırasında meydana gelebilecek olası tümör hücre ekimini önlemek, tümör hacminin küçültülmesi ile rezektabilitenin artması ve abdominoperineal rezeksiyon yerine sfinkter koruyucu

cerrahiye olanak sağlaması gibi faydaları vardır. Bununla birlikte preoperatif radyoterapi uygulanmamış hastalara postoperatif radyoterapi standart yaklaşımdır.

### **3. Kemoterapi**

Evre 0 ve evre 1 kolon kanserinde adjuvan tedaviye gerek yok iken, evre 3 kolon kanseri için adjuvan kemoterapi standart yaklaşım olmuştur. Evre 2 hastalık için ise belli durumlarda kemoterapinin yararı ortaya konmuştur.

#### **Evre 2 Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi**

Evre 2 kolon kanserinde rutin olarak adjuvan kemoterapi kullanımı hala tartışmalıdır. INT 0035 çalışması değerlendirildiğinde, evre 2 kolon kanseri alt grubunda kemoterapi alan kol ve gözlem kolu arasında, hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım istatistikî anlamlı farka ulaşamamıştır. [43] QUASAR çalışması sonrasında evre 2 kolon kanseri grubunda %3–4 sürvey avantajı sağlandığı gösterilmiştir. 3238 (%91 evre 2 kolon kanseri) hastanın değerlendirildiği bu çalışmada gözlem koluna göre 5 FU bazlı kemoterapi kolunda 5 yıllık sağkalım üstünlüğü saptanmıştır (p=0,02) . MOSAIC çalışmasında hastaların %40'ını evre 2 kolon kanseri oluşturmaktaydı. Alt grup analizleri yapıldığında T4 tümör, obstrüksiyon, perforasyon, kötü diferansiyasyon, 10'dan az lenf nodu eksizyonu yapılması seçeneklerinden bir veya daha fazlasına sahip olan grupta, kemoterapi alanlarda alamayanlara göre mortalite riskinde %28 oranında risk azalması saptanmıştır. [36] Yaklaşık 1500 evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği IMPACT raporunun alt grup analizinde tüm sağ kalım farkının evre 3 kolon kanseri grubuna göre sınırlı olduğu gösterilmiştir. [44] NSABP C01, C02, C03, C04 çalışmalarının birleştirilerek elde edildiği meta analizde de hastaların %41 ini evre 2 kolon kanseri tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Analiz sonucuna göre hastalığın evresine bakılmaksızın kemoterapinin rekürrenste, mortalitede ve hastaliksız sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çoğu durumda elde edilen faydanın büyüklüğü evre 2 kolon kanseri ve evre 3 kolon kanseri grubunda birbirine benzer olduğu belirtilmiştir. [45] 1987 yılından sonra yayınlanmış olan 37 çalışmanın ve 11 meta analizin değerlendirildiği çalışma sonucunda

mortalite riskinde azalma, kemoterapi kolu ile gözlem kolu karşılaştırıldığında istatistikî anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir (p=0,07). [46] Tüm bu çalışmalar değerlendirildikten sonra evre 2 kolon kanseri tanılı hastalarda adjuvan kemoterapi rutin olarak önerilmemektedir. T4 tümör, obstrüksiyon, perforasyon, kötü diferansiye histoloji, 10'dan az lenf nodu eksizyonu yapıldığı durumlarda evre 2 kolon kanserinde adjuvan kemoterapi önerilmektedir. [47]

### **EVRE 3 KOLON KANSERİNDE ADJUVAN KEMOTERAPİ**

Adjuvan kemoterapinin en iyi faydası evre 3 hastalarda izlenir. Hastaların rekürrenste %30 , mortalitede ise % 22-32 azalma görülür.

#### **Bolus Kemoterapi:**

Kolon kanseri adjuvan kemoterapisi konusunda yapılmış ilk büyük ölçekli randomize çalışma NSABP C-01 çalışmasıdır. Çalışmaya evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanılı 1166 hasta dahil edilmiştir. Hastalar üç kola randomize edilmiştir. Bir kol cerrahi sonrası izlem, bir kol cerrahi sonrası BCG uygulaması, bir kol cerrahi sonrası 5- fluorourasil (5 FU) – semustine - vinkristin (MOF) kombinasyonundan oluşmaktadır. 5 FU bazlı kemoterapi kolunda 5 yıllık hastalısız sağ kalım (p=0,02) ve tüm sağkalım (p=0,05) diğer kollara göre daha iyi saptanmıştır. Fakat 10 yıllık izlemde aradaki fark giderek kapanmıştır. [51] Randomize olmayan küçük hasta sayılı çalışmalarda antihelmentik olan levamizolün etkili olduğu gösterilmiştir. (52,53) NCCTG grubu, 401 evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanılı hastayı operasyon sonrasında iki kola randomize etmiştir. Bir kola levamizol tek ajan olarak, diğer kola 5 FU ve levamizol tedavisi 1 yıl süreyle uygulanmıştır. Kombinasyon kolunda rekürrens oranında azalma ve uzamış sağkalım (p=0,03) sadece nod pozitif grupta saptanmıştır. [54] 1296 evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanılı hastanın dahil edildiği intergrup çalışması INT 0035 çalışmasında da hastalar üç kola randomize edilmiştir. Bir kol cerrahi sonrası izlem, bir kol cerrahi sonrası 12 aylık levamizol, bir kol cerrahi sonrası 5 FU ve levamizolden oluşmaktaydı. Evre 3 kolon kanserinde cerrahi ile karşılaştırıldığında rekürrens riskinde % 15 azalma, ölüm riskinde % 16 azalma saptanmıştır. 929 hastanın ortalama 5 yıldan uzun süren izleminde her iki kol arasındaki

farkın devam etmekte olduğu gösterilmiştir. [55] INT 0089 çalışmasında ise 3759 evre 3 ve yüksek riskli evre 2 kolon kanseri tanımlı hastalar 4 gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba 12 ay 5 FU-levamizol, ikinci gruba 7–8 ay 5 FU-yüksek doz folinik asit, üçüncü gruba 6 ay 5-FU düşük doz folinik asit, son gruba da 6 ay 5-FU düşük doz folinik asit-levamizol tedavileri uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda 12 ay kemoterapi kullanılmasının, 6–8 ay kemoterapi kullanılmasına göre üstün olmadığı gösterilmiştir. 5 FU ve folinik asite levamizol eklenmesinin hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir. (56) 1081 evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanımlı hastanın dahil edildiği ve MOF kombinasyonu ile 5-FU folinik asit tedavilerinin karşılaştırıldığı NSABP C03 çalışmasında hastaliksız sağkalım ve 3 yıllık sağkalım 5-FU folinik asit kombinasyon grubunda üstün bulunmuştur. (57) NSABP C04 çalışmasında 2151 evre 2 ve 3 kolon kanseri tanımlı hasta 3 gruba randomize edilmiştir. Bir gruba 5 FU ve levamizol, diğere gruba 5 FU ve folinik asit, üçüncü gruba ise 5 FU-folinik asit ve levamizol uygulanmıştır. Hastaliksız sağkalıma bakıldığında, 5 FU ve folinik asit kombinasyonunun, 5 FU ve levamizol kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir (p= 0,04). 5 FU ve folinik asit kombinasyonuna levamizol eklenmesinin hastaliksız sağkalımı ve tüm sağkalımı etkilemediği saptanmıştır. (58) NSABP C04 çalışmasında, intergrup 0089 çalışması sonuçları doğrulanmıştır. 1493 evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanımlı hastanın dahil edildiği bir diğere çalışmada hastalar iki kola ayrılarak, bir kola 5 FU ve folinik asit kombinasyonu diğere kola gözlem uygulanmıştır. 3 yıllık mortalitede kemoterapi kolunda %22 azalma saptandığı belirtilmiştir. 3 yıllık sağkalım kemoterapi kolunda %83, gözlem kolunda %78 olarak saptanmıştır. (59) 317 yüksek riskli evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanımlı hastanın dahil edildiği NCCTG çalışmasında, hastalar 6 siklus kemoterapi uygulanan 5 FU ve folinik asit koluna ve gözlem koluna randomize edildiler. 5 yıllık izlemde kemoterapi kolunda hastaliksız sağkalım (%74-%58, p=0,004) ve tüm sağkalım (%74 - %63, p=0,02) gözlem koluna göre üstün olduğu gösterilmiştir. (60 ) 4927 hastanın dâhil edildiği QUASAR çalışması sonucunda, düşük doz folinik asit ve yüksek doz folinik asit 5 FU ile kombine edildiğinde, sağkalımda değışiklik olmadığı ve levamizolün tedaviye eklenmesinin sağkalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir. (61) Bu çalışmalardan sonra kolon kanserinin adjuvan levamizol kullanımını güncelliğini kaybetmiştir. Ayrıca evre 3 kolon kanseri tedavisinde 6–8 aylık tedavilerin 12 aylık tedaviler ile benzer sağkalım sonuçları verdiği gösterilmiş ve 12 aylık tedavi protokolleri de popüleritesini kaybetmiştir. Evre 3

kolon kanserinde iki kombinasyon kemoterapisi kullanılabilir olarak gündeme gelmiştir. Birincisi 5 FU ile yüksek doz folinik asitin kombine edilerek (Roswell Park rejimi) toplam 4 siklusun uygulandığı (8 ay) protokol, diğeri ise 5 FU ve düşük doz folinik asitin kombine edilerek (Mayo rejimi) 6 siklusun (6 ay) uygulandığı protokoldür.

### **İnfüzyonel Kemoterapi:**

Bolus 5 FU ve folinik asit uygulaması ile infüzyonel 5 FU ve folinik asitin karşılaştırıldığı, 905 yüksek riskli evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanılı hastanın dahil edildiği GERCOR çalışmasında, iki grup arasında hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda 24 haftalık kemoterapi uygulaması ve 36 haftalık kemoterapi uygulaması karşılaştırıldığında, iki grup arasında fark gösterilememiştir. Diyare, mukozit ve nötropeni, infüzyonel kemoterapi grubunda, bolus kemoterapi grubuna göre daha az saptanmıştır. (62) Bu çalışma sonucunda yan etki oranının düşük olması, daha iyi tolere edilebilir olması sebebiyle, infüzyonel 5 FU ve folinik asit kombinasyonu özellikle Avrupa’ da kullanılmaya başlanmıştır.

### **Oral Fluoropirimidinler:**

Oral kemoterapötik ajanların kullanıldığı çalışmalardan 1987 evre 3 kolon kanseri tanılı hastanın iki kola randomize edildiği çalışmada, altı ay boyunca bir kola bolus 5-FU ve folinik asit (Mayo rejimi) diğerkola kapesitabin oral olarak uygulanmıştır. Kapesitabin grubunda daha az yan etki, daha uzun hastaliksız sağ kalım gösterilmiştir. Tüm sağ kalım açısından iki grup arasında fark gösterilememiştir. (63) 1561 evre 2 ve evre 3 kolon kanseri tanılı hastanın 5 FU-yüksek doz folinik asit ve oral urasil-tegafur ve folinik asit kombinasyonlarına randomize edildiği NSABP C06 çalışmasında, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım her iki kolda eşit olarak saptanmıştır. (64) Bu çalışmalardan sonra oral fluoropirimidinlerin, bolus 5-FU ve folinik asit kombinasyonu kadar efektif olduğu gösterilmiştir.



### **Kombinasyon Kemoterapisi:**

Oksaliplatin ve irinotekanın 5 FU ile kombine edildiği metastatik kolon kanseri tanımlı hastaların dahil edildiği çalışmalarda elde edilen sonuçlardan sonra bu ajanların kombine edildiği adjuvan kemoterapi çalışmaları yapılmıştır. 2246 evre 2 (hastaların % 40'ı) ve evre 3 kolon kanseri tanımlı hastanın dahil edildiği MOSAIC çalışmasında hastalar iki kola randomize edilmiştir. Bir kola infüzyonel 5 FU ve folinik asit diğerkola ise oksaliplatin, infüzyonel 5 FU ve folinik asit uygulanmıştır. Elli altı aylık izlem sonunda hastalıksız sağ kalımın oksaliplatin kolunda (% 76,6) diğerkola göre (% 69,8) belirgin üstün olduğu gösterilmiştir (p<0,001). Evre 3 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı relaps riskinde azalma (%8,6) saptanırken, evre 2 hastalar değerlendirildiğinde relaps riskinde azalma (%3,5) saptanmıştır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 3 yıllık izlemde oksaliplatin içeren ve içermeyen grup arasında tüm sağkalımda fark gösterilememiştir. Yan etkiler değerlendirildiğinde, oksaliplatin içeren kolda nötropeni ve periferik nöropati daha yüksek oranda saptanmıştır.(65) Bolus 5 FU-folinik asit ve oksaliplatin-5 FU- folinik asit kombinasyonunun karşılaştırıldığı NSABP C07 çalışmasına 2407 evre 2 ve evre 3 kolon

kanseritanımlı hasta dahil edilmiş, 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı oksaliplatin içeren kolda daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0,004). Bu çalışma ile MOSAIC çalışması sonuçları desteklenmiştir. 1264 hastanın bolus 5 FU folinik asit ve 5 FU- folinik asit-irinotekan koluna randomize edildiği CALGB 89803 çalışmasında, irinotekan kolundaki tedavi ile ilişkili ölüm oranlarındaki yükseklik nedeniyle çalışma erken kapatılmıştır. Ortalama 2,6 yıllık izlemde, hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalım, her iki kol arasında farklı saptanmamıştır. (66) İnfüzyonel 5 FU-folinik asit ile irinotekan kombinasyonunun karşılaştırıldığı ACCORD 2 çalışmasında hastalıksız sağkalım her iki kol arasında benzerdi. (67) Bu çalışmalardan sonra kolon kanseri adjuvan tedavisinde, 5-FU ve irinotekan kombinasyonunun efektif bir rejim olmadığı görüşü hâkim olmuştur. Yapılan çalışmalar sonrasında evre 3 kolon kanseri adjuvan kemoterapisinde 5 FU ve folinik asit kombinasyonu kullanılabilir bir rejim olarak kabul edilmiştir. 6-8 aylık kemoterapi ile 12 aylık kemoterapi arasında fark olmadığı saptanmıştır. 5 FU ve folinik asit kombinasyonuna

levamizol eklenmesinin, hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım oranlarını değiştirmediği saptanmıştır. Bolus rejimler ile infüzyonel rejimlerin karşılaştırılmasından sonra sağkalım oranlarının farklı olmadiğı buna karşılık yan etki oranlarının infüzyonel rejimde daha az olması sebebiyle, daha tolere edilebilir olması nedeniyle infüzyonel 5 FU ve folinik asit kullanılmaya başlamıştır. Oral fluoropirimidinler ile yapılan çalışmalar sonrasında en az 5 FU kadar efektif oldukları gösterilmiştir. Parenteral kemoterapötikler için uygun olmayan hastalar için oral fluoropirimidinlerin kullanımı daha çok gündeme gelmiştir. Metastatik hastalıkta elde edilen yanıt oranlarından sonra 5 FU ve oksaliplatin/irinotekan kombinasyonu ile yapılan çalışmalar sonrasında, oksaliplatin ve infüzyonel 5-FU ve folinik asit kombinasyonu kullanımı ön planı çıkmıştır. Metastatik hastalıkta yapılan çalışmalarda monoklonal antikörler ile ilgili veriler elde edilmeye başladıktan sonra, adjuvan kemoterapide bu ajanların kullanımı ile ilgili çalışmalar başlamıştır.

### **Rektum Kanserinde Adjuvan Kemoterapi**

Evre 2 ve evre 3 opere rektum kanseri tanılı hastaların 4 kola randomize edildiği GITSG çalışmasında gözlem kolu, radyoterapi kolu, kemoterapi koluna göre radyoterapi ve kemoterapinin kombine kullanıldığı kol üstün bulunmuştur. (68) Evre 2 ve evre 3 rektum kanserinde radyoterapi ve kemoradyoterapinin karşılaştırıldığı diğer çalışmada, kombinasyon kolunda relaps riskinde %47 azalma, mortalite riskinde %29 azalma saptanmıştır. (69) NSABP R01 çalışmasında kemoterapi, radyoterapi, cerrahi sonrası gözlem ile karşılaştırılmıştır. MOF kemoterapi rejimi gözlem ve radyoterapiye göre hastaliksız sağ kalım avantajı sağlamıştır. Fakat tüm sağ kalım farkı saptanamamıştır. (70) Rektum kanserinde de radyoterapi sonrasında infüzyonel 5 FU etkinliğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. INT 0144 çalışmasında infüzyonel 5 FU bazlı kemoterapi uygulaması ile bolus uygulama karşılaştırıldığında, hastaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım farkı saptanamamıştır. (71)

Tüm bu çalışmalar sonucunda, evre 2 ve evre 3 opere rektum kanseri tanılı hastalara 5 FU bazlı kemoradyoterapi ve sonrasında 5 FU bazlı kemoterapi ile devam edilmesi önerilmektedir.

## **Metastatik Kolorektal Kanserde Kemoterapi**

Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık % 30-40'ı tanı anında metastatik hastalığa sahiptir. İzole karaciğer metastazlı hastalar potansiyel olarak kürabl olabilmekle birlikte, diğer vakaların büyük çoğunluğunda cerrahi ile kür sağlanamaz. Cerrahi şansı olmayan metastatik kolorektal kanser hastaları için tedavi palyatif olup, genellikle sistemik kemoterapiyi içermektedir. Uzun yıllar boyunca fluoropirimidinler (prototipi 5-FU) metastatik kolorektal kanser için tek aktif ajan olarak kalmıştır. Bu durum son 10 yıl içerisinde dört yeni ajanın onay alması ile belirgin olarak değişim göstermiştir. Bu ajanlar irinotekan, okzaliplatin, VEGF'e karşı geliştirilen bevasizumab ve EGFR'ne karşı geliştirilen setuksimab'tır.

İrrezektabl metastatik kolorektal kanserli hastalarda tek başına en iyi destek bakım ile medyan sağ kalım 5–6 aydır. Sistemik kemoterapi beş yıllık sağkalım oranlarını anlamlı olarak düzeltmese de, ortalama sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım oranlarında anlamlı düzelmeye sağlayabilmiştir. Bu yarar en fazla irinotekan veya okzaliplatinin 5-FU ile kombine edilmesiyle elde edilmiş olup, medyan sağ kalım süresi 20 aya ulaşmıştır. Bazı çalışmalarda 24 ay ile en yüksek sağ kalım oranları bildirilmiştir. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımları da sağ kalımı anlamlı derecede iyileştirmiştir.

## **Kemoterapiye başlama zamanı**

Metastatik kolorektal kanser hastalarının bir kısmı asemptomatiktir. Kemoterapiye erken başlamak ile semptom gelişinceye dek geciktirme konusunda tartışmalar söz konusu olup bu konu ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Asemptomatik 182 metastatik kolorektal kanserli hastayı içeren randomize çalışmada metotreksat/5-FU/Folinik asit içeren kemoterapi protokolünün erken uygulanması ile medyan sağ kalım (14 ay ve 9 ay), semptomsuz dönem süresi ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinde anlamlı düzelmeye sağlamıştır. (72) Buna karşılık erken tedavinin yararının olmadığını gösteren 168 asemptomatik metastatik kolorektal kanserli hastayı içeren iki çalışmanın meta analizinde, erken ya da gecikmiş 5-FU temelli kemoterapi araştırılmıştır. Erken tedavi ile istatistiksel anlama ulaşmayan 2 aylık sağ kalım avantajı sağlanmıştır (13 ay vs11 ay). (73)

## **Tedavi süresi**

Kemoterapinin hangi rejim olduğuna bakmaksızın optimal tedavi süresi tartışmalıdır. 354 hastalık bir çalışmada ilk hat tedavi ile 12 hafta sonunda progresyon göstermeyenler iki kola randomize edilmiştir. Bir grubun tedavisi kesilirken, diğer kolda tedavi hastalık progresyonuna kadar devam edilmiştir. Tedavisi kesilen kolda progresyon durumunda aynı tedavi yeniden başlanmıştır. İntermittan grup için ortalama tedavisiz kalma süresi 4,3 ay bulunurken, tedaviye devam edilen kola göre anlamlı daha az yan etki gözlenmiştir. Tüm sağ kalım her iki grup arasında benzer iken, objektif yanıt oranı intermittan kolda, yeniden aynı tedavi uygulandığında başlangıca göre yarı yarıya azalma göstermiştir (% 41 / % 21). (74) 333 hastalık bir diğer çalışmada 5-FU dirençli metastatik kolorektal kanserli hastalarda irinotekan monoterapisi uygulanmıştır. 6 ay sonunda progresyonsuz hastalar iki kola randomize edilmiştir. Toplam 55 hastadan 30 hastada tedavi kesilirken, 25 hastada progresyona kadar devam edilmiş ve iki grup arasında yanıt oranı, tüm sağ kalım ya da yaşam kalitesi açısından fark gösterilememiştir. (75) Diğer yandan 6 siklus okzaliplatin temelli FOLFOX-7 ile progresyonsuz devam eden hastalarda, tedavisiz interval yerine 5-FU-LV ile tedaviye devam edilmesinin en azından progresyonsuz sağ kalım açısından yararlı olduğu OPTİMOX-2 çalışmasının raporlarında belirtilmiştir. Yine GISCAD çalışmasında intermittan FOLFİRİ uygulaması ile sürekli uygulama karşılaştırıldığında benzer sağ kalım sonuçları elde edilmiştir. (76) Sonuç olarak kemoterapiye yanıt veren hastalarda optimal tedavi süresi, özellikle kemoterapisiz interval bırakmanın yararı tartışmalı olarak kalmıştır. Meme kanserinde olduğu gibi en iyi yanıt elde edildikten sonra 1-2 siklus daha tedaviye devam edilebileceği gibi, özellikle tedaviyi iyi tolere eden olgularda tedaviye devam etmek de uygun bir seçenek olabilir.

## **Kemoterapi seçenekleri**

Fluoropirimidinlerin prototipi olan 5-FU yaklaşık 40 yıldır metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonel 5-FU için sitotoksisitenin primer mekanizmasının timidilat sentetaz inhibisyonu aracılığıyla DNA sentezinin hasarlanması olduğu düşünülmektedir. Fluoropirimidinler aynı şekilde RNA sentezini de inhibe ederler

ve bu etki mekanizması bolus 5-FU rejiminin antitümöral etkisine katkıda bulunmaktadır. Fluoropirimidinler hızla inaktif ürünlere metabolize olurlar. Metabolizmasında kritik role sahip dihidropirimidin dehidrogenaz(DPD) enziminin aktivitesinin hastalar arası etkinlik varyasyonlarını ve toksisite farklılıklarını oluşturmaktadır. Örneğin DPD yokluğu ciddi, potansiyel olarak fatal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Tek ajan 5-FU'nun infüzyonel ve bolus uygulanmasını karşılaştıran meta analizde infüzyonel tedavi ile daha yüksek yanıt oranları ve daha uzun sağ kalım sağlanmıştır.(77) Gastrointestinal toksisite benzer iken bolus uygulama ile belirgin daha fazla grade 3–4 hematolojik toksisite (özellikle nötropeni) gözlenmiştir. El-ayak sendromu ise infüzyonel tedavi ile daha sık gözlenmiştir. (78)

Lökoverin, timidilat sentetaz ile 5-FU arasında oluşan stabil olmayan kompleksin stabilitesini arttırarak enzim inhibisyon süresini ve buna bağlı olarak 5-FU'nun sitotoksitesini arttırmaktadır. (79) İki farklı meta-analizde, tek başına bolus 5-FU ile karşılaştırıldığında kombine tedavi ile 2 kat daha fazla yanıt oranı elde edilmiştir (%21 - %11). (80,81) Lökoverin ile modüle 5FU'nun irinotekan ve okzaliplatin gibi ajanlarla kombinasyon rejimlerinin geliştirilmesine kadar 5-FU/LV rejimi metastatik kolorektal kanser için ilk hatta standart tedavi olarak kabul görmüştür. Halen üçlü ilaç rejimlerini tolere edemeyen hastalarda kullanımı devam etmektedir. Bununla birlikte optimal doz ve şema halen tartışmalıdır. Lökoverin ile 5-FU modülasyonu çeşitli şemalar ve dozlarda çalışılmış olup en yaygın olanları Mayo Klinik ve Roswell Park(RPMI) rejimleridir. (82,83) Bu iki protokol incelendiğinde genel olarak 28 günde bir uygulanan Mayo Klinik rejimi ile daha fazla nötropeni ve stomatit gözlenirken, haftalık uygulama şemasına sahip RPMI ile daha fazla diyare gözlenmektedir. Beş günlük bolus tedavi kadınlarda daha toksik gözükmektedir. Metastatik hastalıkta düşük doz LV ile yüksek doz LV bir çalışmada değerlendirildiğinde düşük doz LV içeren rejim ile daha uygun toksisite profili gözlenmiştir. (84) Standart MAYO rejimi ile DeGramont rejimini (infüzyonel FUFA) karşılaştıran çalışmada infüzyonel rejim ile anlamlı olarak daha iyi yanıt oranı ve daha iyi progresyonsuz sağkalım elde edilirken, medyan sağkalımın infüzyonel tedavi lehine anlamlı olma eğiliminde olduğu bulunmuştur. İnfüzyonel tedavi ile yine daha az hematolojik ve GİS toksisitesi gözlenmiştir. (85)

Oral fluoropirimidinler metastatik kolorektal kanser tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Bunlardan kapesitabin, intestinal duvardan absorbe olduktan sonra üç

ardışık enzimatik reaksiyon ile 5-FU'ya dönüşür. Son basamaktaki enzim Timidin Fosforilaz olup normal dokuya göre tümör hücrelerinde belirgin olarak daha yüksek düzeyde bulunur. Bu da artmış tümör hücre selektivitesi ve daha iyi tolerabilitesinin temelini oluşturur. İki büyük benzer tasarımlı 602 ve 605 hastalık randomize çalışmada; ilk hat metastatik kolorektal kanserde kapesitabin monoterapi, Mayo rejimi ile benzer etkinlikte bulunmuştur. (86,87) Diğer bir oral kemoterapötik olan UFT, Tegafur ve Urasilin 4/1 oranında kombinasyonunu içerir. Yarışmalı olarak 5-FU degradasyonunu inhibe ederek plazma ve tümöral dokuda konsantrasyonuna neden olur. Bu oral aktif prodrug Mayo rejimi ile benzer etkinliğe sahiptir. Tek ajan olarak yanıt oranı % 25 iken, 150 mg/gün LV ile birlikte kombine edildiğinde yanıt oranı %40 olarak bildirilmiştir. (88) Doz sınırlayıcı toksisitesi diyare, miyelosupresyon ve el-ayak sendromudur.

### **Kombinasyon rejimleri**

Faz-3 randomize çalışmalarda irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonunun yalnız 5-FU/LV'e göre sağ kalım yararı gösterilmiştir. (89,90) Bunlardan Avrupa çalışmasında daha önce tedavi almamış 387 metastatik kolorektal kanser tanılı hasta irinotekan/5-FU/LV ve 5-FU/LV olarak iki kola randomize edilmiştir. Üçlü tedavi kolu haftalık ya da 14 günde bir Douillard'ın FOLFİRİ rejimi şeklinde uygulanırken, ikili tedavi kolu 14 günde bir DeGramont rejimi şeklinde uygulanmış, irinotekan kolunda anlamlı olarak daha yüksek yanıt oranı, yine daha uzun progresyona kadar geçen süre ve ortalama sağ kalım elde edilmiştir. Bununla birlikte irinotekan kolunda grade 3-4 diyare ve nötropeni daha fazla görülmüştür. Yakın zamanda bir başka Avrupa çalışmasında haftalık infüzyonel 5-FU/LV'e irinotekan ilavesinin sağ kalıma etkisi 430 ileri evre kolorektal kanserli hasta üzerinde araştırılmış ve benzer şekilde irinotekan kolu anlamlı olarak daha iyi yanıt oranı ve progresyonsuz sağ kalım avantajı gösterirken, medyan sağ kalım farkı görülmesine karşın istatistik anlamlılığa ulaşamamıştır. (91) Avrupa çalışmalarının aksine, Amerikan çalışmaları üçlü kombinasyonlarda daha kullanışlı olan bolus 5-FU/LV (Saltz rejimi, İFL) tercih etmekte olup, bu uygulamanın kısa süreli infüzyonel 5-FU/LV rejiminden (FOLFİRİ) daha fazla toksisiteye yol açtığı görülmüştür. (90) İrinotekan/Kapesitabin kombinasyonu (XELİRİ) yoğun olarak çalışılmıştır.

XELİRİ, FOLFİRİ ve Modifiye İFL'i karşılaştıran 430 hastalık CALGB çalışmasının ilk sonuçlarında FOLFİRİ koluna göre XELİRİ ile anlamlı derecede daha fazla bulantı, kusma, diyare, febril nötropeni ve dehidratasyon gözlenmiş, yine istatistik anlamlı olacak şekilde daha kötü progresyonsuz sağ kalım gözlenirken medyan sağ kalımda da XELİRİ'nin daha kötü olma eğiliminde olduğu görülmüştür.(92) İlk hat tedavide bire bir okzaliplatin/5 FU/LV ve irinotekan/5-FU/LV karşılaştıran çalışmalar benzer sonuçlar bildirmektedir. Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı Amerikan çalışmasında okzaliplatin/5-FU/LV rejiminin bolus İFL rejimine sağ kalım üstünlüğü gösterilmiştir. (93) Bununla birlikte, iki büyük Avrupa çalışmasında kısa süreli infüzyonel FOLFİRİ ile karşılaştırıldığında bu yarar gösterilememiştir. (94,95)

Okzaliplatin içeren kemoterapi rejimlerinde tedavi süresini belirleyen en önemli faktör doz sınırlayıcı bir yan etki olan kümülâtif sensoryal nöropatidir. Uzun dönemde aralıklı okzaliplatinsiz intervaller bırakılması ile nörotoksisitenin hafifletilebileceği ile ilgili olarak Avrupa OPTİMOX-1 çalışması düzenlenmiştir. (96) 620 hasta iki kola randomize edilmiştir. İlk kol FOLFOX-4 rejimini 14 günde bir hastalık progresyonuna dek alırken, ikinci kolda ise FOLFOX-7 rejimi 6 siklus uygulandıktan sonra 12 siklus okzaliplatinsiz idame rejimi ile devam edilmiş, hastalık progresyonu durumunda yeniden okzaliplatinli rejim uygulamasına geçilmiştir. Bu uygulama ile başlangıç yanıt oranları FOLFOX-4 ve FOLFOX-7 için eşit bulunmuştur. Medyan 31 aylık izlem sonunda ortalama sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süreleri, yeniden okzaliplatin başlandığında düşük objektif yanıt oranına rağmen iki grup için benzer bulunmuştur. Bunun da ötesinde okzaliplatinsiz interval bırakılan kolda istatistik olarak anlamlı olarak 6-18 siklus süresince daha düşük grade 3-4 toksisite gözlenmiştir. Bu çalışmanın ardından kısa süreli idame 5- FU/LV ile kemoterapisiz intervali karşılaştırmak amacıyla randomize Faz-2 OPTİMOX-2 çalışması dizayn edilmiştir. (97) 200 hasta 6 siklus FOLFOX-7 sonrası tedavisiz izlem yada 5-FU/LV ile idame koluna randomize edilmiş, progresyon durumunda yeniden FOLFOX-7 başlanmıştır. Olgunlaşmamış verilere göre randomizasyon anından itibaren medyan progresyonsuz sağ kalım 5-FU/LV ile idame kolunda anlamlı olarak daha uzun iken, kemoterapi başlangıcından itibaren yeniden FOLFOX-7 kullanımı sonrası progresyona kadar geçen süre olarak tanımlanan hastalık kontrol süresi istatistik anlamlılık kazanmamıştır. OPTİMOX çalışmalarına dayanarak, ilk hat FOLFOX 6 siklus uygulama sonrası stabil yanıt yada objektif cevap elde edilenlerde, özellikle de iyi prognostik özellik

taşıyan vakalarda (PS 0–1, normal LDH, ALP üst limitin 3 katından daha düşük, tek metastatik bölge) tedaviye ara verilmesi önerilebilir. Bu yaklaşım belirgin olarak periferik nöropati riskini minimize eder. Alternatif olarak toksisite gelişene kadar tedaviye devam edilmesi bir seçenek olabileceği gibi, tedavinin kesilmesinden rahatsızlık duyan hastalarda 5-FU/LV ile idame de tercih edilebilir.

CAPOX ya daXELOX olarak adlandırılan ve sinerjistik etkileşimi bilinen kapesitabin ile okzaliplatin kombinasyonu ilk hat tedavide yoğun olarak araştırılmıştır. TREE–1 çalışmasında tedavi almamış 147 metastatik kolorektal kanserli hasta modifiye FOLFOX–6, XELOX ya da bFOL (bolus) koluna randomize edilmiştir. Yakın zamanda bildirilen ilk sonuçlarında FOLFOX ve XELOX kolları arasında saptanan yanıt oranı, progresyona kadar geçen süre ve medyan sağkalım farklılıkları istatistik anlamlılık kazanmamıştır. (98) Toksikite profiline bakıldığında en yüksek grade 3–4 GİS toksisitesi XELOX kolunda görülürken, nötropeni FOLFOX–6 kolunda fazla gözlenmiştir.

#### **Hedefe Yönelik Tedaviler:**

Epidermal büyüme faktörü (EGF), Vasküler endotel kökenli büyüme faktörü (VEGF) ve/veya onların reseptörlerinin kolorektal kanser hücrelerinin otokrin/parakrin proliferasyonunda veya anjiogenez ve metastaz gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir. İki monoklonal antikör Anti-VEGF (Bevasizumab) ve Anti-EGFR (Setuksimab) halen metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

#### **Bevasizumab:**

İrinotekan yada okzaliplatinin 5-FU/LV ile kombinasyonuna bevasizumabeklenmesi ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte bu gelişmeler tedavi ile ilişkili kanama, hipertansiyon, barsak perforasyonu ve tromboembolik olaylar gibi komplikasyonlara bağlı olarak sağlık harcamalarında belirgin artışa yol açmıştır.



### **Bevasizumab- İrinotekan/5-FU/LV:**

Bevasizumabın irinotekan/bolus 5-FU/LV( İFL ) rejimine eklenmesi ile % 48 objektif yanıt oranı elde edilmiştir. (99) Ancak bu çalışmada % 50'ye yakın kanama komplikasyonu ve %10 oranında tromboembolik komplikasyonlar gözlenmiştir. Klinik yararın görülmesi sebebiyle Hurwitz tarafından 813 hastalık randomize İFL+/- Bevasizumab çalışması tasarlanmıştır. (100) Bevasizumab grubunda istatistik anlamlı olacak şekilde daha yüksek objektif yanıt oranı, daha uzun progresyona kadar geçen süre ve daha uzun medyan sağkalım elde edilmiştir. Gastrointestinal perforasyon ve grade-3 hipertansiyon bevasizumab kolunda daha fazla iken trombotik olay oranı her iki kol arasında benzer bulunmuştur. Yine grade 3-4 kanama gelişen hasta yüzdeleri arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. İFL ile kombine bevasizumab kullanımı, FOLFİRİ ile bevasizumab kombinasyonunda belirgin olarak daha uygun GİS toksisite profili elde edilmesi sebebiyle geri planda kalmıştır. FOLFİRİ -bevasizumab kombinasyonunun etkinliği randomize CALGB çalışmasında 430 hasta üzerinde FOLFİRİ, modifiye İFL, XELİRİ ile birlikte araştırılmıştır. ASCO'da bildirilen sonuçlara göre medyan progresyonsuz sağ kalım bevasizumab-FOLFİRİ kombinasyonu ile 9.9 ay iken, medyan sağ kalım süresine 61 hastalık küçük grup olması sebebiyle erişilememiştir.

### **Bevasizumab-Okzaliplatin/5FU/LV:**

Bevasizumab/okzaliplatin ve 5-FU temelli rejimin ilk hat tedavide etkinliği TREE-2 çalışmasında araştırılmıştır. (98) Bu çalışmada TREE-1 çalışmasındaki 3 farklı 5-FU içeren rejime bevasizumab (mFOLFOX-6 ve bFOL kollarına 5mg/kg 14günde bir, XELOX koluna 7,5mg/kg 21 günde bir) eklenmiştir. Bu nedenle TREE-2 çalışması FOLFOX-bevasizumab kombinasyonunu değerlendiren ilk büyük randomize çalışma olmuştur. TREE-1 çalışmasında XELOX kolunda %38 hastada ilk 12 hafta sonunda tedavinin kesilmiş olması sebebiyle TREE-2 de kapesitabin dozu günde iki kez 850mg/m2 olarak belirlenmiştir. Daha önce tedavi görmemiş 213 metastatik kolorektal kanserli hasta üç kola randomize edilmiştir. GİS toksisitesi en fazla bFOL kolunda iken, nötropeni en yüksek olarak mFOLFOX-6 kolunda görülmüştür. Yanıt oranlarına bakıldığında bevasizumabın her üç rejim için de anlamlı olarak yanıt oranları düzelttiği saptanmıştır.

ASCO'da sunulan rapora göre, bevasizumab içeren tüm kollar için medyan sağkalım 24,4 ay şeklinde rapor edilmiştir. Bu sonuç metastatik kolorektal kanserde elde edilen en yüksek medyan sağkalımlardan biri olurken, bevasizumab almayan kollar için medyan sağkalım 18,2 ay olarak saptanmıştır. (101)

İkinci hat tedavide bevasizumab-okzaliplatin kombinasyonunun etkinliği ECOG- 3200 çalışmasında araştırılmıştır. (102) 5-FU veya irinotekan ile tedavi görmüş 829 metastatik kolorektal kanserli hasta FOLFOX-4, tek başına bevasizumab ve FOLFOX-4/bevasizumab olmak üzere 3 kola randomize edilmiştir. Medyan 19 aylık ilk izlem sonuçlarına göre bevasizumab/FOLFOX-4 kombinasyonu ile FOLFOX-4 koluna göre istatistik anlamlı olarak daha iyi progresyonsuz sağkalım süresi ve medyan sağkalım süresi elde edilmiştir.

Bevasizumab ile yapılmış çalışmaların ışığında yan etki yönetimi açısından da belli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bevasizumab tedavisi sırasında yeni ortaya çıkan arteriyel trombotik olay durumunda, bevasizumab tedavisi kesilmelidir. Yine barsak perforasyonu, yara iyileşmesinde bozulma ve fistül gelişim riskleri [bir çalışmada %1'in altında bildirilmiş] (103) sebebiyle cerrahi ile bevasizumab kullanımı arasında en az 4-6 haftalık periyot bulunması gerektiği belirtilmektedir. (104) Bu hastalara tedaviye bağlı proteinüri ve nefrotik sendrom gelişebileceğinden aralıklı idrar analizi yapılması da önerilmektedir.

### **Setuksimab**

Hem tümör dokusu hem de normal hücrelerde EGFR'a bağlanarak etki yapan kimerik monoklonal bir antikordur. İmmunohistokimyasal olarak kolorektal kanserlerin %75-82'si EGFR pozitifdir. Bununla birlikte EGFR varlığı ya da yoğunluğu ile setuksimaba klinik yanıt arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. (105) İrinotekana refrakter metastatik kolorektal kanserli 57 hastayı içeren bir faz-2 çalışmada tek ajan setuksimab ile %9 parsiyel yanıt elde edilmiş ve ortalama sağ kalım 6,4 ay olarak bulunmuştur. (106) Setuksimabın irinotekan rezistansını geri döndürebilme olasılığını destekleyen ilk çalışmada, irinotekana refrakter EGFR pozitif metastatik kolorektal kanserli 138 hastaya setuksimab-irinotekan kombinasyonu uygulanmıştır. (107) Parsiyel yanıt %15 ve progresyona kadar geçen süre 6,5 ay olarak tespit edilmiştir.

Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı irinotekan-setuksimab kombinasyonu ile tek ajan setuksimabın karşılaştırıldığı 329 hastalık randomize bir çalışmada kombine tedavi ile anlamlı derecede daha iyi objektif yanıt oranları ve daha uzun progresyona kadar geçen süre elde edilirken, medyan tüm sağkalım farkı istatistik anlamlılığa ulaşmamıştır. Setuksimabın, bu çalışma ile irinotekan refrakter metastatik kolorektal kanser tedavisinde irinotekan ile kombine kullanımı onaylanmıştır. (108) Ardından devam eden çalışmalarda standart kemoterapiye ilk hat ve ikinci hatta setuksimabın eklenmesinin de yararı gösterilmiştir. Bu çalışmaların en önemlisi Van Cutsem ve arkadaşları tarafından yapılan Faz-3 CRYSTAL çalışması olup, bu çalışmada ilk hat metastatik kolorektal kanserli hastalarda FOLFİRİ ile FOLFİRİ-Setuksimab tedavisi karşılaştırılmıştır. Yine bir diğer önemli Faz-2 nitelikteki çalışma Bokemayer ve arkadaşları tarafından yapılan OPUS çalışması olup bu çalışmada da FOLFOX ile FOLFOX-Setuksimab kolları karşılaştırılmıştır. Opus ve Crystal çalışmalarının verilerine bakıldığında, setuksimabın kemoterapiye eklenmesi her iki çalışmada da progresyonsuz sağkalım süresini uzatırken, KRAS mutasyonu olmayan alt grupta CRYSTAL çalışmasında istatistik anlamlı, OPUS çalışmasında istatistik anlamlı olmayan sağkalım avantajı gösterilmiştir. (109,110) Yine aynı toplantıda Van Cutsem tarafından yapılan setuksimab meta analizinde(iki çalışma bir arada değerlendirilmiştir) setuksimabın kemoterapiye eklenmesi ile ilk hatta KRAS mutasyonu taşımayan alt grupta anlamlı sağkalım yararı gösterilmiştir. (111)

## **EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ (EGFR)**

EGFR, 170 kilodalton ağırlığında hücre sel büyüme, diferansiyasyon ve proliferasyonu etkileyen çeşitli sinyal ileti sistemlerini içeren bir glikoproteindir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) yapısal olarak birbirine benzeyen, ancak fonksiyonel olarak farklı erbB1(HER1:EGFR), erbB2(HER2/neu), erbB3(HER3) , erbB4(HER4) adı verilen 4 adet reseptörden oluşan reseptör Tirozin Kinaz ailesinin üyesidir. Tüm bu transmembran reseptörleri modifiye tirozin rezidüleri tarafından aktive edilen intrinsek kinaz aktivitesi içerirler. Büyüme faktörlerinin reseptöre bağlanmasıyla kinaz aktivitesi uyarılır. Farklı farklı ligandlar bu reseptörlerle etkileşebilmektedir. Reseptörler ve ligand ilişkileri Tablo-2'de gösterilmiştir. Bu ligandlardan TGF-alfa insanlarda en yaygın olarak eksprese edilendir. Ve TGF-alfa spesifik olarak EGFR ile etkileşmektedir. Ligandın indüklediği

EGFR aktivasyonu, gen ekspresyonunu aktive eden, hücre siklusunun progresyonunu ve diferansiyasyonunu sağlayan hücresel cevabın indüklenmesine yol açan sinyal kaskadını başlatır. Mitojenik sinyal kaskadının aktivasyonu başlıca Ras-Raf-MAPK(Rat sarkom viral onkogeni, Murin sarkom viral onkogeni, Mitojen ile aktive protein kinaz), PI3K-Akt(Fosfotidil inozitol 3 fosfat-Protein Kinaz B) ve Fosfolipaz-c gama gibi çeşitli yollarla sağlanır. (112) Sinyal yolağının aberan aktivasyonunun, artmış hücresel proliferasyon, apoptozisin engellenmesi, tümör hücre invazyonu ve metastaz gibi pek çok tümörojenik olaya katkıda bulunduğu inanılmaktadır.

**Tablo 5. ErbB (HER) Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör ve Ligandları**  
**Reseptörler Ligandlar**

Reseptörler	Ligandlar
EGFR (erbB1/Her1)	EGF-TGF alfa
	Amfiregulin - Heparin binding EGF - Beta sellulin - Epiregulin - Neuregulin 2 alfa
HER2 (c-neu/erbB2)	Spesifik ligandı yok, homodimerizasyonla aktive olur
HER3 (erbB3)	Heregulin - Neuregulin 1 ve 2
HER4 (erbB4)	Neuregulin 1-2-3-4 ve Beta sellulin

Ligand bağlanması ardından, reseptörün intrasellüler kısmının otofosforilasyonu sonrası, tirozin kinaz aktive olur ve intrasellüler bir dizi olay zinciri başlar. Bu da nükleustaki genleri aktive ederek hücresel cevabı indükler. Normal hücrelerde bu sinyal hücresel bölünme, migrasyon ve diferansiyasyona yol açmaktadır. EGFR ile yönlendirilen sinyaller, hücre proliferasyonu dışında anjiyogenez, invazyon, metastaz ve apoptozisin inhibisyonu da dahil olmak üzere kanser progresyonunda önemli diğer olaylarda da rol almaktadırlar. (113) İnsan kanserlerinde en sık görülen mekanizma, normal EGFR'ın overekspresyonu, buna bağlı olarak gen amplifikasyonu veya transkripsiyon anormallikleri ve otokrin aşırı EGF ve TGF-alfa üretimidir. (114)

EGFR ekspresyonunda artışa yol açan bir diğer mekanizma da, mutasyonlar aracılığıyla EGFR aktivitesinde meydana gelen tümörojenik değişiklikler sonucunda ligand bağlanmaksızın reseptörün aktivasyonudur.(115)

Anti-EGFR monoklonal antikoları, ligand bağlanmasını ve reseptör aktivasyonunu engelleyerek belli kanser hücre hatlarında apoptozisi indükleyebilir. Anti-EGFR tedavi ile DNA hasarı yapan sitostatiklerin kombinasyonunun, hücre siklusunun progresyonunu inhibe edip apoptozisi indükleyerek sinerjistik antitümöral etkiye yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin setuksimab ile irinotekan kombinasyonunun EGFR blokajını ve apoptozisi belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir.

Yeni damar oluşumu devam eden tümör gelişimi için esastır ve EGF ve TGF-alfa bu olaya katkıda bulunmaktadır. Bu EGFR ligandlarının sıçan hücre hatlarını invitro olarak etkilediği ve invivo olarak da hamsterlerde anjiogenezi indüklediği gösterilmiştir. Setuksimab ile VEGF gibi anjiogenik faktörlerin ekspresyonunun azaltılarak invitro ve invivo olarak anjiogenez inhibe edilebilmiştir.

Anjiogenez ile birlikte EGFR ligandları, tümör hücre motilitesi, adezyonu ve invazyonuna da etki eder. Bu ligandlarca arttırılan tümör hücre invazyonu anti-EGFR tedavi ile engellenebilmektedir.(116)

Kolorektal kanserli olguların patoloji örneklerinde EGFR aşırı ekspresyonu değişik oranlarda olup, vakaların yaklaşık % 25–82 sinde saptanmaktadır. (117) EGFR'nin ligand bağlayıcı bölgesine karşı bir immunglobulin G1 (IgG1) tipinde monoklonal antikor olan setuksimab, uyarıcı ligandların bağlanmasını engelleyerek reseptör aktivasyonunu baskılar. Setuksimab, aşağı yönde (downstream) sinyal oluşumunu bloke ederek hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve metastazı baskımlarken, apoptozisi arttırır. IgG1 yapısında olması nedeniyle, aynı zamanda antikor-bağımlı hücrel sitotoksitesiteyi sağlayan immün efektör hücreleri devreye sokar. (118,119)

EGFR alt yolaklarında yer alan özellikle RAS-RAF-MAPK ve PI3K-Akt sinyal yolakları, direkt olarak hücre büyümesi, diferansiyasyon ve apoptozisi kontrol eden transkripsiyon faktörleri ve çeşitli proteinlerin fosforilasyonu yoluyla tümörogeneziste önemli rol oynamaktadırlar. KRAS, BRAF veya PI3K mutasyonları EGFR molekülünün aktive olması ya da Anti-EGFR ajanlar tarafından bloke olmasından bağımsız olarak RASRAF- MAPK ve PI3K-Akt yolaklarının sürekli aktivasyonuna yol açmaktadır.

## **KRAS Onkogeni**

RAS gen ailesinin bir üyesi olup, KRAS geni tarafından kodlanır ve Kirsten Rat Sarkom Virüsü ile hücrel homoloji göstermektedir. KRAS aktivitesi normal koşullarda guanozin difosfat (GDP) ve guanozin trifosfat (GTP) bağlı proteinler aracılığıyla kontrol edilmekte olup, GTP'nin bağlanması sonucu aktive olmaktadır. RAS proteinleri çok sayıda sinyal yolağının düzenlenmesinde rol oynarlar. RAS sinyalinin hedef alt yolları arasında RAF serin treonin kinazlar ( ARAF – BRAF –RAF1 ) ve bunların da aktive ettiği MAPK – ERK yolağı yer alır. RAS aktive olduktan sonra RAF onkogenini harekete geçirmektedir. RAF onkogeni de MAPK 1 ve 2'yi fosforilleyerek hücre büyümesi ve sağ kalım ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. RAS proteini aynı zamanda PI3K aktivasyonuna da katkıda bulunabilmektedir. Bunun sonucunda da hücre sağ kalımından sorumlu efektör moleküllerin düzenlenmesini kontrol etmektedir. KRAS, EGFR sinyal yolları ile etkileşim sonucu hücrel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Sonuç olarak bunların aktivasyonu da hücre siklusunu kontrol eden genlerin transkripsiyonel düzenlenmesi ile sonuçlanmaktadır. KRAS mutasyonu setuksimab direnci için prediktif bir gösterge olarak kabul edilmekte olup kolorektal kanserlerde % 30–40 oranında KRAS mutasyon sıklığından söz edilmektedir. (120) En sık olarak nokta mutasyonlar kodon 12 ve kodon 13'te nadiren de kodon 61 ve 146'da gözlenmektedir. (121)

## **BRAF Onkogeni**

Serin protein kinaz ailesinden RAF'a ait proteini kodlar. Bu protein hücre bölünmesi, diferansiyasyonu ve sekresyonunda önemli olan MAPK/Erk sinyal yolağının düzenlenmesinde role sahiptir. Non hodgkin lenfoma, kolorektal kanser, malign melanom, tiroit kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi çeşitli kanserlerle ilişkisi söz konusudur. Yapılan çalışmalarda setuksimab direnci için sorumlu olası mekanizmalardan birinin BRAF mutasyonu varlığı olarak gösterilmektedir. BRAF geninde en sık görülen mutasyon V600E mutasyonu olup kolorektal kanser vakalarında % 0-12,5 arasında gözlenmektedir. Yine KRAS mutasyonu taşımayan ancak setuksimaba yanıt vermeyen hastaların % 10'unda BRAF mutasyonu sorumlu tutulmaktadır



### 3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı servisinde veya Kemoterapi Ünitesinde 2000 – 2013 tarihleri arasında tedavi alan kolorektal kanser tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu onayı alındı. ( 09.03.2012 tarih ve 2012/39 sayılı dosya numaralı )

Çalışmaya TNM Sınıflamasına göre 89 evre 4 metastatik kolorektal kanser hastası alındı. Hastalar hakkındaki bilgilere Farabi Hastanesi arşivi ve Kemoterapi Ünitesi arşivindeki dosyalardan ulaşıldı. Retrospektif dosya taraması şeklinde analiz bilgilerine ulaşıldı. Taranan 82 hasta bevacizumab ve 40 hasta setuksimab içeren adjuvan kemoterapi tedavisi aldı. Setuksimab alan 40 hastadan 33'ü tedavi öncesi bevacizumab içeren protokol aldı.

Hasta dosyalarından yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tümör yerleşimi, tümör histopatolojisi, geçirilmiş cerrahi tipi ve tarihi ,metastaz yeri, ek hastalıkları , performans durumu, aldığı kemoterapi türü ve kür sayısı , görülen yan etkiler ve progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım bilgileri elde edildi. Tedavi öncesi yapılan görüntüleme Tomografi, MR, PET BT görüntüleri ile tedavi sonrası yapılan görüntüleme sonuçları RECIST (response evaluation criteria in solid tumors ) kriterlerine göre boyutta % 20'den fazla artış ve/veya yeni ortaya çıkan bir veya birden fazla lezyon halinde progresyon kabul edildi. Tanı ile ölüm tarihleri arasında geçen süre ise genel sağ kalım olarak belirlendi. 30.06.2013

Hastalar medyan 58, ortalama 56 yaşında ( 29-70 ) olup 70 yaş üstü hastalar , geçirilmiş miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, tromboembolik öyküsü olanlar, verilerine ulaşılamayanlar ve öncesinde başka bir malignite tanısı konulanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1: Bevacizumab alanlara, öncesinde FU-FA ( 5-FU, Folinik Asit ), XELOX (Oxaliplatin, Xeloda ), FOLFOX (5-FU, Folinik Asit, Oxaliplatin ), FOLFİRİ ( İrinotekan, Folinik Asit, Flourourasil ), Tomudex (Raltitrexed ) tedavileri verildi. Bevacizumab alan ancak setuksimab almayan, Grup 1, 49 hastanın 10'u FOLFOX ile 39 hasta ise FOLFİRİ ile kombine tedavi verildi. Grup 2 Setuksimab alan ( 40 ) hastalarda bu kemoterapilere ek olarak 33'ü Bevacizumab (28'i Folfiri- bevacizumab; 5 'i Folfox – bevacizumab ) aldı.



Yirmiiki rektum kanserli hastanın üç tanesi neoadjuvan radyoterapi ve diğeri adjuvan radyoterapi aldı. Radyoterapi ile eş zamanlı 5-FU / Folinik Asit veya infüzyonel 5-FU aldı.

### 5-FU / FOLİNİK ASİT PROTOKOLÜ

5-FU	425 mg/ m <sup>2</sup>	1-5 gün 500 cc SF içinde ,1/2 saatte
Folinik Asit	20 mg/m <sup>2</sup>	150 cc SF içinde 30 dak

28 günde bir uygulanır

### XELOX PROTOKOLÜ

Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup>	1. Gün, 500 cc %5 Dex içinde 2 saatte
Xeloda	2 x 4 tablet	1-14 gün arasında

21 günde bir uygulanır

**FOLFOX / FOLFOX + SETUKSİMAB**

Oxaliptatin	130 mg/m <sup>2</sup>	500 cc %5 Dex , 2 saatte 1. gün
Folinik Asit	400 mg/m <sup>2</sup>	250 cc SF, 30 dak , 1.gün
5- FU	400 mg/m <sup>2</sup>	250 cc SF, 30 dak 1. gün
5-FU	2200 mg/m <sup>2</sup>	500 cc SF, 46 saatte
Setuksimab	400 mg/m <sup>2</sup>	İlk hafta 120 dak infüzyon yükleme
	250 mg/m <sup>2</sup>	Sonraki haftalar 90 dak infüzyon

28 günde bir uygulanır

**FOLFİRİ/ FOLFİRİ – SETUKSİMAB**

İrinotekan	180 mg/ m <sup>2</sup>	2 saatlik infüzyon 1. gün
Folinik Asit	400 mg/ m <sup>2</sup>	2 saatlik infüzyon 1. gün
Flourourasil	400 mg/ m <sup>2</sup>	250 cc SF 30 dak 1. gün
Flourourasin	2400-3000 mg/ m <sup>2</sup>	46 saatlik infüzyon , 500 cc SF
Setuksimab	400 mg/m <sup>2</sup>	İlk hafta 120 dak infüzyon yükleme
	250 mg/m <sup>2</sup>	Sonraki haftalar 90 dak infüzyon

## İRİNOTEKAN- SETUKSİMAB PROTOKOLÜ

İrinotekan	125 mg/m <sup>2</sup>	500 cc SF içinde 2 saatlik infüzyon, iki haftada bir
Setuksimab	400 mg/m <sup>2</sup>	İlk hafta 120 dak infüzyon yükleme
	250 mg/m <sup>2</sup>	Sonraki haftalar 90 dak infüzyon, haftada bir

İstatistiksel işlemlerde SPSS 13 (Statistical Package for Sociel Siences) paket programı Windows sürümü kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki ölçüm verilerinin karşılaştırılmasında Student T testi, progresyonsuz sağkalım verilerinin değerlendirilmesinde Kaplan-Meier Testi, genel sağ kalım verilerinde ise Log-rank yöntemi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık p değeri < 0.05 kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2000- 2013 arası takip edilen ve değerlendirmeye alınan 89 evre 4 kolorektal kanserli hastanın ortalama yaş 56 ( 29 ile 70 yaş arası ) bulundu. Grup 1 (49 hasta) ,yalnız bevacizumab alanlarda, ortalama yaş 55, ortanca 58; grup 2 (40 hasta), setuksimab alan grupta ortalama yaş 56, ortanca 57 yaş olup istatistiksel fark yoktu. Tedavi alanların toplamda 53'ü erkek, 36'sı kadındı. Grup 1'de 28 erkek, 21 kadın ve grup 2'de 25 erkek, 15 kadın hasta mevcuttu. Cinsiyet dağılımı aşağıdaki tabloda yüzdelerle belirtildi.

**Tablo :6 Hasta Cinsiyet Dağılımı**

	Bevacizumab	Setuksimab	Toplam
Erkek n	28	25	53
	% 57.1	% 62.5	%59.6
Kadın n	21	15	36
	% 42.9	% 37.5	%40.4
Toplam n	49	40	89

Tümör histopatolojileri değerlendirildiğinde toplamda 84 hasta (% 94.4 ) adenokarsinom, 5 hasta ( % 5.6 ) ise müsinöz karsinom olarak bulundu. Grup 1'de 2 hastada müsinöz kanser tesbit edildi. Hastalardan biri rektum, diğeri sigmoid lokalizasyonunda tümör mevcuttu. Grup 2'de ise 3 müsinöz kanser vardı. Biri rektum, diğeri sigmoid sonuncusu ise sağ kolonda lokalizeydi.

Toplam 89 hastanın tanı anında inoperabl kabul edilmesi sebebi ile 34 hasta opere edilemedi. En sık anterior rezeksiyon ve sol hemikolektomi yapıldı. Takiplerde 4 hasta karaciğer metastazı nedeni ile karaciğer metastazektomi ve 2 hastada soliter akciğer metastazı nedeni ile akciğer lobektomi operasyonları yapıldı. Grup 1’de olan ve ikinci operasyon olarak karaciğer metastazektomi yapılan iki hastanın takiplerinde metastaz izlenmedi ve remisyonda, kür olarak takip edildi.

**Tablo:7 Geçirilmiş Cerrahi Dağılım**

	GRUP 1 BEVACİZUMAB		GRUP 2 SETUKSİMAB		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
<b>OPERE OLMAYAN</b>	19	% 38.8	15	% 37.5	34	%38.2
<b>SOL HEMİKOLEKTOMİ</b>	14	% 28.6	7	%17.5	21	%23.6
<b>ANTERİOR REZEKSİYON</b>	9	% 18.4	7	% 17.5	16	% 18
<b>SAĞ HEMİKOLEKTOMİ</b>	3	% 6.1	8	% 20	11	% 12.4
<b>TOTAL KOLEKTOMİ</b>	1	% 2	-	-	1	% 1.1
<b>SAĞ KOLEKTOMİ İLE KARACİĞER METASTAZEKTOMİ</b>	-	-	1	% 2.5	2	%2.2
<b>SOL KOLEKTOMİ İLE KARACİĞER METASTAZEKTOMİ</b>	-	-	2	% 5	4	%4.5

Kolorektal kanser hastalarının % 55'i (% 30.3 sigmoid ve % 24.7 rektum) rektosigmoid bölgede lokalizeydi. Seksen dokuz hastanın 37'sinde ( % 41.6 ) izole karaciğer metastazı mevcuttu. Toplam 74 hastada ise ( % 83 ) karaciğer ile ek bir bölgede daha metastazı vardı. Altı hastada tanı anında akciğer metastazı, yalnız bir hastada ise izole beyin metastazı mevcuttu. Ayrıntılı lokalizasyon ve metastaz tabloları aşağıdadır .

**Tablo: 8 Lokalizasyon Bölgeleri**

	GRUP 1 BEVACİZUMAB		GRUP 2 SETUKSİMAB		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
SİGMOİD	17	% 34.7	10	% 25	27	% 30.3
REKTUM	12	%24.5	10	% 25	22	%24.7
SAĞ KOLON	9	%18.4	12	% 30	21	% 23.6
SOL KOLON	11	% 22.4	7	% 17.5	18	% 20.2
TRANSVERS KOLON	---	---	1	% 2.5	1	% 1.1

**Tablo: 9 Metastaz Yerleri**

	<b>Grup 1 Bevacizumab</b>		<b>Grup 2 Setuksimab</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>KC</b>	20	% 40.8	17	% 42.5	37	% 41.6
<b>AC</b>	2	% 4.1	4	% 10	6	% 6.7
<b>Beyin</b>	1	% 2	---	---	1	% 1.1
<b>LAP</b>	10	% 20.4	7	% 17.5	17	% 19.1
<b>KC + AC</b>	1	% 2	4	% 10	5	%5.6
<b>KC + LAP</b>	5	% 10.2	2	% 5	7	% 7.9
<b>KC + KEMİK</b>	5	% 10.2	3	% 7.5	8	% 9
<b>KC + AC + KEMİK</b>	3	% 6.1	2	% 5	5	% 5.6
<b>PERİTON + LAP</b>	2	% 4.1	1	% 2.5	3	% 3.4

(Kısaltmalar: KC : karaciğer ,AC: akciğer, LAP : lenfadenopati )

Çalışmamızda hastaların performans steatus derecesi 0, 1 ve 2 olanlar değerlendirildi. Genel olarak % 44.9 performans steatus 0 ( grup 1’de % 42.9, grup 2’de % 47.5 ) , performans derecesi 1 olanlar toplamda % 42.7 ( grup 1’de % 36.7 , grup 2’de % 50 ) ,performans derecesi 2 olanlar toplamda % 12.4 ( grup 1’de % 20.4, grup 2’de % 2.5) bulundu.

**Tablo :10 Performans Steatus**

<b>Performans</b>	<b>Grup 1</b>		<b>Grup 2</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	<b>21</b>	<b>42.9</b>	<b>19</b>	<b>47.5</b>	<b>40</b>	<b>44.9</b>
<b>1</b>	<b>18</b>	<b>36.7</b>	<b>20</b>	<b>50</b>	<b>38</b>	<b>42.7</b>
<b>2</b>	<b>10</b>	<b>20.4</b>	<b>1</b>	<b>2.5</b>	<b>11</b>	<b>12.4</b>

Hastaların % 43.8’sinde (39 hasta ) ek hastalık mevcuttu. Grup 1’de 21 hastada (%42.9 ) ve grup 2’de 18 hastada ( % 45 ) ek hastalık mevcuttu. Ki- kare testinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. En sık hastalıklar her iki grupta da hipertansiyon ve tip 2 diyabetti.



**Tablo :11 Ek Hastalıklar**

	<b>Grup 1 Bevacizumab</b>		<b>Grup 2 Setuksimab</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ek hastalık yok	28	57.1	22	55
Hipertansiyon	11	22.4	8	20
Diyabet	6	12.2	6	15
Koroner arter hastalığı	1	2	1	2.5
KOAH	1	2	2	5
Hipotiroidi	2	4.1	1	2.5

**Tablo : 12 Grup 1 Hastalarda Kemoterapi Kür Dağılımı**

	FUFA	XELOX	FOLFOX	FOLFİRİ	FOLFİRİ/ FOLFOX BEVACİZUMAB	TOMUDEX
Ortalama aldığı kür sayısı	1.6	1	3.1	0.3	5	0.3
Maximum alınan kür	6	6	8	6	9	8
Toplam alınan kür sayısı	82	50	155	15	249	16
Kür almayan hasta sayısı	26	38	15	45	----	46
1 kür alan				1		
2 kür alan			1			
3 kür alan	14	4	9	1	8	
4 kür alan	7	2	10		12	2
5 kür alan				1	1	
6 kür alan	2	5	13	1	26	
7 kür alan					1	
8 kür alan			1			1
9 kür alan					1	

Grup 1 ; setuksimab almayan ancak bevacizumab alan 49 hasta toplamda 567 kür tedavi aldılar. En sık alınan tedavi ise toplamda 249 kür ile Folfox / Folfiri +

bevacizumab kombinasyonu oldu ( 39 hasta Folfiri + Bevacizumab, 10 hasta Folfox + Bevacizumab ) .

**Tablo : 13 Grup 2 Hastalarda Kemoterapi Kür Dağılımı**

	<b>FUFA</b>	<b>XELOX</b>	<b>FOLFOX</b>	<b>FOLFİRİ</b>	<b>FOLFİRİ/ FOLFOX BEVACİZUMAB</b>	<b>TOMUDEX</b>
Ortalama aldığı kür sayısı	1.6	0.9	3.4	0.7	4.6	0.6
Maximum alınan kür	6	6	9	9	9	8
Toplam alınan kür sayısı	66	39	138	30	187	26
Kür almayan hasta sayısı	23	32	9	34	7	34
1 kür alan			1			
2 kür alan						
3 kür alan	10	1	10	2	3	4
4 kür alan	1	3	7	1	9	2
5 kür alan	4		2		1	
6 kür alan	2	4	10	2	12	1
7 kür alan					1	
8 kür alan				1	5	1
9 kür alan			1		2	

Grup 2’de bulunan 40 hasta yukarda belirtilen kemoterapilerde toplamda 599 hafta, ortalama 15 hafta , maksimum 52 hafta setuksimab tedavisi aldı. Bir hasta ilaç reaksiyonu, anafilaksi, nedeni ile tedavisi kesilerek tedaviye devam edilemedi. Birer hasta da 5, 7, 8, 11, 15, 25, 28, 38, 47 ve 52 hafta tedavi aldılar. İkişer hasta 3, 19 ve 20 hafta tedavi aldılar. Üçer hasta 6, 12 ve 16 hafta tedavi aldı. Dört hasta 4 hafta ve beşer hastada 10 ve 22 hafta setuksimab tedavisi aldılar.

### **Güvenlik ve Toksikite**

Tüm gruplarda 21 hastada ( % 24.3) nötropeni gelişti. Grade 4 nötropeni ise tüm gruplarda 13 hastada ( % 14.6 ) izlendi ( 10 hasta Grup 1 ve 3 hasta grup 2 ). Grup 1’de iki hasta nötropenik ateş ve pnömoni sonrası kaybedildi. Nötropeni dışı enfeksiyon toplamda 14 hastada (%15.7 ) , 7 kişi grup 1 ve 7 kişi grup 2’de görüldü. Beş kişide pnömoni , iki kişide pyelonefrit, üç kişide peritonit, iki kişide gastroenterit ve iki kişide üriner sistem enfeksiyonu nedeni ile tedavi aldı. Gruplar arası fark izlenmedi. Tromboemboli 7 hastada ( % 8.2 ) izlendi, 6 hasta grup 1 ve 1 hasta grup 2’de görüldü. Bevacizumab alan dört hastada pulmoner emboli, bir hastada santral venöz obstrüksiyon , bir hastada akut derin ven trombozu izlendi. Setuksimab alan bir hastada da akut santral ven obstrüksiyonu görüldü. Hipertansiyon 22 hastada ( % 24.7 ) grup 1’ 15 ve grup 2’de 7 hastada izlendi. Bevacizumab alan 3 hastada gastrointestinal perforasyon görüldü ve bir hasta bu sebeple kaybedildi. Setuksimab alan bir hastada infüzyon reaksiyonu ve anafilaksi gelişmesi üzerine hastaya acil müdahalede bulunuldu ve tedaviye devam edilemedi. Bulantı , kusma, iştahsızlık, halsizlik gibi yan etkiler hakkında yeterli veri elde edilemediği için bu çalışmada belirtilemedi. Yan etki görülme sıklıkları ve kendi grupları içerisindeki yüzdeleri aşağıdaki tabloda detaylı verilmiştir.

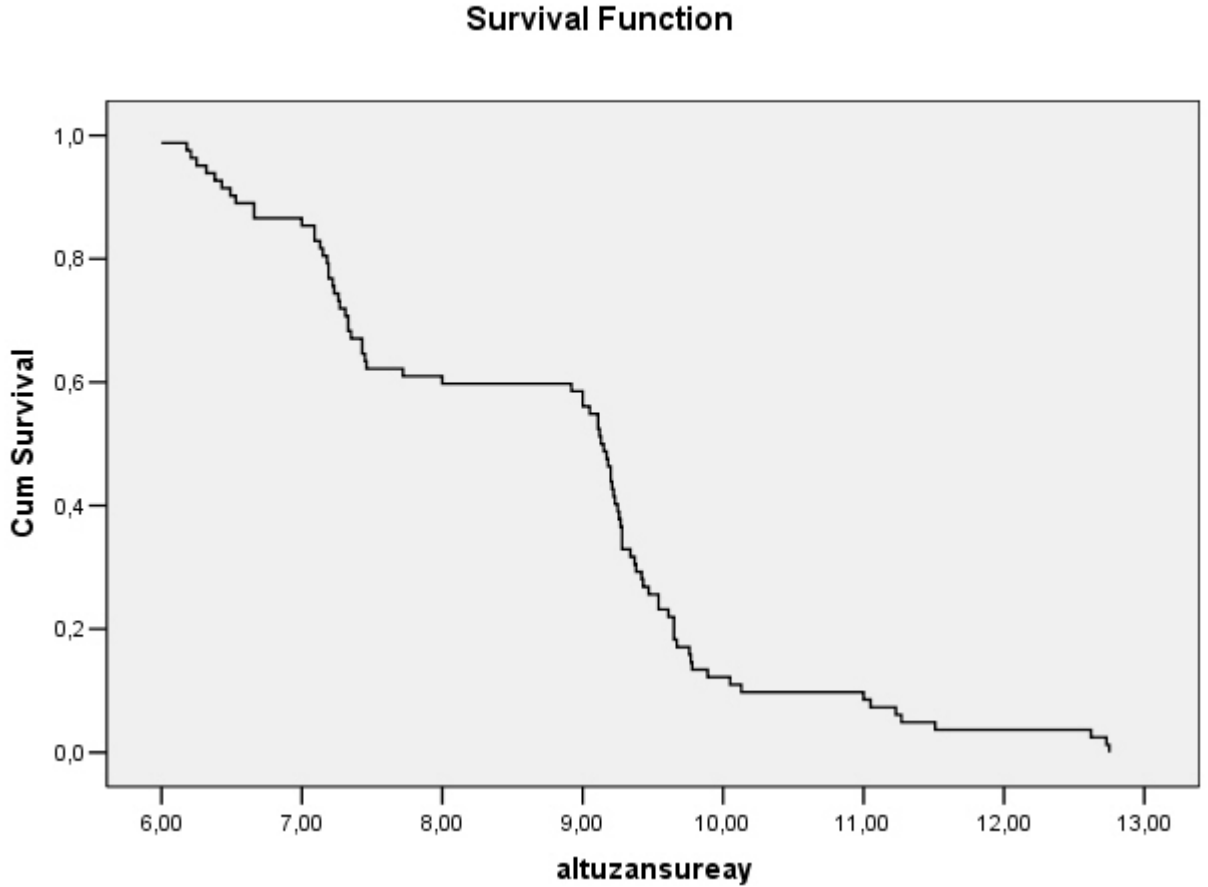
**Tablo : 14 Yan Etki Profili**

<b>Yan Etki</b>	<b>Grup-1</b>		<b>Grup 2</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nötropeni</b>	14	29	8	19.2	21	23.4
<b>Nötropenik Ateş</b>	10	20.4	3	7.5	13	14.6
<b>Nötropeni Dışı Enfeksiyon</b>	7	14.3	7	17.5	14	15.7
<b>Tromboemboli</b>	6	13.6	1	2.1	7	12.4
<b>Hipertansiyon</b>	15	28.5	7	17.5	22	24.7
<b>Akne, makülopapül</b>	2	4	29	72	31	34
<b>Nefrotoksisite</b>	7	14.3	4	10	11	12.4
<b>Hepatotoksisite</b>	5	10.2	3	7.5	8	9
<b>GIS perforasyon</b>	3	6	---	---	3	3
<b>İshal</b>	11	22.4	7	17.5	18	20.2
<b>İnfüzyon reaksiyon</b>	5	10.2	3	7.5	8	9
<b>Nöropati</b>	4	8.3	2	5	6	6.6

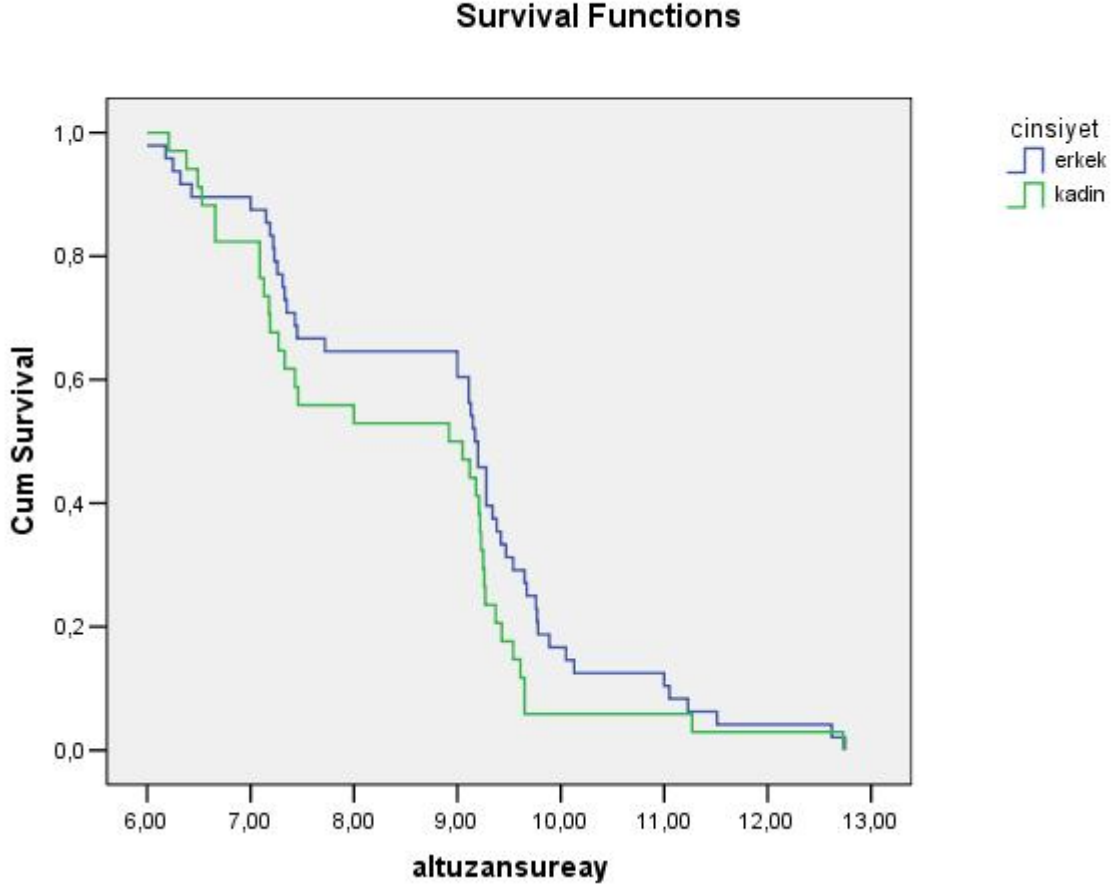
## Propresyonsuz Sağ Kalım (PFS) ve Toplam Sağ Kalım Analizi

Çalışmamıza dahil edilen ve bevacizumab alan tüm hastalar ( n:82 ) için bakılan medyan progresyonsuz sağ kalım, PFS 9.13 ay ,% 95 güven aralığı ( GA ) 8.95 – 9.30 ay arası , P:0.091 standart hata ile bulundu (Şekil : 3). Cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı P:0.113 ( n:48 erkek ve n:34 kadın hasta ) Erkekler için medyan PFS 9.17 ay ve kadınlar için medyan PFS 8.92 ay bulundu. (Şekil : 4)

Şekil :3 Bevacizumab PFS Analizi

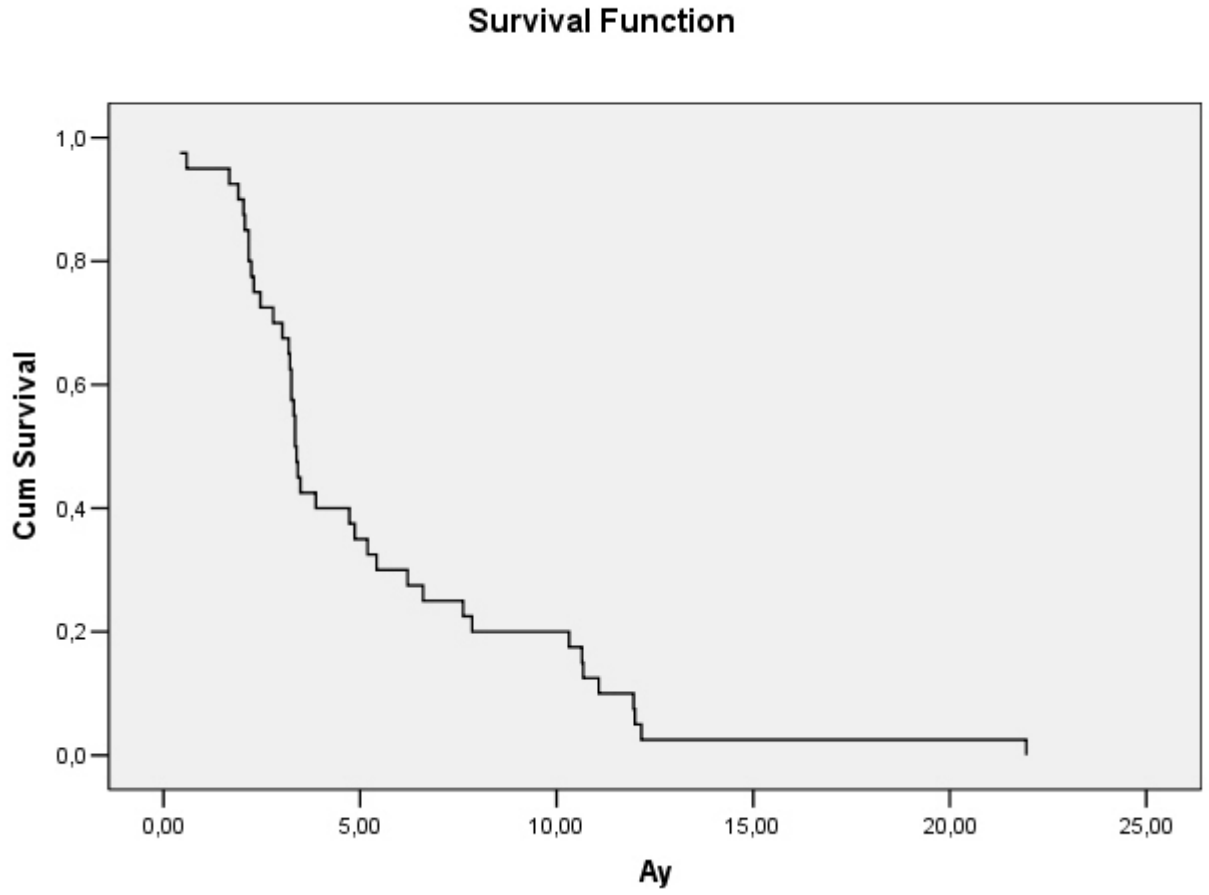


Şekil : 4 Bevacizumab PFS cinsiyete göre dağılım



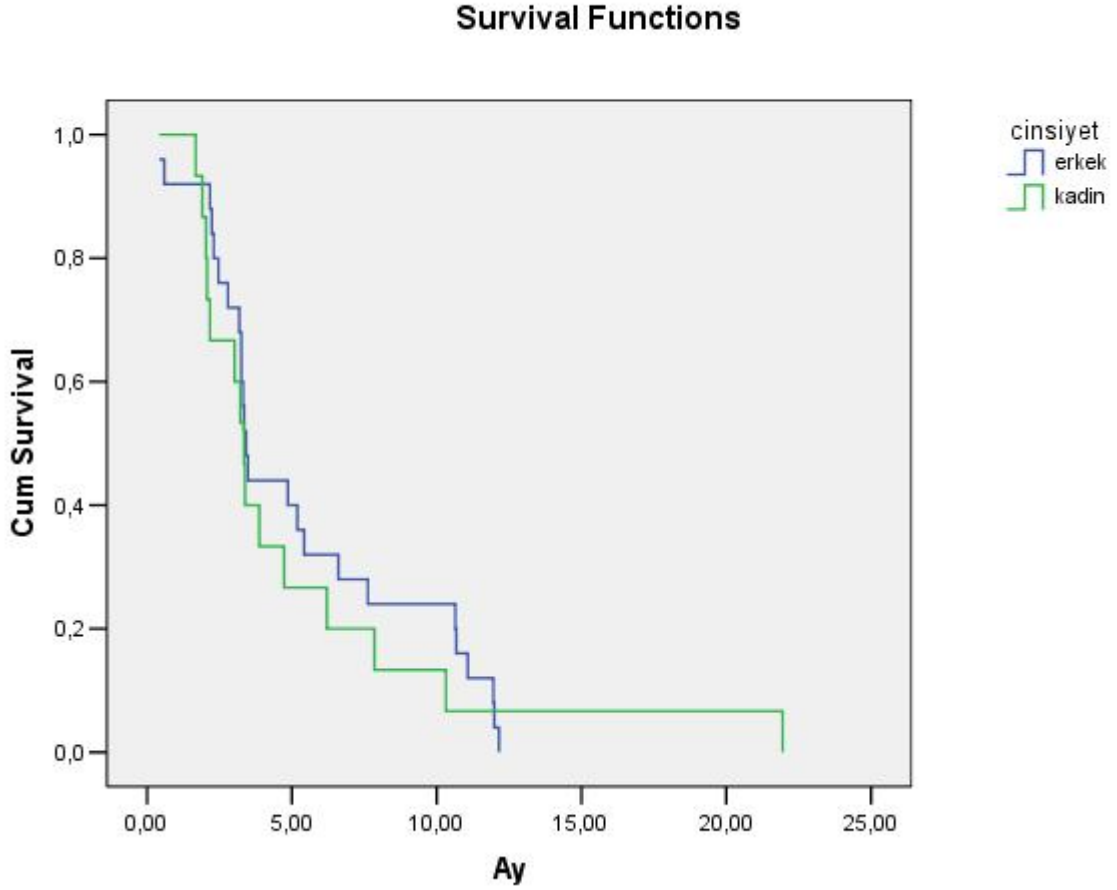
Setuksimab alan toplam 40 hastanın bakılan medyan progresyonsuz sağ kalım ( PFS ) : 3.35 ay , % 95 GA : 3.19 – 3.50 ay , P: 0.078 standart hata ile bulundu (Şekil 5). Erkek 25 ve kadın 15 hasta arasında PFS açısından fark bulunmadı ( P : 0.616 ). Erkekler için PFS : 3.35 ve kadınlar için PFS : 3.41 ay tespit edildi ( Şekil 6 ).

Şekil : 6 Setuksimab PFS Analizi



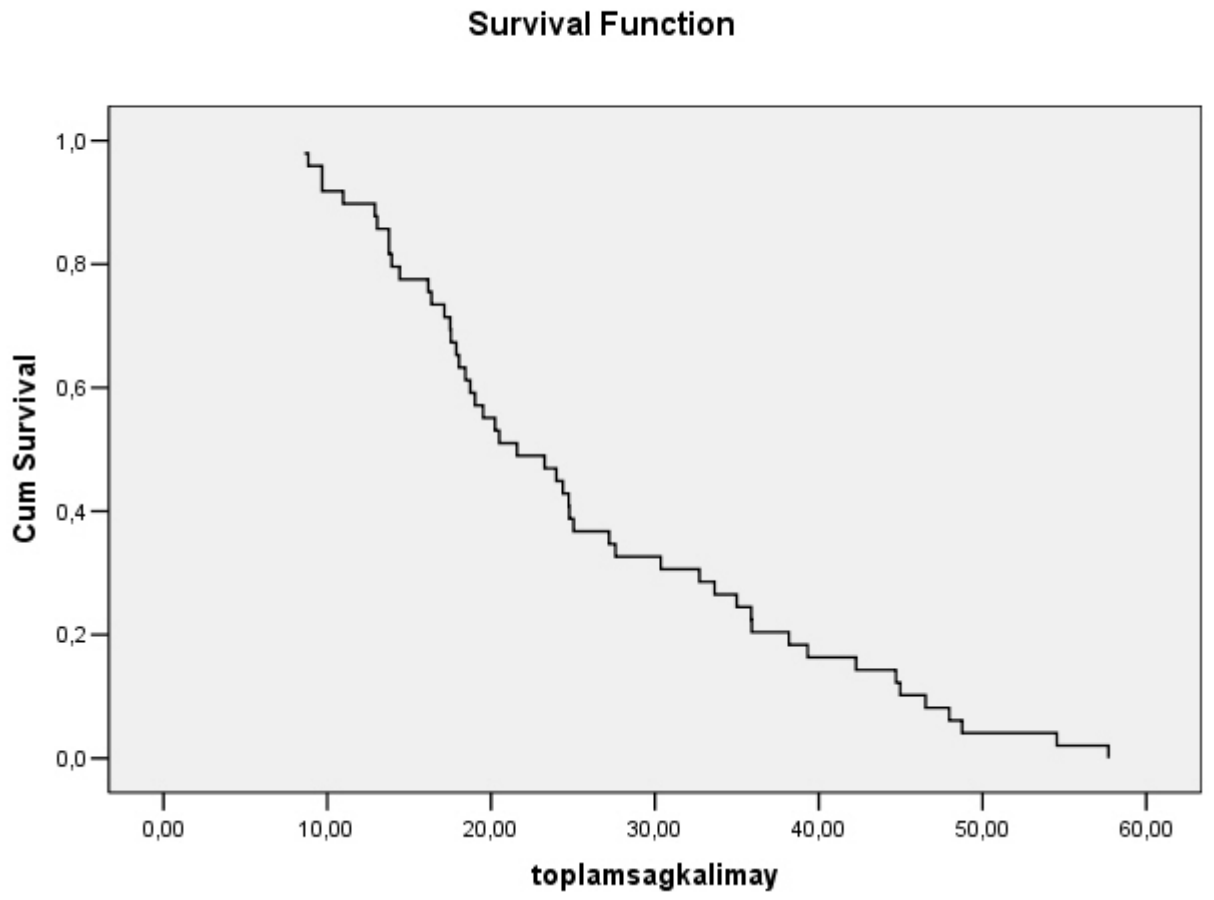


Şekil : 7 Setuksimab PFS cinsiyete göre dağılım

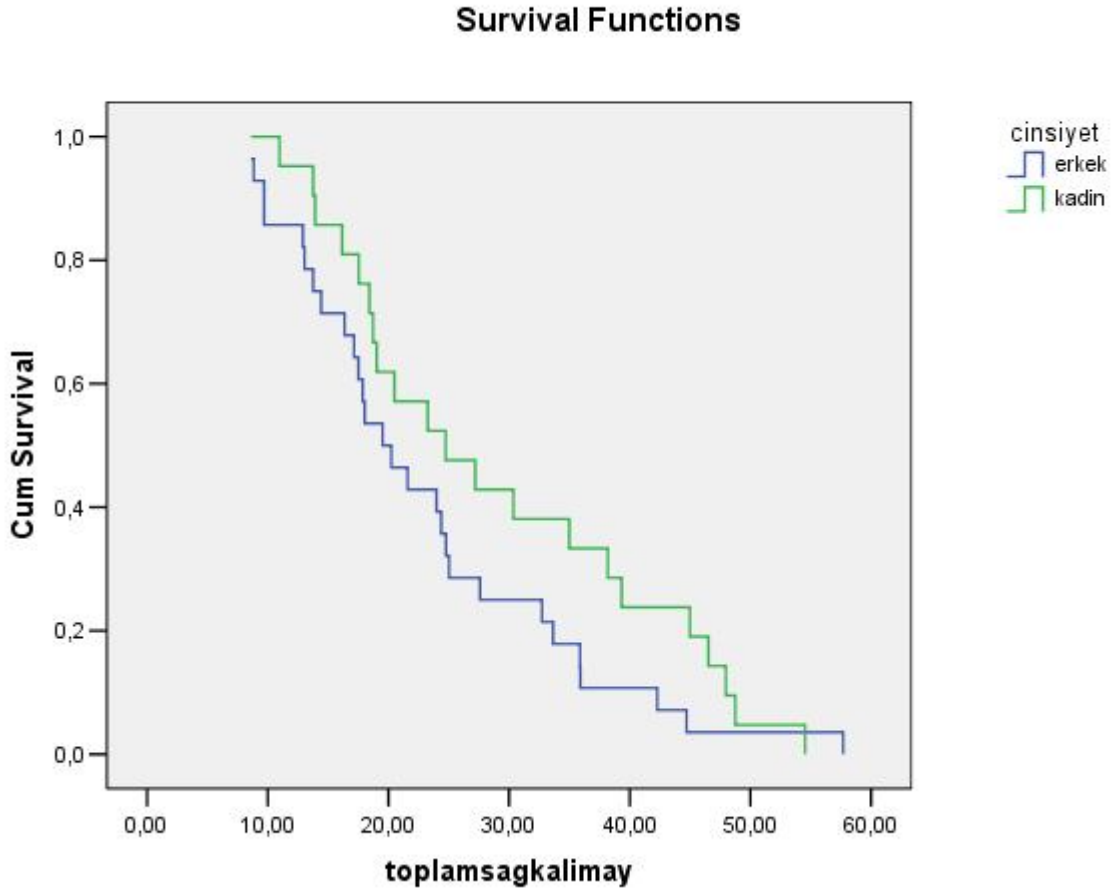


Grup 1 Bevacizumab alan ancak setuksimab almayan 49 hastanın medyan genel sağ kalım (OS) sonucu 21.58 ay olarak bulundu. % 95 GA: 15.45 -27.71 ve P: 3.12 standart hata tespit edildi (Şekil 8) . Kadın cinsiyet 24.73 ay ile erkek cinsiyet 19.51 ay, daha fazla medyan toplam sağ kalıma rağmen P : 0.16 istatistiksel anlamlı fark olmadı ( Şekil 9 )

Şekil : 8 Bevacizumab Genel Sağ Kalım

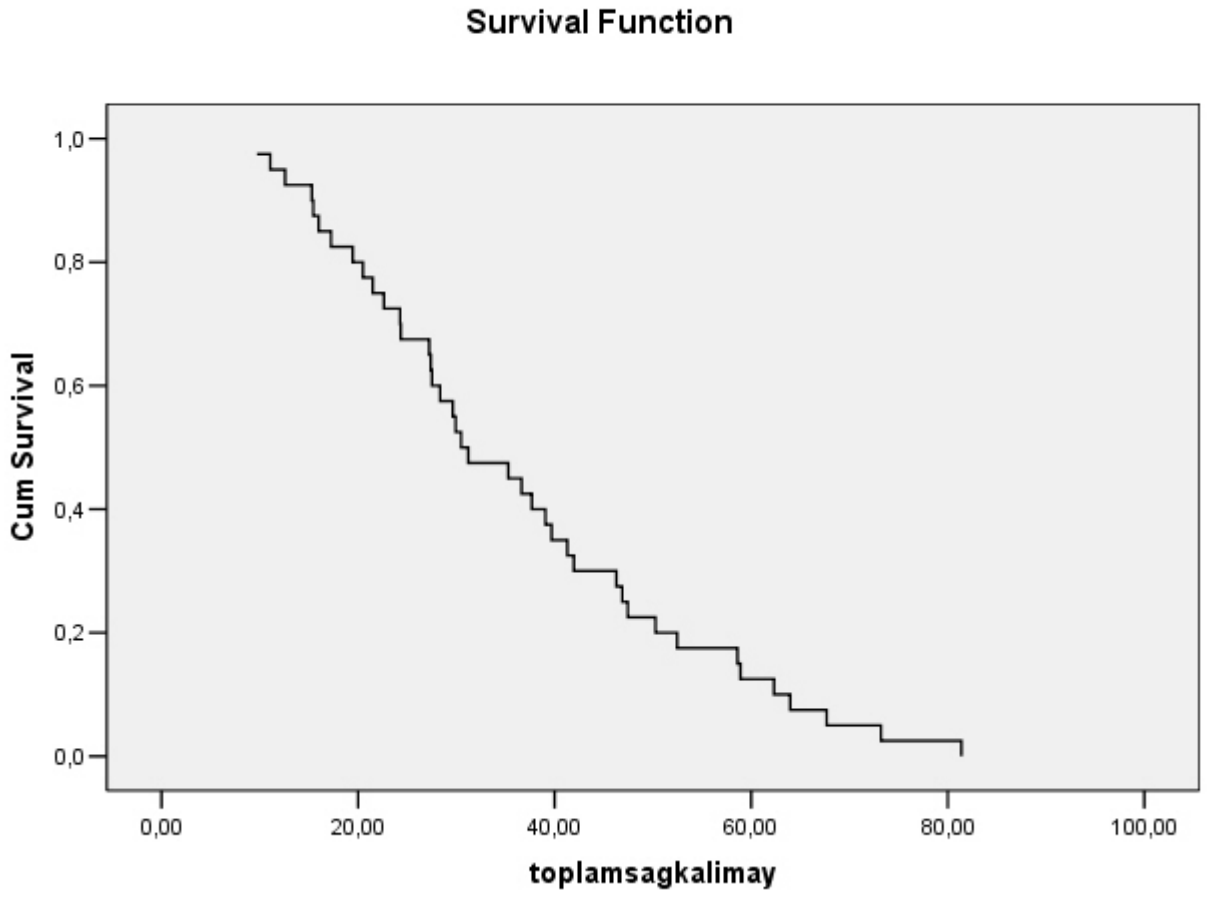


Şekil : 9 Cinsiyete Göre Bevacizumab Genel Sağ Kalım

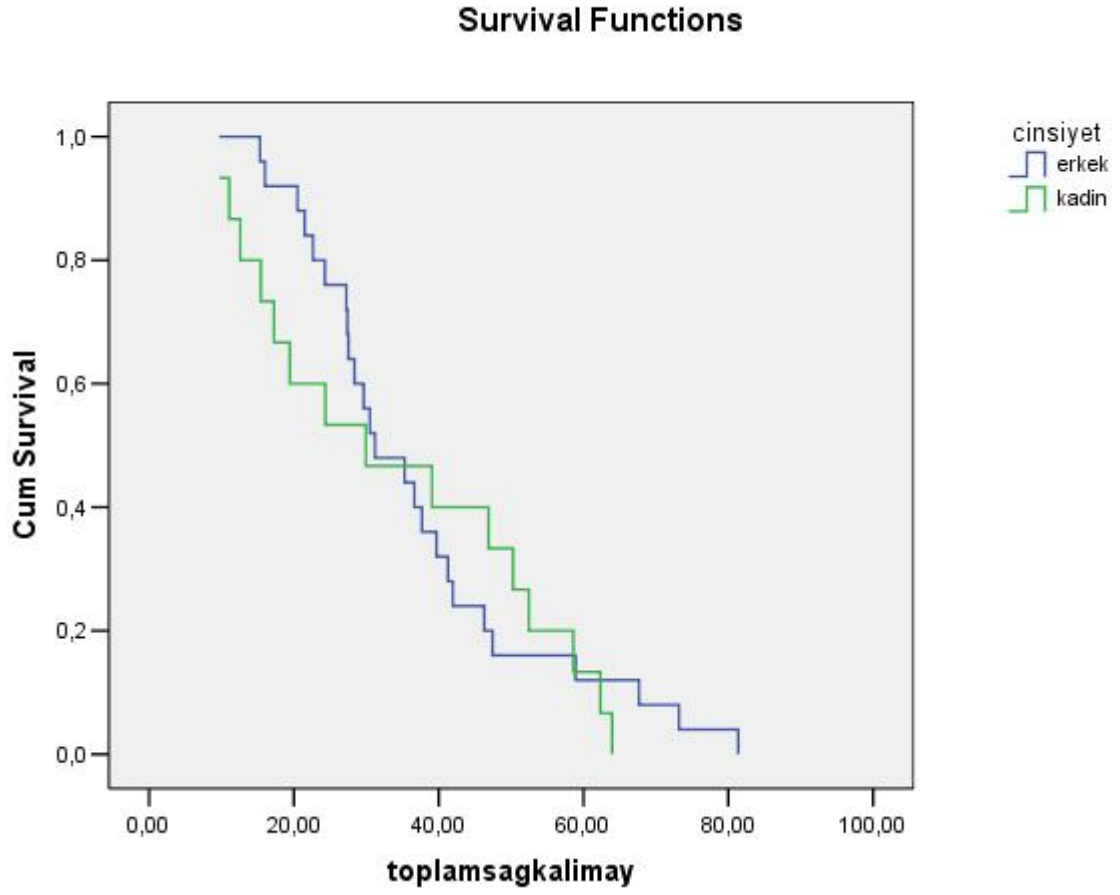


Grup 2 Setuksimab alan 40 hastanın medyan toplam sağ kalımı 30.48 ay, % 95 GA 21.73 – 39.24 ay, P : 4.46 standart hata ile bulundu ( Şekil 10 ). Cinsiyete göre dağılımda fark izlenmedi P : 0.66 ( erkek 25, kadın 15 hasta ) . ( Şekil 11 )

Şekil : 10 Setuksimab Genel Sağ Kalım



Şekil : 11 Cinsiyete Göre Setuksimab Genel Sağ Kalm



## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada aynı ekip tarafından , multidisipliner yaklaşımla 2000 ile 2013 arasında Karadeniz Tıp Fakültesinde tedavi edilmiş evre 4 metastatik kolorektal kanser (KRK) serisinin sonuçları değerlendirilmiştir.

KRK nedeni ile başvuran hastaların prognozunu belirleyen en önemli etken hastanın evresidir. İleri evre hastalarda tedavi ile hastaların surveyin arttırıldığı 1900'lü yıllardan itibaren yayınlarla gösterilmiştir.

Yaklaşık 40 yıl, metastatik KRK'de tek tedavi seçeneği 5- fluorourasildi (5-FU). Leucovorin (LV) eklenmesi ile etkisi arttırıldı. Medyan survey 12 aya kadar yükselebildi (122). 5 FU/LV (IFL) tedavisine irinotekan eklenmesi ile yanıt ve survey arttı. (123) Devam eden çalışmalarla infüzyonel 5FU/LV oxaliplatin ( FOLFOX ) eklenmesinin IFL'ye üstün olduğu görüldü. PFS 5.5 aydan 9.7 aya ve tüm sağkalım (OS) 16.3 aydan 19 aya yükseldi. (124) Diğer büyük gelişme son dekatta normal hücreden kansere giden yolda hücre trnasformasyonu hakkında elde edilen bilgiler ışığında hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve epidermal büyüme faktör reseptörler ( EGFR ) yolaklarının inhibisyonu olmuştur. Kombinasyonlara Bevacizumab eklenmesi ile tedavi yanıtı % 35'ten % 45'lere, OS 15.6 aydan 20.3 aya yükseldi. (125) Bevacizumab 2004 yılında ABD'de ilk basamak tedavide onay aldı. 5-FU,LV, irinotekan kombinasyonuna eklenmesi ile PFS 6 aydan 11 aya , OS 16 aydan 20 aya yükselmiş oldu (126). Setuksimab insan-fare şimerik monoklonal antikoru olup EGFR'ye yüksek afinite ile bağlanır, dolayısıyla ligand aracılı aktivasyonu önler. Kanser hücrelerinde EGFR ekspresyonu artmıştır. Setuksimab monoterapisinin etkinliği belirgin olsa da, setuksimab temelli kombinasyonların daha fazla yarar sağladığı bilinmektedir. Setuksimab ve irinotekan kombinasyon tedavisinin tek başına setuksimab kullanımına göre, irinotekana

dirençli hastalarda bile iki kat fazla yanıt sağladığı, PFS süresini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (108). Setuksimab monoterapisi kombinasyon tedavisini tolere edemeyen hastalar için saklanmalıdır.

Çalışmamızda bevacizumab alan hastalarda PFS 9.13 ay, OS ise 21.58 ay bulundu. Cinsiyet arasında fark izlenmedi. Hurwitz ve ark. birinci basamak çift kör randomize 813 hastada yaptıkları çalışmada IFL tedavisine bevacizumab eklenmesi ile OS 15.6 aydan 20.3 aya ( $P < 0.001$ ) ; PFS ise 6.2 aydan 10.6 aya ( $P < 0.001$ ) anlamlı artış izlendi (126). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmasına rağmen daha iyi PFS ve OS bulundu. Bunun nedeni çalışmamızda 70 yaş üstü hastaların ve PS 2 üzerindeki hastaların alınmaması gösterilebilir. Fotias Loupakis ve ark. 111 hastada FOLFOX tedavisine bevacizumab eklenmesi ile yaptıkları çalışmada ise PFS 10.2 ay ve OS 22.2 ay bulundu. Ancak bu çalışmada ilk basamak tedavide bevacizumab kullanıldı ( 127). Jaator Bennouna ve ark. progresyon sonrası KRK'de bevacizumab tedavisi alan 409 hasta ile bevacizumab eklenmeyen 411 hastanın karşılaştırmasında PFS 5.7 aya karşılık 4.1 ay ve OS 23.9 aya karşılık 22.5 ay ile daha iyi sonuçlar elde edildi. BRITE (129) ve BEAT (130) çalışmalarında FOLFIRI kolunda PFS 9.2 ay , OS 28 ay , FOLFOX ve CAPOX (Capasitabine/ oxaliplatin ) her iki kolda da tedavi cevabı% 38 ,PFS 9.4 ve 8 ay , OS ise 21.3 ve 19.9 ay ile artış izlendi. Bevacizumab ile anjiyogenez yolunun farklı yollarının inhibisyonu sayesinde progresyon halinde 2. Basamakta da bevacizumab eklenmesi ile toksisitede belirgin artış olmadan surveyin artırıldığı ARIES çalışmasında da gösterildi (131) .

Setuksimab alan hastalarda çalışmamızda PFS 3.35 ay , OS ise 30.48 ay tesbit edildi. Cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı ( $P : 0.66$ ). Derek J Jonker ve ark. 572 hasta üzerinde yaptığı faz 3 CRYSTAL çalışmasında ilk hat metastatik KRK'de irinotekan / oxaliplatin içeren rejimler ile (FOLFİRİ/FOLFOX) bu rejimlere Setuksimab eklenerek karşılaştırıldı. PFS 8.7 aydan 9.9 aya ( $P < 0.001$ ) ve OS ise 21 aydan 24.9 aya ( $P:0.005$ ) yükseldiği bulundu (114). BOND çalışmasında ise irinotekan bazlı kombinasyona setuksimab eklenmesi ile OS 6.9 aydan 8.6 ve PFS 1.5 aydan 4.1 aya ilerledi. Eric Van

Cutsem ve ark. tarafından yapılan OPUS çalışmasında 599 hastaya FOLFİRİ, 599 hastaya ise FOLFİRİ –Setuksimab verildi. İstatistiksel anlamlı olmayan sağkalım avantajı sağlandı(132). Ancak yapılan alt grup çalışmalarda mutasyon olmayan vahşi tip (wild ) K – RAS ise istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edildi. PFS 7.6 aydan 8.1 aya , OS ise 21 aydan 24.9 aya çıktı. K-RAS mutasyon varlığı ile setuximab yanıtı Lievre ve ark. tarafından da

çalışılarak Setuksimab direnci için güçlü prediktif değeri olduğu gösterildi (133).KRAS mutasyonu olan hiçbir hastada yanıt alınamadı. Di Fiore ve ark (134) Khambata Ford ve ark. da yaptıkları çalışmalarda vahşi tip K-ras bulunan hastalarda anlamlı derecede yüksek hastalık kontrolüne sahip olduklarını tesbit ettiler (135). Çalışmamızda setuksimab alan hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi genel olarak yapılan çalışmalardan kısa bulunmuştur. Ancak çalışmaların çoğu ilk ,basamak tedavide kullanılmış olup bizim hastalarımızda ise üçüncü veya sonraki basamaklarda kullanılmış olup, tekrar eden nükslerde veya tedavi dirençli hastalarda verilmesi olabilir. Hastalarımızda bulunan genel sağkalım (OS) ise literatür çalışmalarının çoğundan yüksek olup nüks halinde uygulanan tedavilerin ( kemoterapi, metastazektomi, radyoterapi ) toplam sağkalımı iyileştirmeye katkısı olduğu belirtilmelidir.

Bakılan hastaların % 59.6'sının ( 53 erkek, 36 kadın) erkek olması KRK'nın erkek cinsiyette literatürde de fazla olması ile uyumludur. Cinsiyetler arasında çeşitli çalışmalarda tedavi cevabı açısından farklılıklar olup bazılarında kadın, cinsiyet lehinedir. Ancak bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında tedavi cevabı açısından fark bulunmamıştır.

Lokalizasyonları değerlendirildiğinde hastalarımızın %55'inin rektosigmoid bölgede olduğu ve % 94 adenokanser, %5.6 müsinöz kanser tipinde olduğu ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Yan etki profilleri değerlendirildiğinde nötropeni % 24 hastada ve grade 3-4 nötropeni ise % 14 hastada izlendi. Grup 1, bevacizumab alan iki hasta nötropenik ateş sonrası enfeksiyon nedeni ile kaybedildi. MABLE çalışmasında 1147 hastada bakılan ve setuksimab kullanan hastaların % 23'ünde tüm derecelerde nötropeni, grade 3-4 nötropeni ise % 10'unda izlendi. Jaatar ve ark. bevacizumab ile yaptıkları çalışmada ise % 16 nötropeni , grade 3-4 % 13 nötropeni tesbit edildi (128). Long Wong ve ark. 7186 hastayı içeren meta analizinde ; 444 kolorektal kanser hastasında %23 nötropeni izlendi. Setuksimab tedavisi alan bu hastaların tümör cinsi de önemli risk faktörü olduğu ve KRK'in de yüksek risk grubunda olduğu belirtildi. Çalışmalarında en yüksek risk % 61 ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ve en düşük risk ise % 4 ile özefagus skuamöz hücreli kanserinde ortaya çıktı (136).

Bevacizumab alan hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı (%28) anlamlı olarak setuksimab grubundan (% 17) fazla bulundu . Xing Lin Chan ve ark. yayınladığı meta



analiz sonucunda bevacizumab ile artmış miyokard enfarktüsü, strok, koroner kardiyak ölüm iki kat almayan gruba göre fazla bulunmuştur. Hatta bevacizumab doz değerleri bile bu yan etkilerde anlamlı veriler doğurmuştur (137). H. T. Tsai ve ark. 6803 hasta içeren yaşlı hasta grubunda, medyan 73 yaş, arteryel tromboemboli, kardiyak ölüm ve kardiyomyopatide diğer yaş grupları ile anlamlı yan etki farkı izlenmedi (138). Çalışmamızda Bevacizumab alan 6 hasta (%13.6) tromboembolik hadise geçirmesine karşılık Setuksimab alan 1 hastada tromboemboli oluştu. Büyük çalışmalara bakıldığında HURWITZ çalışmasında % 5 ,BRITE % 1.8 , BEAT çalışmasında ise % 1 tromboemboli vakası tesbit edildi. Jaatar ve ark . yaptığı çalışmada ise Bevacizumab alan grupta(n:409) % 5, eklenmeyen grupta(n:411) % 3 tromboemboli izlendi(128). Çalışmamızda hayatı tehdit edici kanama izlenmedi ve kayıtlarda rastlanmadı. HURWITZ çalışmasında % 2.1, BRITE % 1.4 , BEAT çalışmasında ise % 1 kanama raporlandı. Jaatar ve ark .çalışmasında ise % 2 kanama tesbit edildi.

Bevacizumab alan hastalarda görülen diğer önemli yan etki ise gastrointestinal sistem (GIS) perforasyonu oldu. Üç hastada (%6) GIS perforasyonu gelişti ve bir hasta bu nedenle kaybedildi. HURWITZ çalışmasında % 1.5, BRITE % 1.8 , BEAT çalışmasında ise % 2 perforasyon gelişti. Jaatar ve ark .çalışmasında da % 2 perforasyon oluştu. Bizim çalışmamızda göreceli olarak artmış bulunan perforasyon sıklığı, çalışma grubumuzun diğer çalışmalarla karşılaştırınca sayı olarak azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İnfüzyon reaksiyonu bevacizumab alan 5 hastada ( %10.2) ve setuksimab alan 3 hastada (% 7.5) kayıt edildi. Setuksimab alan bir hastada ise anafilaksi nedeni ile karyak müdahalede bulunuldu. MABLE çalışmasında (n:1147) Setuksimab alan hastaların % 16'sında , grade3-4 infüzyon reaksiyonu ise % 2'sinde kayıt edildi. Bu çalışmada ayrıca %6 hastada dispne gelişti. Ancak tüm yan etkiler incelendiğinde setuksimab güvenilir ve tolere edilebilir bulundu. Xue Song ve ark. 77 çalışmanın verilerini topladıkları ve infüzyon reaksiyonunu inceledikleri çalışmalarında Setuksimab alanlarda tüm gradelerde %7.6 ile % 33 arasında , grade 3-4 ise % 0 ile % 22 arasında bulundu. Grade 3-4 reaksiyon gelişenlerde de % 34- 100 arasında tedavileri kesildi. Bevacizumab alanlarda ise tüm gradelerde % 1.6 ile % 11 arasında infüzyon reaksiyonu görüldü. Grade 3-4 reaksiyon % 0 - % 4 görüldü ve tedavi bırakılması izlenmedi (139).

Setuksimab ile sık görülen cilt yan etkileri bizim çalışmamızda da % 72, litaretür ile uyumlu bulundu. MABLE verilerinde tümünde % 76, grade 3-4 ise % 13 akneiform

döküntü belirtildi. Literatür verileri ile tutarlı olan, Setuksimab tedavisi ile gözlenen döküntünün şiddeti; yanıt ve sağ kalım ile yakından ilişkili bulunmasıdır (140) . C.F. Jehn ve ark. yaşlı hastalarda da Setuksimabın benzer toksisite ( grade 3-4 %20 ) ile ve PFS fark olmadan ( 18-65 yaş için 6.5 ay ve >65 yaş için 7 ay ) güvenli bir ilaç olduğunu belirtmiştir(141).

Çalışmamızda Bevacizumab alanlarda % 8.3 , Setuksimab alanlarda % 6 nöropati izlendi. Ancak hastalar daha önce kümülatif dozda oxaliplatin aldıkları için bu toksisite verileri ilk basamak ve tek ajan kullanımı ile teyit edilmesi gerekir. İlginç bir çalışma Tahru Tezuka ve ark. yaptığı FOLFOX ile bevacizumab kombinasyonunda bevacizumab ile nörotoksisite % 3.9 ve hematotoksisite % 7.8, FOLFOX koluna göre daha az bulunmasıdır (CRAFT çalışması, 142).

Hastalarımızın 37 tanesinde (%41.6) izole karaciğer metastazı mevcuttu. Bevacizumab alan ve karaciğer metastazektomi yapılan iki hastada kür sağlanmış olup takipleri devam etmektedir. Adam ve ark. 701 karaciğer metastazı olan unrezektable kabul edilen hastaların neoadjuvan tedavi sonrası % 13.5'unun rezektable hale gelerek, küratif cerrahi işlemine verildiği belirtilmiştir (143). BEAT çalışmasında (130) ve Gruenberger BSW.ve ark. yaptığı çalışmada da neoadjuvan Bevacizumab tedavisi sonrası karaciğer rejenerasyonunda bozulma, kanama veya yara iyileşmesinde gecikme izlenmemiştir (144).

Bevacizumab ve Setuksimab farklı yollardan inhibisyon yapsa da bizim çalışmamızda bu iki monoklonal antikor eş zamanlı kullanılmamıştır. CAIRO 1-2 çalışmalarında da iki biyolojik ajan kombinasyonu ( EGFR ve VEGF ) faydası bulunamamış hatta PFS azalma ve grade 3-4 toksisite artış izlenmiştir ( 145 ).

ASCO 2013'te Almanya'dan Volker Heimemann ve ark .ilk basamakta FOLFIRI ile Bevacizumab veya Setuksimab ekleyerek yaptığı FIRE-3 çalışmasında PFS benzer (10 ay ve 10.3 ay ) olmasına rağmen Setuksimab kolunda yaklaşık 4 aylık daha iyi survey farkı ( 28.7 aya karşı 25 ay ) tesbit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda bu iki ajan ilk basamak ve kontrollü çalışma olmadığı için benzer bir sonuca varılamamıştır.(146)

ESMO ve NCCN önerileri ile Amerika Birleşik Devletleri'nde Bevacizumab 2006 yılında ve Setuksimab 2009 yılında ilk basamak tedavide onay almıştır. NCCN önerilerine göre birinci basamakta bu iki ajan kullanılabilir. İlk basamakta kullanılmadılar ve hastalık progresse ise 2. veya sonraki basamaklarda da kullanılabilirler. Ancak kullanım halinde progresyon izlendi ise tekrar kullanımı önerilmez. Setuksimab için K-ras bakılması ve

vahşi (wild) tip ise kullanımı önerilir. Ülkemizde de mutasyon izlenmemesi halinde geri ödeme yapılabilmektedir. Bevacizumab karaciğer ve akciğer metastazı olup rezektable tümörlerde neoadjuvan tedavi olarak ta verilmesi önerilmektedir. Kemorezistan tümörlerde ise Setuksimab yada Panitumumab tek ajan veya Setuksimab, irinotekan ile birlikte kullanılabilir. Ülkemizde de bu ajanların yaygın kullanımı ile birlikte daha yeni verilerin elde edilmesi sonucunda tedavi protokollerinde yenilikler planlanmalıdır.

## 6. ÖZET

Kolorektal kanser genetik, diyet, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu, sıklığı giderek artan morbidite ve mortalitesi yüksek malign bir hastalıktır. KRK ana tedavisi erken tanı sonrası cerrahidir. Ancak metastatik veya nüks hastalıkta adjuvan kemoterapiler ile toplam sağ kalımın artırıldığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji servisi ve kemoterapi ünitesinde 2000 – 2013 tarihleri arasında KRK tanısı ile tedavi alan hastalar değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, patolojik tanı, varsa geçirilmiş cerrahi, ek hastalık, aldıkları kemoterapi rejimleri ve kür sayıları, tedavi sırasında ve sonrasında tesbit edilen yan etkiler ile progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım verileri retrospektif olarak değerlendirildi. EGFR'ne karşı geliştirilmiş olan kimerik yapıda bir monoklonal antikor olan setuksimabın ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) karşı geliştirilmiş bevacizumabın tedaviye olan katkıları araştırıldı. Çalışmamıza 89 hasta dahil edildi. Sekseniki hasta bevacizumab ve 40 hasta setuksimab içeren adjuvan kemoterapi tedavisi aldı. Setuksimab alan 40 hastadan 33'ü tedavi öncesi bevacizumab içeren protokol aldı.

Her iki grup arasında anlamlı cinsiyet ve yaş farkı izlenmedi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki ölçüm verilerinin karşılaştırılmasında Student T testi, progresyonsuz sağkalım verilerinin değerlendirilmesinde Kaplan-Meier Testi, genel sağ kalım verilerinde ise Log-rank yöntemi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık p değeri < 0.05 kabul edildi.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak bevacizumab alan hastalarda PFS 9.13 ay, OS ise 21.58 ay bulundu. Cinsiyet arasında fark izlenmedi. Setuksimab alan hastalarda çalışmamızda PFS 3.35 ay , OS ise 30.48 ay tesbit edildi. Cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda setuksimab alan hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi genel olarak yapılan çalışmalardan kısa bulunmuştur. Ancak çalışmaların çoğu ilk basamak tedavide kullanılmış olup bizim hastalarımızda ise üçüncü veya sonraki basamaklarda kullanılmış olup, tekrar eden nükslerde veya tedavi dirençli hastalarda verilmesi olabilir. Hastalarımızda bulunan genel sağkalım (OS) ise literatür çalışmalarının çoğundan yüksek

olup nüks halinde uygulanan tedavilerin ( kemoterapi, metastazektomi, radyoterapi ) toplam sağkalımı iyileştirmeye katkısı olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; hedefe yönelik tedavilerin progresyonsuz sağkalıma ve genel sağ kalıma faydaları gösterilmiş ve yan etkileri de tolere edilebilir bulunmuş olup daha erken tedavi basamaklarında da kullanılması düşünülmelidir. Bu tedavilerin daha etkin değerlendirilmesi için ilk basamakta, daha geniş hasta sayıları ile prospektif randomize çalışmaların sürdürülmesine ihtiyaç vardır.

## 7.SUMMARY

Colorectal cancer is very malignant disease with increasing morbidity and mortality with the genetic factors , diet, life style and environmental factors. Main treatment of CRC (colorectal cancer) is surgery after early diagnosis. But in some of the studies it is found that adjuvant chemoterapies increases survival at metastatic or recurrent diseases.

In our study we aimed to evaluate the CRC patients in Karadeniz Technical University Medical Oncology Clinic between 2000 -2013 . We studied gender, age, pathological diagnose, surgical history, additional disease, chemotherapy regimens and cure count, adverse effects during and after the therapy, PFS ( progression free survival ) , OS (overall survival) retrospectively. We investigated the additional effects of Setuksimab,a chimeric monoclonal antibody developed against EGFR , and Bevacizumab; developed against VEGF.

We studied with 89 patients . 82 of them received Bevacizumab and 40 patients received Setuksimab as adjuvant chemotherapy. 33 patients received also Bevacizumab before Setuksimab protocol.

Between two groups there is no significant difference for gender and age. To compare quantitative data we used Ki- square, for two measurement data to deem Stent T, survival with no progression Kaplan- Meier Test, overall survival data Log- rank method. We accepted  $P < 0.05$  is significant.

In this study we found PFS :9.13 months, OS as 21.58 months and there is no significant difference for gender for Bevacizumab recieved patients. PFS:3.35 months and OS: 30.48 months for Setuksimab received patients. And again no significant difference for gender. In our study PFS is shorter than other studies. But it can be because of that we used the Setuksimab at third or following treatment steps. Also recurrences and resistant patients. We found that OS is higher than literatüre. We think that in the recurrences, additional treatments as chemotherapy, metastazectomy and radiotherapy increases survival.

Consequently targeted therapy is useful for PFS and OS. Its adverse effects are tolerable. So that it can be used at earlier stages of treatment protocol. To evaluate these chemotherapy regimens effectively it should be studied with much more patients prospectively at first or earlier steps of treatment.

## 8.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim dalında yürütülen bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Onkoloji servisinde veya kemoterapi ünitesinde tedavi gören evre 4 kolorektal kanseri olan 89 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 56 ( 29 -70 ) olup 70 yaş üstü, geçirilmiş tromboemboli, organ yetmezliği, ek malignitesi olanlar ve performans skoru 2 üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı.
2. Hedefe yönelik tedavi değerlendirmek amacı ile bevasizumab alan ancak setuksimab almayan 49 hasta ve diğer tedavilere ek olarak setuksimab alan 40 hasta alındı.
3. Hastaların 53'ü erkek ve 36'sı kadındı. Tüm hastaların % 94.4'ü (n:84) adenokarsinom ve % 5.6'sı(n:5) müsinöz karsinom bulundu.
4. Seksendokuz hastanın 55'i operasyon geçirdi. Dört hasta ek olarak karaciğer metastazektomi ve iki hasta akciğer lobektomi operasyonuna alındı.
5. Sıklıkla hastalar rektosigmoid (% 55) lokalizeydi ve en sık karaciğer (% 41.6) metastazı bulundu.
6. Hastaların % 43.8'inde (n:39) ek hastalık ; en sık hipertansiyon ve tip 2 diyabet bulundu.
7. Toplam hastaların % 24'ünde nötropeni görüldü ve iki hasta nötropenik ateş sonrası sepsis, bevacizumab alan bir hasta barsak perforasyonu nedeni ile kaybedildi.



8. Setuksimab alan bir hastaya infüzyon reaksiyonu nedeni ile kardiyopulmoner resistasyon yapıldı. Bevacizumab alan 4 hastada pulmoner emboli, 1 hastada SVO (santral ven obstrüksiyonu)–infarkt, 1 hastada akut derin ven trombozu görüldü. Setuksimab alan bir hastada santral ven obstrüksiyonu gelişti.
9. Bevacizumab alan hastalarda PFS : 9.13 ay ve OS : 21.58 ay bulundu. Cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu P : PFS : 3.35 ay ve OS : 30.48 ay bulundu. Cinsiyetler arasında fark bulunmadı. P: 0.616
10. Bevacizumab ile bulunan progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalım literatür ile uyumlu bulundu.
11. Setuksimab alan hastalarda ise PFS genel olarak çalışmalardan düşük bulundu ancak genel sağ kalım literatüre göre daha uzun bulundu.
12. Bizim çalışmamızda hedefe yönelik tedaviler ilk basamakta kullanılmamış olup daha sonraki basamakta kısmen progrese dirençli vakalarda kullanılmıştır. Ancak farklı tedavi ajanlarının kullanımı ile genel sağ kalım verileri literatüre göre daha yüksek bulunmuştur.
13. Hedefe yönelik tedaviler içeren ajanlara gün geçtikçe yenileri eklenmekte olup, hücre siklusunun sırları çözüldükçe daha etkin ve daha güvenli ajanların bulunması kaçınılmazdır.

## 9.KAYNAKLAR

- 1.Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62:10.
- 2.T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582 Ankara
3. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH,et.al. Colorectal Cancer; current trends in initial clinical manifestations. South Med J 1991; 84:575
4. Steinberg SM, Barkins JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors.The Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. Cancer; 2006
5. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SR, Rodgers CC,et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer : systematic review and meta- analysis: Gut 2008 ; 57:1545
6. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et.al. The prognostic signifiacance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. Ann Surg 1983; 198:743.
7. Halvorsen TB, Johannesen E. DNA ploidy, tumour site, and prognosis in colorectal cancer. A flow cytometric study of paraffin- embedded tissue. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 141.
8. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. J Natl Cancer Inst 2003;95:1276-99.
9. Lepisto A, Kiviluoto T, Halttunen J, Jarvinen HJ: Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Endoscopy 2009; 41: 504-509.

10. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335:715-8
11. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.
12. Christine A. Lacubuzio-D., elizabeth M., Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394
13. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1*. 9th ed. Mosby, 2004:776-855
14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857-869.
15. Ströhle A, Maik W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm*, 2007; 30: 25-32.
16. Leslie A, Carey F.A, Partt NR, et al: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *R.J.C. British Journal of Surgery* 2002 ;89(7):845-860.
17. Walther A, Houlston R, Tomlinson I: Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a metaanalysis. *Gut* 2008;57: 941-950.
18. Lievre A, Laurent-Puig P: Genetics: Predictive value of KRAS mutations in chemoresistant CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 306-307.
19. Fred t.Bosman, Fatima Carnerio, Ralph H.Hruban: World Health Organization *Classification of Tumours of the Digestive System*, pp. 131-181, IARC Press, Lyon, France, 2010

20. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, et al: Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol.* 2010;21(4): 772- 780
21. Imai K, Yamamoto H: Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29: 673-680.
22. Leslie A, Carey F.A, Partt NR, et al: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *R.J.C. British Journal of Surgery* 2002 ;89(7):845-860
23. Chan AO, Soliman AS, Zhang Q, Rashid A, Bedeir A, Houlihan PS et al : Differing DNA methylation patterns and gene mutation frequencies in colorectal carcinomas from Middle Eastern countries. *Clin Cancer Res* 2005; 11:8281-8287.
24. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, et al: CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58: 90-96.
25. Jass JR: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50: 113-130.
26. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2009). Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. Kanehara: Tokyo.
27. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela LB, Renato C et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1429-1439.
28. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, et al: Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J surg Pathol* 2009; 33: 126-133
29. Kirchner T, Reu S : Development of molecular-pathologic entities of colorectal cancer.

Pathologie 2008; 29(2): 264-269.

30. Makinen MJ: Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50: 131-150.

31. Chirieac LR, Shen L, Catalano PJ, Issa JP, Hamilton Sr: Phenotype of microsatellite-stable colorectal carcinomas with CpG island methylation. *AM J Surg Pathol* 2005; 29: 429-436.

32. Hisamori S, Nagayama s, Kita S, Kawamura J, et al: Rapid progression of submucosal invasive micropapillary carcinoma of the colon in progressive systemic sclerosis: report of a case. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 399-405.

33. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535

34. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990; 98: 371-379

35. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *BullCancer*, 2001; 88: 1177-1206.

36. Louhimo J, Carpelan Holmström M, Alfthan H, Stenman UH, Jarvinen HJ, Haglund C, Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2002

37. Dudoet B, Jacop L, Beuzeboc P, Magdelenat H, Robine S, Chapuis Y, Presence of villin, a tissue-specific cytoskeletal protein, in sera of patients and a initial clinical evaluation of its value for the diagnosis and follow up of colorectal cancers. *Cancer Res*, 1990; 50:438-443

38. Bauer KD, Lincoln ST, Vera-Roman JM, et al. Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploidy in colonic adenocarcinomas. *Lab Invest* 1987;57:329-335.
39. El-Bahravy MA, Poulson R, Jeffery R, Tolbot I, Alison MR. The expression of E-cadherin and catenins in sporadic colorectal carcinoma. *Hum Pathol*, 2001; 32:1216-1224.
40. Gotzos V, Wintergerst ES, Musy YP, Spichtin HP, Genton CY. Selective distribution of calretinin in adenocarcinomas of the human colon and adjacent tissues. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23: 701-711
41. Carrato A, Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer: *Gastrointestinal Cancer Research 2* (suppl 2):S42-S46.2008 by International Society of Gastrointestinal Oncology 2:42-45,2008.
42. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583-96.
43. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322: 352-358, 1990
44. International Multicentre Pooled Analysis of Colorectal Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in colon cancer. *Lancet*. 345: 939-944, 1995
45. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04) *J Clin Oncol* 17(5): 1349-55, 1999
46. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group *J Clin Oncol* 22(16): 3395-407, 2004

47. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer J Clin Oncol 22(16): 3408–19, 2004
48. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Ins 2004; 96:1420.
49. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. Int J Colorectal Dis 1997;12-329
50. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et.al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer : observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2009; 27;872 .
51. Wieand HS, Smith R, Colangelo L, et al: Adjuvant therapy in carcinoma of the colon: 10 years result of NSABP protocol C01. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 138a, 2001
52. Bedikian A.Y, Valdivieso M, Mavligit G.M, el al: Sequential chemoimmunotherapy of colorectal cancer evaluation of methotrexate, Baker's Antifol and levamisole. Cancer 42: 2169–2176, 1978
53. Buroker T.R, Moertel C.G, Fleming T.R, et al: A controlled evaluation of recent approaches to biochemical modulation or enhancement of 5-fluorouracil therapy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol 3: 1624–1631, 1985
54. Laurie JA, Moertel GG, Fleming TR, et al: Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5 fluorouracil. The North central cancer treatment group and the mayo clinic. J Clin Oncol 7: 1447–1456, 1989

55. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322: 352–358, 1990
56. Haller D, Catalano P, MacDonald J, et al: Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 23: 8671–8678, 2005
57. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C–03. *J Clin Oncol.* 11: 1879–1887, 1993
58. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol.* 17: 3553–3559, 1999
59. International Multicentre Pooled Analysis of Colorectal Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet.* 345: 939–944, 1995
60. O'Connell M, Maillaud J, Kahn M, et al: Controlled trial of fluorouracil and low dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 15: 246–250, 1997
61. QUASAR Collaborative Group: Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. A randomized trial. *Lancet* 355: 1588–1596, 2000



62. Andre T, Colin P, Louvet C, et al: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: Results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 21: 2896–2903, 2003
63. Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 352: 2696–2704, 2005
64. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 22: 247s, 2004
65. De Gramont A, Boni C, Navarro M, et al: Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol.* 23: 246s, 2005
66. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89903). *J Clin Oncol.* 22: 245s, 2004
67. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al: A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02 / FFCD9802). *J Clin Oncol.* 23: 246s, 2005
68. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312(23): 1465–72, 1985
69. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma *N Engl J Med* 324(11): 709-15, 1991
70. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or

radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 J Natl Cancer Inst 80(1): 21-9, 1988

71. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 J Natl Cancer Inst 80(1): 21-9, 1988

72. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1992; 10:904.

73. Ackland, SP, Jones, M, Tu, D, et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2005; 93:1236

74. Maughan, TS, James, RD, Kerr, DJ, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2003; 361:457

75. Lal, R, Dickson, J, Cunningham, D, et al. A randomized trial comparing defined duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor--resistant advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3023-31.

76. Labianca R, Floriani I, Cortesi E, et al. Alternating versus continuous FOLFIRI in advanced colorectal cancer (ACC): a randomized GISCAD trial (abstract). J Clin Oncol 2006;24:147s

77. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. J Clin

Oncol 1998; 16:301.

78. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. J Clin Oncol 1998; 16:3537

79. Mini E, Trave F, Rustum YM, et al. Enhancement of the antitumor effects of 5-fluorouracil by folinic acid. Pharmacol Ther 1990; 47:1.

80. Thirion, P, Michiels, S, Pignon, JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. J Clin Oncol 2004; 22:3766.

81. Buyse, M, Thirion, P, Carlson, RW, et al. Relation between tumour response to firstline chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet 2000; 356:373.

82. Poon, MA, O'Connell, MJ, Moertel, CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7:1407.

83. Petrelli, N, Herrera, L, Rustum, Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2007; 5:155

84. Jager, E, Heike, M, Bernhard, H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol 1996; 14:2274.

85. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly lowdose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:808
86. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282.
87. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097.
88. Sulkes A, Benner SE, Canetta RM. Uracil-ftorafur: an oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3461
89. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041.
90. Saltz LB, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905
91. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of

- Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23:4856
92. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, et al. A randomized trial of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in metastatic colorectal cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:147s.
93. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23.
94. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229.
95. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866
96. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24:394.
97. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, et al. OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy of chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:147

98. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE study. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3523–9.
99. Giantonio BJ, Levy D, O'Dwyer PJ, et al. Bevacizumab (anti-VEGF) plus IFL (irinotecan, fluorouracil, leucovorin) as front-line therapy for advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:255a.
100. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335–42.
101. Hochster HS, Welles L, Hart L, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:254a
102. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539–44.

103. Giantonio BJ, Chen HX, Catalano PJ, et al. Bowel perforation and fistula formation in colorectal cancer patients treated on Eastern Cooperative Oncology Group studies E2200 and E3200 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:199a.
104. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91:173.
105. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Setuksimab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23:1803.
106. Saltz, LB, Meropol, NJ, Loehrer PJ, Sr, et al. Phase II trial of setuksimab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201.
107. Saltz, L, Rubin, M, Hochster, H, et al. Setuksimab (IMC-225) plus irinotecan is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:3a.
108. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Setuksimab monotherapy and setuksimab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4): 337–345
- 109 . Lang H, Köhne CH, Folprecht G. Setuksimab plus FOLFIRI in 1st-line treatment of metastatic colorectal cancer: Quality of life (QoL) analysis of patients (pts) with KRAS wild-type (wt) tumors in the CRYSTAL trial. ECCO 15 – ESMO 34 2009, Abstract No. 6.078

110. Bokemeyer C, Bondarenko IJ, Hartmann T. et al. Overall survival of patients with KRAS wild-type tumors treated with FOLFOX4 ± setuksimab as 1st-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. ECCO 15 – ESMO 34 2009,
111. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C.H. et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining setuksimab with chemotherapy ( CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results according to KRAS and BRAF mutation status. ECCO 15 – ESMO 34 2009, Abstract No. 6.077
112. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. Clin Cancer Res. 2006; 12 ( 18 ): 5268 – 5272.
113. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. Crit Rev Oncol Hematol. 1995 Jul;19(3):183–232
114. Pinkas-Kramarski R, Soussan L, Waterman H et al. Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. EMBO J. 1996 May 15;15(10):2452–67.
115. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. Ann Oncol. 1997 Dec;8(12):1197–206.
116. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, et al. Genistein inhibits both constitutive and EGFstimulated invasion in ER-negative human breast carcinoma cell lines. Anticancer Res. 1998 May-Jun;18(3A):1435–9.



117. McKay JA, Murray LJ, Curran S et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2002 Nov;38(17):2258–64
118. Mendelsohn J, Baselga J: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 21:2787- 2799, 2003
119. Naramura M, Gillies SD, Mendelsohn J, et al: Therapeutic potential of chimeric and murine anti-(epidermal growth factor receptor) antibodies in a metastasis model for human melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 37:343-349, 1993
120. Bamford S, Dawson E, Forbes S et al. The COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) database and website. *Br J Cancer* 2004; 91(2):355–358.
121. Poehlmann A, Kuester D, Meyer F et al. K-Ras mutation detection in colorectal cancer using the Pyrosequencing technique, *Pathol Res Pract*. 2007;203:489–497
122. Thirion P, Michiel S, Pignon JP et al. Modulation of fluorouracil by Leucovorin in patients, with advanced colorectal cancer; an updated meta analysis , 2004 *J Clinical Oncology*
123. Saltz LB, Cox JV, Blankaer C, et al. Irinotecan plus IFL *New England J. Med.* 2000
124. Goldberg RM, Sargent DJ, Marton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus LV, irinotecan and oxaliplatin combination in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer *J Clinical Oncology* ,2004
125. Hochster HS, Hart CI, Ramathan RK et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab as first line treatment of mCRC result of TREE study , *J. Clin. Oncol* 2008

126. Hurwitz H, Fehrenbacher L et.al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and LV for mCRC N.Eng. J Med. 2004 ; 350 (23) 2335-2342
127. Retrospective exploratory analysis of VEGF polymorphisms in the prediction of benefit from first line folfox/fofiri plus bevacizumab , 2011
128. Jaator Bennouna, Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic CRC (ML18147) a randomised phase 3 trial ,2013
129. Grothey A. Sugrue MM. Purdie DM et.al. Bevacizumab beyond first progression C associated with prolonged overall survival in mCRC ( colorectal cancer) , BRIT J Cancer ,2008
130. Michael M, Vancustem E et.al. Feasibility of metastasectomy in patients treated with bevacizumab in first line mCRC, J Clin. Oncology, BEAT, 2006
131. Cohn AL, Bekai Saab TS, Bendell JC Clinical outcomes in bevacizumab , ARIES, 2010
132. Setuksimab and chemotherapy as Initial Treatment for metastatic colorectal cancer. New England Journal of Medicine, 2009
133. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D ,et al: KRAS mutation status is predictive of response to setuksimab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 66 :3992-3995, 2006
134. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F et al. Clinical relevance of K-ras mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by setuksimab plus chemotherapy. B.J. Cancer 2007
135. Khambata Ford S, Garrett GR, Meropol NJ et al: Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with setuksimab : J.Clin Oncol, 2007

136. Incidence and risk of severe neutropenia in advanced cancer patients treated with setuksimab. 2011
137. Xing Lin Chan et.al Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab Increases the Risk of Ischemic Heart Disease Associated With Chemotherapy , A Meta Analysis, 2013
138. H.T.Tsai et.al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy ; Annals of Oncology, 2013
139. Xue Song et.al: Systematic Review of Infusion Reactions Associated With Chemotherapies and Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer, Current Clinical Pharmacology, 2012
140. Sodahiro S,Suzuki T, Ishikawa K, et.al. Prophylactic Hepatic Arterial Infuzyon Chemotherapy for the Prevention of Liver Metastasis in Patients With Colorectal Cancer, Cancer 2004 ; 100; 590-597
141. C.F. Jehn; Setuksimab based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer, British Journal of Cancer, 2012
142. Tahru Tezuka , Phase II Clinical Study of Modified Folfox 7 Plus Bevacizumab in Patient with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer, CRAFT trial , 2013
143. Adam R, Avier E, Ariche A, et.al. Five year survival following hepatic resection after neoadjuvan therapy for nonresectable colorectal cancer, Ann. Surg. Oncol. 2001
144. Gruenberger BSW, Tamondl D, et.al. Neoadjuvant Chemotherapy Including Bevacizumab in Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer, J.Clin. Oncol: 2006

145. Peter S. Yoo et.al. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in the Age of Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab Clinical CRC, 2006

146. Volker Heinemann MD, Setuksimab superior to Bevacizumab for advanced colorectal cancer , FIRE -3 ,ASCO ; 2013