

**T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı**

# **METASTATİK KOLON KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

**Yan Dal Uzmanlık Tezi  
Uzm. Dr. Rıza Umar GÜRSU**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Çiğdem PAPILA**

**İstanbul-2009**

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Süheyla SERDENGECİ ve tez danışmanım Prof. Dr. Çiğdem PAPİLA olmak üzere tüm Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, üç yıllık çalışma sürem boyunca her türlü desteği veren Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına, birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzman doktor arkadaşlarıma ve bu üç yıl boyunca her gün bana koşulsuz destek olan eşim ve biricik kızıma gönülden teşekkürlerimi sunarım.....

Uzm. Dr. Rıza Umar GÜRSU

İstanbul 2009

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>SAYFA No :</u></b>
<b>Giriş</b>	<b>4</b>
<b>Amaç</b>	<b>5</b>
<b>Genel bilgi</b>	<b>6</b>
<b>Materyal ve metod</b>	<b>14</b>
<b>Bulgular ve sonuçlar</b>	<b>15</b>
<b>Tartışma</b>	<b>29</b>
<b>Özet</b>	<b>48</b>
<b>Summary</b>	<b>50</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>52</b>

## GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek ve kadınlarda görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır.<sup>1</sup> Yıllar içinde görülme sıklığında ve ölüm oranlarında düzenli olarak bir düşme mevcuttur. 1996–2002 yılları arasında tanı konulan hastalarda 5 yıllık sağkalım %65 olarak bulunmuştur.<sup>2</sup> Bu sonuca ulaşmada birçok değişik faktör yardımcı olmuştur: Hastalığın erken tanınabilmesi, lokalize hastalık tedavisinde cerrahi tekniklerde gelişme, kolon kanserinde postoperatif kemoterapi uygulanması, rektum kanserinde postoperatif kemoradyoterapi uygulanması ve metastatik hastalık tedavisinde yeni ilaçların kullanılması.<sup>1</sup>

Hastaların %19'u tanı anında metastatik hastalık olarak saptanmaktadır ve bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %10 civarındadır.<sup>2</sup> Daha önemlisi KRK'li hastaların yarısında daha ileriki bir dönemde bir organa metastaz gelişmektedir. Günümüz kemoterapötiklerindeki ilerlemeler ve daha agresif cerrahi metotlarının uygulanması ile metastatik hastaların bir kısmında da kür sağlanabilmekte ve bu hastalarda medyan sağkalım süreleri 2 yılı bulmaktadır.

Karaciğer en sık metastaz gelişen organdır. Diğer sık tutulan bölgeler akciğerler, lenf bezleri ve peritondur. Kemik ve beyin metastazları nadir görülmekle birlikte, karaciğer ve akciğer metastazlarına müdahale arttığı ve bu hastaların yaşam süreleri uzadığı için seyrek gelişen metastazların sıklığı artmaktadır. KRK'li bayan hastaların %5-8'inde over metastazı da saptanmaktadır. Tutulan organların belirlenmesi tedavi stratejilerinin düzenlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sadece destek tedavisi uygulanan hastalarda medyan sağkalım 6–9 aydır.

Son 12 yıl içinde KRK'in tedavisinde belirgin bir ilerleme sağlandı. Özellikle irinotekan, oksaliptin, kapesitabin, bevacizumab, cetuximab ve panitumumab gibi 6 yeni terapötik ajanın tedavi seçeneği olarak eklenmesi rezektabel ve metastatik hastaların prognozunda anlamlı bir düzelme sağlamıştır.<sup>3</sup> Ayrıca izole solid organ metastazlarında metastazektomi uygulaması da hastaların sağkalımını olumlu yönde etkilemiştir.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda 1998–2007 yılları arasında izlenen ve tam verilerine ulaşılabilmemiş metastatik Kolorektal kanser (mKRK) tanılı 173 hasta incelenmiş; demografik özellikleri, aldıkları tedavi şekilleri, tedaviye yanıtları ve sağkalım verileri araştırılmıştır.

## AMAÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalında takip edilen metastatik Kolorektal Kanserli hastaların kolon kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanılan yeni ve etkili kemoterapi protokolleri altında verdikleri yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından durumlarını retrospektif olarak değerlendirmek amacıyla bu tez yapılmıştır.

Ağırlıklı olarak demografik özelliklerinden primer tümörün lokalizasyonu, metastaz bölgeleri, tedavi protokolleri, metastazektomi uygulanması ya da uygulanmaması ve nüks yerleri incelenmiştir.

## GENEL BİLGİ

KRK dünya çapında en sık rastlanılan üçüncü kanser olup, kansere bağlı ölümlerde ise dördüncü sıradadır.<sup>4</sup> Son birkaç yıl içinde KRK hakkında anlamlı birçok ilerleme kaydedilmiştir. Hastalığın moleküler kökeninin daha iyi anlaşılabilmesi, yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile hastalara yaklaşım dramatik olarak değişmiştir.

KRK en sık altıncı dekatta görülse de her yaşta da saptanabilmektedir. 40 yaşına kadar KRK'e yakalanma oranı kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmekle birlikte, 40 yaşından sonra erkeklerde risk hafif olarak artar.<sup>5</sup> KRK sıklığı son dekatta sabit kalmıştır. Hem erkek hem de kadınlarda ölüm oranında da %1,7/yıl azalma görülmektedir.<sup>5</sup> Klasik olarak KRK'in sol veya distal kolon ağırlıklı olduğu düşünülürdü. Ancak son yıllarda Kuzey Amerika ve Avrupa'da sağ kolon ya da proksimal kolon kanserleri sıklığında artış gözlemlenmiştir.

KRK etyolojisi çok faktörlüdür. Çevresel ve genetik faktörlerin birleşmesinden kaynaklanır. Bu faktörler yıllar içinde normal barsak mukozasının premalign adenomatöz polipe ardından KRK'e dönüşümüne yol açarlar. Gelişmiş ülkelerde daha sıklıkla görülmektedir. Düşük riskli coğrafyadan yüksek riskli bölgelere göç eden kişilerde zamanla hastalık gelişme riski yaşanan ülkenin risk değerine ulaşmaktadır.<sup>6</sup>

Çevresel faktörler, diyet ve genetik faktörler hastalığın sıklığının belirlenmesinde önemli faktörlerdir. Özellikle batı tipi beslenme ile (yağdan zengin, kırmızı et ağırlıklı) fiziksel aktivitede azalma ve obezitenin varlığı KRK gelişme riskini arttırmaktadır. Vücut kitle indeksinde artış KRK gelişme riskini iki kat artırır. Kırmızı et kullanımı ile KRK riski artmakla birlikte kırmızı et alımının kesilmesi ile riskin azaldığını gösterir bir çalışma bulunmamaktadır. Kızartılmış, ızgara yapılmış kırmızı et kullanımı ile risk daha da artar. Bu et kullanımı özellikle rektal kanser riskini arttırmaktadır. Proteinden zengin diyetin karsinogenezi arttırdığı söylene de bununla ilgili somut bir veri bulunmamaktadır. Yine de proteinden zengin diyetin epitelyal proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir.<sup>7</sup>

Lifli gıdalarla beslenmenin KRK riskini azalttığı bilinmektedir. Sebze ve meyvelerin KRK'e karşı korumada önemli rolleri vardır. Bu rol büyük ihtimalle içerdikleri antioksidan vitaminler olan E, A, C vitaminleri, folat, tioeterler, terpenler ve bitki fenollerinden kaynaklanmaktadır. Kalsiyum da hasarlı safra asitlerine bağlanarak kolon epitelyum proliferasyonunu azaltarak koruyucu etki göstermektedir. Yemeklerin hazırlanış şekli ile KRK arasında da bir ilişki gösterilmiştir. Özellikle yüksek ısılarda pişirilen besinleri kullanan hastalarda bu risk artmaktadır. Yine KRK ile alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki de bulunmuştur.<sup>7</sup>

Fiziksel hareketsizlik rektal kanserden çok kolon kanseri gelişmesi ile ilişkilidir. Sedanter yaşam KRK gelişme riskini arttırmaktadır ama mekanizması tam anlaşılamamaktadır. Son yapılan iki çalışmada evre I-III KRK tanısı konulduktan sonra fiziksel aktivite ile kansere bağlı ölümlerde azalma olduğu gösterilmiştir. Yine aerobik egzersiz ile opere evre III KRK'li hastalarda nüks riskinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>8, 9</sup> Vücut kitle indeksi yüksek olan erkeklerde KRK gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>10,11</sup> Kadınlarda vücut kitle indeksi ile KRK arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir. Popülasyon bazlı çalışmalar KRK gelişimi ile aspirin ya da non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.

KRK öyküsü olan hastalarda metakron tümör gelişme riski artmaktadır. Önceden KRK öyküsü olan hastalarda metakron KRK oranı %6 ve adenom gelişme oranı %25'tir.<sup>12</sup> Ailesinde KRK öyküsü olan kişilerde KRK gelişme riski iki-üç kat artmaktadır.<sup>10</sup> Akrabalarında KRK'e yakalanma yaşı ne kadar küçülürse, kişide yakalanma riski o oranda artmaktadır. Yine birden fazla akrabasında KRK saptanan kişilerin bu hastalığa yakalanma riskleri daha da yüksektir.

Bazı genetik sendromlar da KRK'e yakalanma riskini arttırmaktadır. Bunlardan başlıcaları; Ailesel adenomatöz polip, herediter nonpolipoz KRK, Peutz-Jeghers, Jüvenil Poliposiz ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır.

KRK'de en sık karşılaşılan semptomlar alt gastrointestinal sistem kanaması, barsak hareketlerinde değişiklik, karın ağrısı, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve tıkanıklık belirtileridir. Yine de tıkanıklık belirtileri dışındaki semptomlar KRK tanısı konmasına veya evrelemeye yarayacak kesinlikte değildir.

Fizik muayenede karında ele gelen kitle, hematokeziya (sol kolon ya da rektum kaynaklı), dışkıda gizli kanama (sağ kolon kanserleri) saptanabilir. Adenopati, hepatomegali, sarılık, akciğer semptomları metastatik hastalık semptomları olarak karşımıza çıkabilir. Kolon kanserine bağlı tıkanıklık genellikle sol kolon kaynaklı kanserlerden oluşur. Sağ kolon kaynaklı kanserler genellikle anemi semptomlarıyla seyrederek.

Laboratuvar tetkiklerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da serum karsinoembryonik antijen (CEA) seviyelerinde yükselme saptanabilir.

KRK'de birçok prognostik faktör tanımlanmışsa da; hiçbiri tanı anındaki evre kadar etkili olamamıştır. Bu nedenle sayısız evreleme şekilleri KRK için uygulanmıştır. 1930'larda İskoç patolog Cuthbert Dukes kendi adı ile anılan evreleme sistemini bulmuş ve uzun yıllar kolon ve rektum kanserlerinin evrelemede bu sistem kullanılmıştır. Dukes A, B, C olmak üzere üç evreye hastalığı ayırırken 1949 yılında Kirklin ve arkadaşları, 1954 yılında da Astler ve Coller bu sistemi modifiye ederek son halini aldirmişlardır. Günümüzde bu evreleme sistemindeki boşluklar değerlendirilerek artık kullanılan TNM evreleme sistemi hazırlanmıştır(Tablo I-II).

Her ne kadar histolojik evrelemenin prognostik önemi gösterilmişse de, yine de kesin olarak kabul edilmemiştir. KRK'lerin %95'i adenokarsinomdur. Makroskopik olarak KRK'ler ülseratif, polipoid, anüler ya da infiltratif olarak tanımlanırlar. Mikroskopik olarak; iyi, orta ve az differansiye diye ayrılırlar. İyi ve orta differansiye adenokarsinomlarda az differansiyelere göre daha fazla glandüler yapılar mevcuttur.

Bir hücre membran glikoproteini olan CEA KRK'li hastaların prognoz tayini ve takibinde faydalıdır. Serum CEA düzeyleri over, meme, akciğer, pankreas ve diğer gastrointestinal kaynaklı malignitelere de yükselebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında, hidronefroza, sigara içenlerde, peptik ülser hastalığı olanlarda, safra yollarında ya da barsak tıkanıklığı olan hastalarda da serum CEA düzeylerinde yükselme saptanabilir. Özgüllük ve duyarlılığı düşük olsa da CEA KRK'de yine de tümörün kinetiğini izlemede faydalı bir belirteçtir.

Bir diğer belirteç olan CA 19-9 KRK'li hastaların %20-40'ında yükselmekte ve özellikle metastatik hastalıkta duyarlılığı artmaktadır. Başka organ kökenli adenokarsinomlarda da (mide, pankreas, akciğer, over ve safra kesesi) serum CA 19-9 düzeyleri yükselebilmektedir. CA 19-9 düzeylerinin tarama, tanı ve evrelemede kullanılması önerilmemektedir.

Mikrosatelit düzensizlik ve kromozom 18q'da heterozigosite kaybı bu güne kadar en iyi gösterilebilen iki moleküler prognostik belirteçlerdir.<sup>3</sup> Yüksek derecede mikrosatelit düzensizliği saptanan hastaların prognozu diğer hastalara göre daha iyidir. 18q kromozomunda heterozigosite kaybı kolon kanserli hastaların %50'sinde saptanmakta ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.<sup>3</sup>



Mikrosatelitler DNA içerisinde defalarca tekrar edilen küçük nükleotid sekanslarıdır. Mikrosatelit düzensizlik, bir mikrosatelitin tekrar ünitelerinden birini kaybetmesi ya da yeni kazanması sonucu uzunluğunda değişiklik olmasıyla mutasyona girmesidir. KRK'lerin yaklaşık %15'i bu tür mutasyonlara sahiptir. Ribic ve arkadaşları mikrosatelit düzeni ile tedavi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 5-FU bazlı tedavi alan hastalarda mikrosatelit düzensizliği saptananlarda prognoz daha iyi olduğunu göstermişlerdir.<sup>13</sup>

Kromozom 18q'da heterozigosite (allel) kaybı KRK'li hastaların yarısında saptanabilmektedir. 18q'da allel kaybı kolon kanserinde silinmiş gen (DCC) ile ilişkilidir. DCC kaybı metastaz gelişmesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Watanabe ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrası heterozigosite kaybının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Tümörün sınırları da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. İnfiltr eden sınır (fokal dediferansiasyon da denir) düzensiz, çevre dokulara uzanım gösteren bir sınır şeklindedir ve bu tür sınır yapısı olan tümörlerin prognozu diğer tümörlere göre daha kötüdür.

Barsak tıkanıklığı ya da perforasyon gelişen KRK vakalarının prognozu daha kötüdür. Dukes evrelemesinde B ve C olan 1021 hasta ile yapılan çalışmada barsak tıkanıklığı varlığının klinik gidişi etkilediği gösterilmiştir. Özellikle sağ kolon kaynaklı tümörlerde barsak tıkanıklığının önemi daha fazladır. Çünkü bu tümörlerde barsak tıkanıklığı oluşması için geçen zaman daha uzundur ve bu da prognozu olumsuz etkilemektedir. Massachusetts Hastanesinde yapılan bir araştırmada barsak tıkanıklığı ya da perforasyon gelişen KRK'li hastalarla gelişmeyen hastaların 5-yıllık sağkalımları incelendiğinde oran %31'e %59 olarak farklı bulunmuştur.

KRK'lerin tümörden 10cm uzağa kadar perinöral boşluklara yayılım yapabildiği gösterilmiştir. Bu hastalarda hastalığın tekrarlama hızında artış ve 5-yıllık sağkalımda azalma olduğu univariate analizde belirtilse de yapılan multivariate analizler perinöral tutulumun anlamlı bir prognostik faktör olduğunu gösterememiştir.

Tümör büyüklüğü ve konfigürasyonunun prognostik özellik taşımadıkları gösterilmiştir. 391 hasta içeren bir derlemede belirtildiği gibi, Dukes B2 tümörlerin büyüklüğü evre C ve D'ye göre daha büyük olmakla birlikte 5-yıllık sağkalım olarak diğerlerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Kolorektal kanserde tümör konfigürasyonu fungatif, ülseratif, linitis plastika ve anüler olarak sınıflandırılmaktadır. Birçok çalışma tümör konfigürasyonu ile prognoz arasında bir ilişkiyi gösterememiştir. Linitis plastika en kötü prognozlu tip olarak kabul edilir. Kötü prognoz bu tip tümör hücrelerin çoğunun signet hücre ağırlıklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kanama sonrası tanısı konulan KRK'lerin prognozlarının erken tanı konulduğu için daha iyi olduğu düşünülmektedir. Bu sonucu destekleyen somut veri mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada kanama ile gelen hastanın prognozunun diğerlerine göre daha iyi olduğu gösterilse de, çok değişkenli analizlerde anlamlı bulunmamıştır.

NSABP verileri kaynak olarak kullanılan derlemelerde sağ kolon kanserlerinin daha kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak sol kolon kanseri olup daha kötü prognoz gösteren hastalar da mevcuttur. Birçok çalışmada tümör lokalizasyonu ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Geniş GITSG kolon kanser verileri de tümör lokalizasyonunun zayıf bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir.

Hastalığın önlenmesi ve erken tanı konulması için ciddi çalışmalar yapılmakta ise de; KRK tanısı alan hastaların yaklaşık %19'u tanı anında metastatik hastalık durumundadır. Ayrıca KRK'li hastaların yarısı hayatlarının bir döneminde uzak organa metastaz gelişme riski altındadır. Metastaz gelişenlerin çoğu hastalık sonucu hayatlarını kaybedecek demektir. Kemoterapi seçeneklerindeki yenilikler ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler metastatik hastalığı olan hastaların bir grubunu tedavi edebilmekte ve medyan sağkalımı iki katına çıkarmaktadır. Böylece metastatik hastaların 2 yıllık sağkalımı %100'e ulaşmaktadır.

Karaciğer en sık metastaz gelişen organdır. Diğer sık tutulan bölgeler akciğerler, lenf bezleri ve peritondur. Kemik ve beyin metastazları nadir görülmekle birlikte, karaciğer ve akciğer metastazlarına müdahale arttığı ve bu hastaların yaşam süreleri uzadığı için artık daha sıklıkla görülmektedir. KRK'li bayan hastaların %5-8'inde over metastazı da saptanmaktadır. Tutulan organların belirlenmesi tedavi stratejilerinin düzenlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sadece destek tedavisi uygulanan hastalarda medyan sağkalım 6–9 aydır. Fluorourasil (5-FU) ve lökovorin (LV) tedavisi ile medyan sağkalım 10–12 aya uzamıştır. Oral fluoroprimidin kullanan hastalarda da benzer sağkalım elde edilmiştir.<sup>16-19</sup> 5-FU, LV kombinasyonuna irinotekan ya da oksaliptin eklenmesi ile bu süre 14–17 aya uzamıştır.<sup>19, 20</sup>

Seçilmiş bir grup hastada metastatik hastalığın tedavisinde metastazektomi uygulanmaktadır. Bu hastalarda cerrahi tedavi uzun süre sağkalıma da yardımcı olabilmektedir. Bu sonuç özellikle karaciğer ve akciğer metastazlarına uygulanan cerrahilerde geçerlidir. Cerrahi tedavi lokal bölgesel nükslerde de etkili kullanılmaya başlamıştır.

Unrezektable metastatik KRK mevcut olanaklarla şifa sağlanabilir bir hastalık değildir. Bu hastalarda tedavinin amacı palyasyonun sağlanması, semptomların kontrol altında tutulması, tümör büyümesinin kontrol altına alınması, hastaliksız sağkalımın ve genel sağkalımın uzatılmasıdır. Tedavinin amacı palyasyon olduğu için hastalara tedaviyi planlamadan önce etki/yan etki dengesi iyice araştırılmalıdır. Hasta ve yakınları ile tedaviden beklentiler ve yaşam kalitesinin düzeltilebilmesi için yapılması gerekenler tartışılmalı ve ortak bir karara varılmalıdır.

Genel olarak metastatik KRK tedavisi 5-FU merkezli yapılmaktadır. Heidleberger ve arkadaşları tarafından bulunan ve 1957 yılında patent alan bu ilaç halen metastatik KRK tedavisinde esas ilaç olmaya devam etmektedir. Heidleberger tümör hücrelerinin normal hücrelere kıyasla daha fazla urasil kullandığını görmüş, bu nedenle bunu engelleme amacı ile tedavide 5-FU kullanmaya başlamıştır. Bu ilaç etkisini timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek göstermektedir. İlacın bu enzimle ilişkisini stabilize edebilmek için genellikle 5-FU lökovorin (LV) ile birlikte verilmektedir. Metastatik KRK'li hastalarda 5-FU LV uygulanmasının sadece 5-FU verilmesi ile karşılaştırıldığı 19 randomize çalışmanın incelendiği bir meta analiz sonuçlarına göre 5-FU LV kullanımının hastaların genel sağkalımını (OS) istatistiksel olarak arttırdığı gösterilmiştir.<sup>21</sup> Bu hastaların %20'sinde tümör boyutu %50'den fazla küçülmüş ve medyan sağkalım 6 aydan 12 aya yükselmiştir.<sup>21</sup>

Kapesitabin fluorourasilin bir ön ilacı olup gastrointestinal mukozadan emilerek vücutta 3 basamaktan geçerek fluorourasile dönüşür. Bu ilacın yan etkileri infüzyonel 5-FU tedavisine benzemektedir. Yapılan çalışmalar kapesitabinin metastatik KRK tedavisinde bolus 5-FU, LV tedavisine eş değer etki gösterdiğini saptamıştır.<sup>16,22</sup>

İrinotekan, topoizomerez I enzimini inhibe ederek etkisini gösteren bir antineoplastik ilaçtır. Bu ilacı kullanan hastalarda serum bilirubin seviyelerinde yükselme riski olduğu için, hiperbilirubinemili hastalarda kullanılamamaktadır. İlaça bağlı görülebilen diğer yan etkiler ise ishal, kemik iliğinin baskılanması ve alopesidir.<sup>23,24</sup>

Yapılan randomize çalışmalar hem infüzyonel (FOLFIRI), hem de bolus (IFL) 5-FU LV tedavisine irinotekan eklenen metastatik KRK'li hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranında anlamlı bir düzelme saptamıştır.<sup>18,25</sup> FOLFIRI alan hastalar IFL alan hastalara göre daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım göstermiştir. Metastatik KRK tedavisinde irinotekanın olumlu etkisinin gösterilmesi üzerine bu ilacın adjuvant tedavisinde kullanımı için çalışmalar yapılmış, ancak hastalarda anlamlı bir yararlanım görülmediği gibi ciddi yan etkiler de gözlenmiş olduğundan irinotekanın KRK'in adjuvant tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.<sup>3</sup>

Oksaliplatin DNA replikasyonunda bozulmaya ve hücrel apoptozise yol açan bir diaminosikloheksan platin bileşimidir. Tek başına oksaliplatinin metastatik KRK'li hastalarda sınırlı etkisi varken; 5-FU ve LV ile birlikte verildiğinde klinik anlamlı bir yarar sağlanmıştır. Bu yararın nedeni olarak oksaliplatine bağlı timidilat sentetaz enziminin down-regülasyonu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Yapılan 2 randomize çalışmada infüzyonel 5-FU tedavisine oksaliplatin eklenmesi ile (FOLFOX) tümör cevabında, hastaliksız sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı bir düzelme görülmüştür.<sup>20,26</sup>

FOLFOX'un IFL ile karşılaştırıldığı çalışmalarda FOLFOX'un IFL'e anlamlı bir üstünlüğü gösterilmiştir.<sup>27</sup> FOLFOX tedavisinde infüzyonel 5-FU verilirken IFL'de bolus 5-FU verildiği için bu üstünlüğün infüzyonel uygulama ile bolus uygulama arasındaki bir farktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmak üzere bu kez FOLFOX ile FOLFİRİ karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda her iki tedavi kolunun da birbirine anlamlı üstünlüğü olmadığı gözlenmiştir. FOLFOX alan hastalarda FOLFİRİ alanlarda görülen yan etkiler gözlenmesede bu hastalarda da nörotoksisitenin önemli bir yanetki olduğu vurgulanmıştır.<sup>28</sup>

İrinotekan ile adjuvant tedavide yaşanan tecrübeden farklı olarak oksaliplatinin KRK'in adjuvant tedavisinde denendiği iki randomize çalışma sonucunda FOLFOX tedavisi ile hastaliksız sağkalımda anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Sonuçta oksaliplatin adjuvant KRK tedavisinde yerini almıştır.<sup>29,30</sup>

Yakın zamanda malign proliferasyon ve yayılımın kontrol altına alınabilmesi için yeni bir strateji geliştirilmiştir. Bu strateji neoangiogenезin yani yeni damar oluşumunun önlenmesidir. Bu konuda en başarılı sonuç Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünü inhibe eden monoklonal antikor bevacizumabın bulunması ile sağlanmıştır.<sup>3</sup> Bu ilacı kullanan hastalarda tolere edilebilen hipertansiyon ve proteinüri gibi yan etkilerin yanısıra barsak perforasyonu, ciddi kanamalar, arteryel emboli ve posterior lökoensefalopati gibi ciddi yan etkiler de düşük oranda da olsa gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar bevacizumabın diğer ilaçlarla metastatik KRK'de kombine kullanımının tümör cevabı, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir.<sup>3</sup>

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü hücre büyümesi, proliferasyonu ve programlanmış hücre ölümünü etkileyen yollarla ilişkiye giren bir transmembran glikoproteinidir. KRK'de %80 tümör hücrelerinin yüzeyinde epidermal büyüme faktörü ekspresyonu saptanmıştır. Epidermal büyüme faktörüne yönelik antikorların (cetuximab ve panitumumab) metastatik KRK tedavisinde etkinlikleri gösterilmiştir.<sup>3</sup> Mevcut sitotoksik tedavi altında progrese olan hastalara verilen haftalık cetuximab tedavisinin destek tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalar cetuximabın progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda

üstünlüğünü göstermiştir. Yine irinotekan ile birlikte cetuximab alan metastatik KRK'li hastalarla sadece irinotekan alan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada da cetuximab kullanımının cevap oranında üstünlüğü saptanmıştır.<sup>3</sup> Cetuximab tedavisinin yan etkileri olarak akneiform deri döküntüleri, hipomagnezemi ve %3 oranında ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları sayılmaktadır.<sup>3</sup>

FOLFIRI rejimi ile cetuximab kombinasyonunun sadece FOLFIRI ile karşılaştırıldığı CRYSTAL çalışmasında cetuximab eklenmesi ile cevap oranını anlamlı olarak arttırdığı (%46,9 vs %38,7 p:0.005) gözlenmiştir.<sup>32</sup> Yine cetuximab alan hastalar sadece FOLFIRI alan hastalara göre üç kat fazla operasyona yöneltilebilmiş ve rezeksiyon şansı kazanmışlardır.

Artık birçok yeni ajanın varlığı sayesinde KRK tedavi rejimlerinin sadece ilk basamak etkinliklerini değerlendirmek değil ikinci, hatta üçüncü basamak etkinliklerini de değerlendirmeliyiz. Örneğin hedefe yönelik ajanlardan önce yapılan bir derlemede tüm kemoterapi seçimlerini kullanmış metastatik KRK'li hastalarda medyan sağkalımın 20 aya çıktığı gösterilmiştir.<sup>33</sup> Hedefe yönelik tedavilerin de eklenmesi ile unrezektable metastatik KRK'li hastaların medyan sağkalımlarında daha iyileşme saptanmıştır. Sonuç olarak söylenebilir ki mevcut tüm ilaçların kullanımı ile metastatik KRK'li hastaların medyan sağkalımları 2 yıl sınırını aşmış haldedir.

## MATERYAL VE METOD

Tezimizde İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalımızda 1998–2007 tarihleri arasında takip edilen 473 metastatik Kolorektal Kanseri tanılı hastanın tam dosya kayıtları bulunan 172'si değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri incelendi. Tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarla, ilk tanı anında metastazı olmayıp daha sonra metastaz geliştiren hastalar sağkalımları açısından karşılaştırıldı.

Hastalar metastaz bölgelerine göre karaciğer, akciğer ve diğer bölgeler olarak ayrılarak sağkalımları karşılaştırıldı. Metastatik KKK hastalarında uygulanan metastazektomi tedavisi alan hastalar ile almayan hastalar hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından değerlendirildi.

Günümüzde metastatik KKK tedavisinde kullanılmakta olan değişik ilaçlar sayesinde hastalara birden fazla değişik kemoterapi rejimi uygulanabilmektedir. Bu nedenle hastalarımız da bir, iki ya da üç değişik rejim alan hastalar olarak ayrılarak hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından incelendi. Ayrıca kullanılan tedavi şekillerine göre de (oksaliplatin içeren, irinotekan içeren, bevacizumab içeren ve oral 5-FU içeren olmak üzere) hastalar karşılaştırılarak hastaliksız sağkalımları ve genel sağkalımları değerlendirildi.

Tezimizde elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra sağkalım analizleri için Life table, Kaplan Meier Survi analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

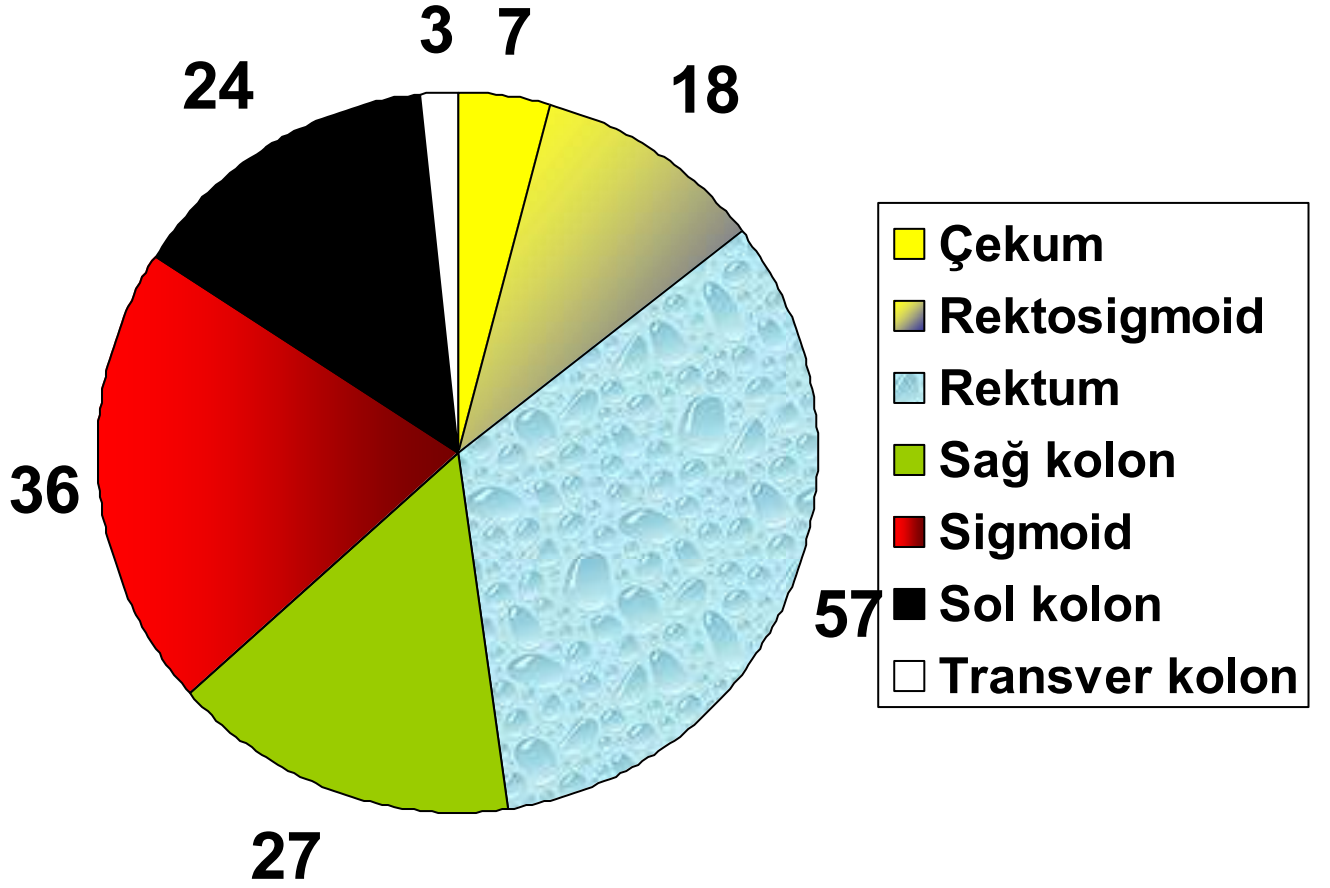
## BULGULAR ve SONUÇLAR

Tezimizde İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalımızda 1998–2007 tarihleri arasında takip edilen 473 metastatik kolorektal kanserli hastanın tam dosya kayıtları bulunan 172’si değerlendirildi. Hastaların yaşları 26 ile 91 yaş arasında değişmekte olup medyan yaş  $56,38 \pm 12,55$ ’dir. Olguların 93’ü (%54,1) kadın; 79’u (%45,9) erkektir. Olguların hastaliksız sağkalım süreleri 3 gün ile 74 ay arasında değişmekte olup ortalama  $18,13 \pm 15,78$  aydır. Genel sağkalım ise 10 gün ile 92,17 ay arasında değişmekte olup ortalama  $24,24 \pm 19,16$  aydır.

*Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı*

	n	%	
Lokalizasyon	Sigmoid	36	20,9
	Sağ kolon	27	15,7
	Çekum	7	4,1
	Rektum	57	33,1
	Sol kolon	24	13,9
	Rektosigmoid	18	10,5
	Transvers kolon	3	1,7
Met lokalizasyonu	Karaciğer	107	62,2
	Akciğer	31	18,0
	Diğer (periton over, vs)	34	19,8
Metastazektomi	Var	15	9,3
	Yok	156	90,7
Tedavi şekli	Oksaliptin (FOLFOX)	44	25,6
	İrinotekan (IFL)	52	30,2
	Bevacizumab (FOLFIRI ile birlikte)	39	22,7
	Kapesitabin (XELOX)	37	21,5
Son durum	Ölü	126	73,3
	Yaşamakta	46	26,7
Nüks lokalizasyonu (n=74)	Karaciğer	43	58,1
	Akciğer	15	20,3
	Diğer	16	21,6

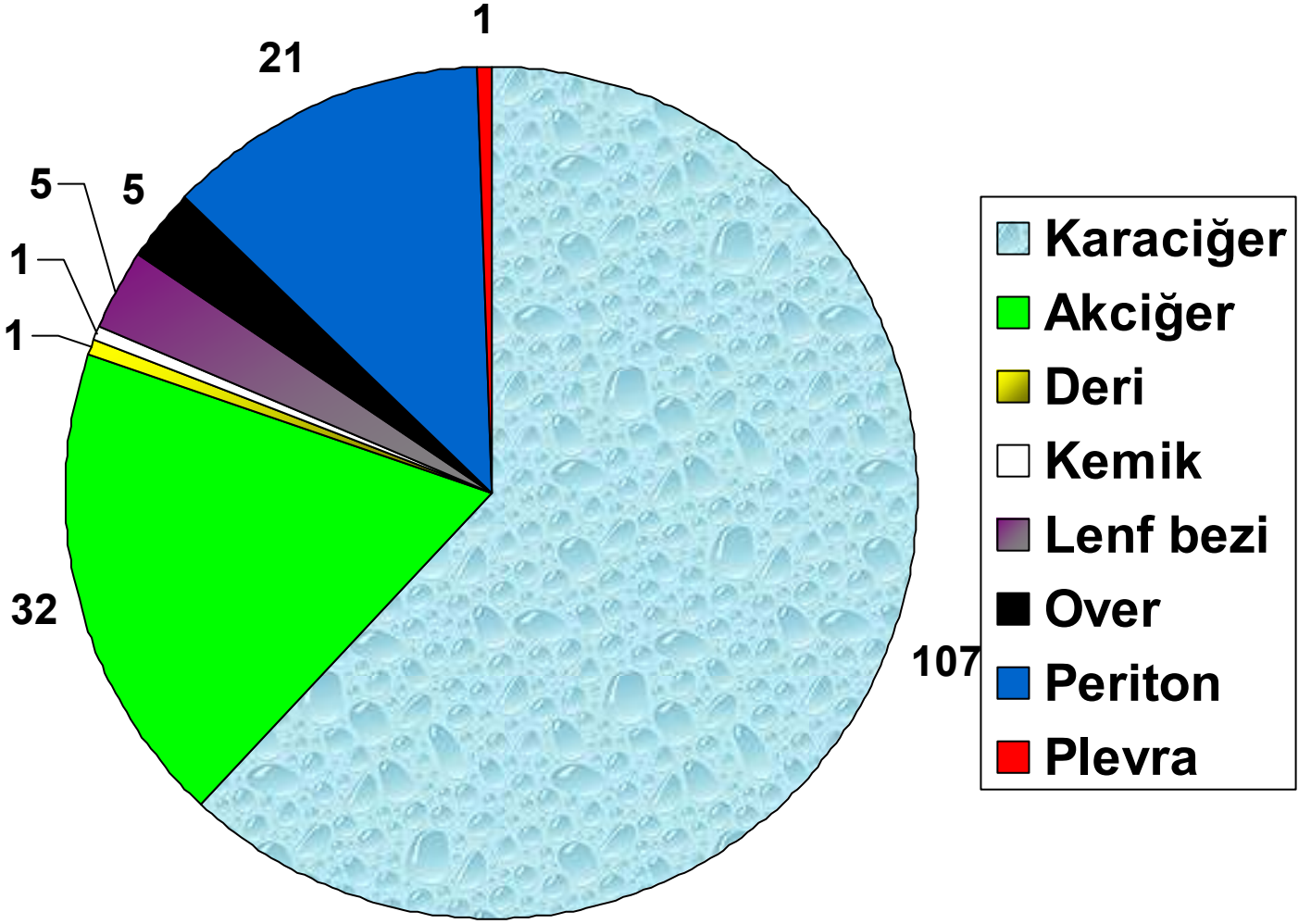
Lokalizasyon dağılımları incelendiğinde; sigmoid kolon 36 (%20,9); sağ kolon 27 (%15,7); çekum 7 (%4,1) rektum 57 (% 33,1); sol kolon 24 (% 13,9); rektosigmoid kolon 18 (%10,5) ve transvers kolon 3 (% 1,7) oranında tutulmuştur. Daha basite indirgediğimizde sol kolon tümörleri (rektum dışında) 78 (%45,3), sağ kolon tümörleri ise 34 (%19,8) oranında saptanmıştır.



*Şekil 1: Lokalizasyon dağılımı*

Değerlendirilen 172 hastanın 110'unda ilk tanı anında metastaz saptanırken (%64); 62 hastada (%36) ise daha sonra metastaz gelişmiştir. Metastaz lokalizasyonu incelendiğinde karaciğer tutulumunun 107 (%62,2), akciğer tutulumunun 31 (% 18), deri 1 (%0,5), kemik metastazının 1 (%0,5), batin içi lenf bezi tutulumunun 5 (%2,9), over metastazının 5 (%2,9), periton 21 (%12,2) ve plevra tutulumunun 1 (%0,5) hastada geliştiği görülmüştür.



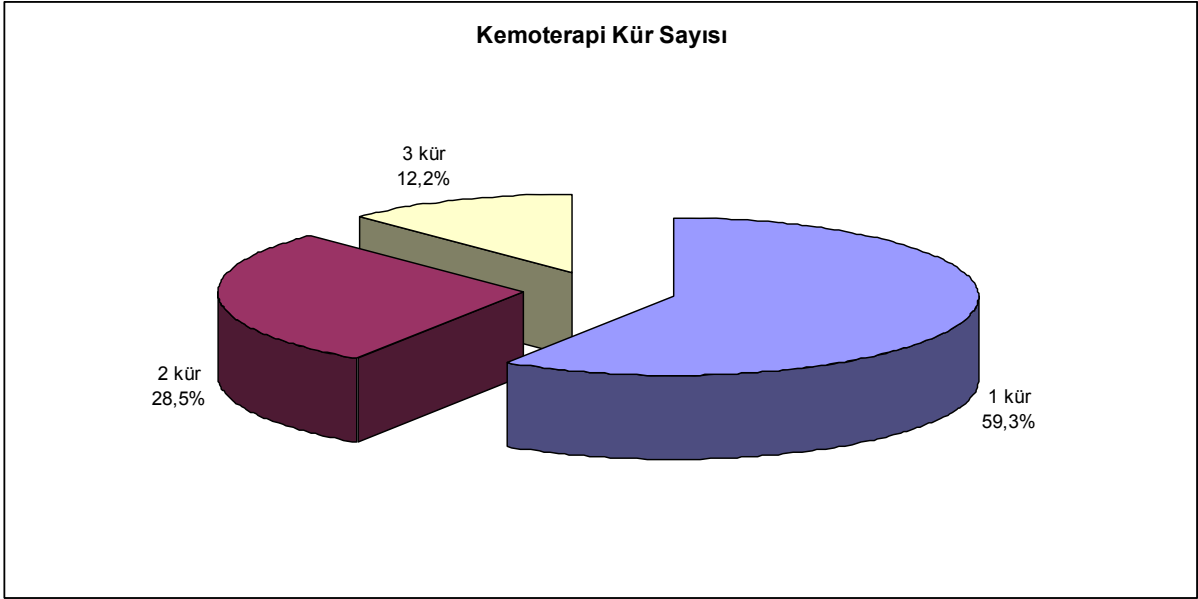


Şekil 2: Met lokalizasyonu dağılımı

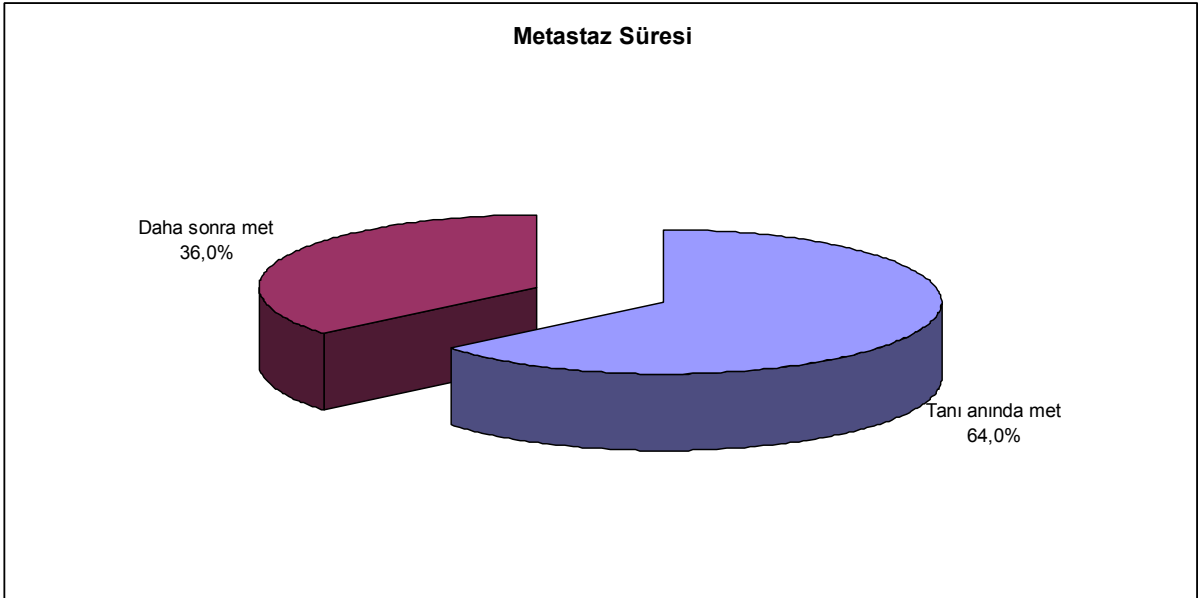
Tablo 2:

		n	%
Kaç seri kemoterapi	1 seri	102	59,3
	2 seri	49	28,5
	3 seri	21	12,2
Metastaz süresi	Tanı anında met	110	64,0
	Daha sonra met	62	36,0
Sağkalım	Ölü	126	73,32
	Yaşayan	46	26,68

Tüm takip boyunca hastaların 16'sına (%9,3) metastazektomi uygulanmıştır. 104 hasta bir seri (%59,3); 49 hasta iki seri kemoterapi (%28,5) ve 21 hasta (%12,2) üç seri kemoterapi almıştır.

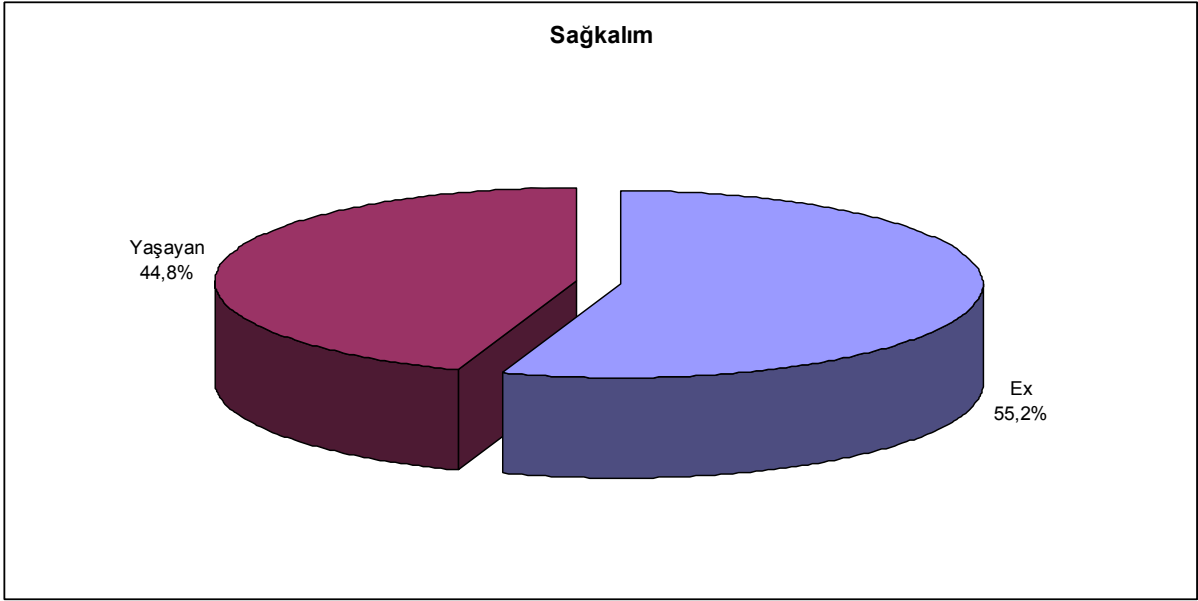


**Şekil 3: Kemoterapilerin kaç seri olduğunu gösteren dağılım**



**Şekil 4: Metastaz görülme zamanına göre dağılımlar**

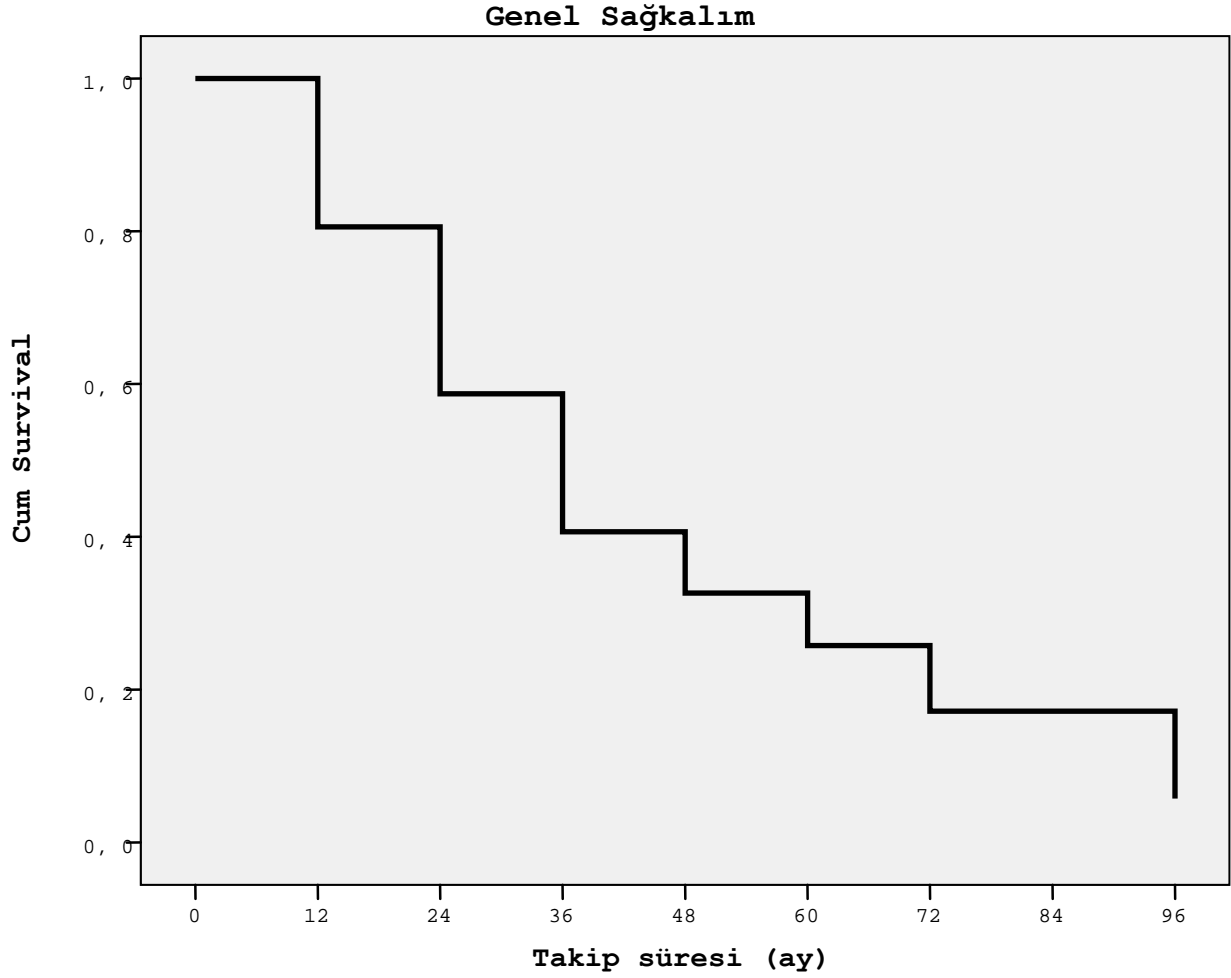
Hastaların 95'i (%55,2) çoğunluğu hastalık progresyonu olmak üzere değişik nedenlerle kaybedilirken, 77'si (% 44,8) halen yaşamaktadır.



**Şekil 5: Bir seri kemoterapi sonrası sağkalıma göre dağılımlar**

### Genel Sağkalım İle İlgili Değerlendirmeler

İncelenen 172 hasta 10 gün ile 92 ay arası takip edilmiştir. Takip süresinin medyanı 17,6 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık genel sağkalım oranı % 58,72±4,14; iki yıllık genel sağkalım oranı % 40,65±4,42, üç yıllık sağkalım oranı %32,64±4,46'dır. Dört yıllık sağkalım oranı %25,76±4,66 ve beş yıllık sağkalım oranı ise %17,17±5,10 olarak saptanmıştır. 77 hastanın (%44,8) yaşadığı, 95 ex gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 38,32±2,92 ay olduğu anlaşıldı.



*Şekil 6: Genel sağkalım eğrisi*

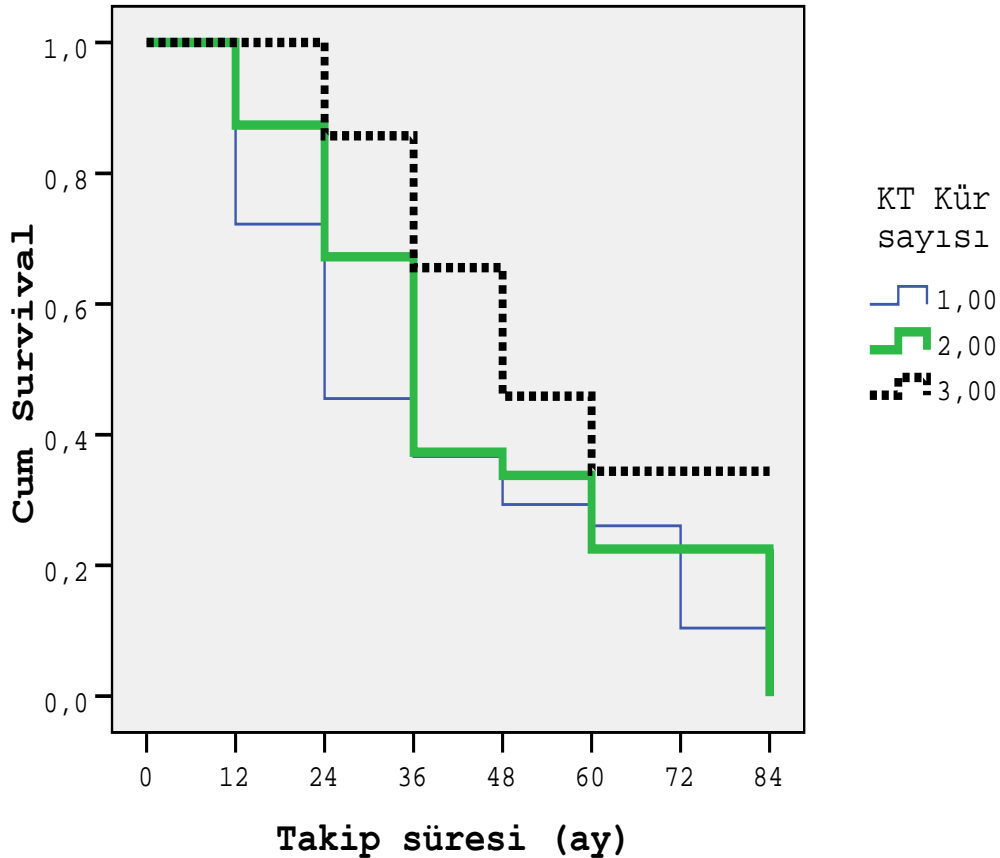
### **KT Kür Sayısına Göre Genel Sağkalım**

Hastalar hastalığın ilerlemesi, performans durumları ve takip sırasında kaybedilmelerine göre 1, 2 ya da 3 seri kemoterapi almışlardır. Bir basamak kemoterapi alan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı  $36,64 \pm 6,22$ ; 5 yıllık genel sağkalım  $10,42 \pm 6,24$ 'dür, bu grupta 102 olgu bulunmakta bunlardan 49 hastanın (% 48) yaşadığı, 53 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $31,40 \pm 3,17$  ay olduğu anlaşıldı.

İki basamak kemoterapi alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %37,323±7,50; 5 yıllık sağkalım oranı ise %22,52±8,23 olarak saptanmıştır. Bu grupta 49 olgu bulunmakta, bunlardan 18 hastanın (%36,7) yaşadığı, 31 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 41,02±5,12 ay olduğu anlaşıldı.

Üç basamak kemoterapi alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %65,54±10,57; 5 yıllık sağkalım oranı ise %34,41±13,42 olarak saptanmıştır. Bu grupta 21 olgu bulunmakta, bunlardan 10 hastanın (%47,6) yaşadığı, 11 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 54,38±7,20 ay olduğu anlaşıldı.

Kemoterapi tedavi sayılarına göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmektedir (Log rank: 8,80; p: 0,032; p<0,05). Kür sayısı arttıkça sağkalım süresi uzamaktadır.



**Şekil 7: Kemoterapi kür sayısına göre genel sağkalım eğrisi**

### **Metastaz Lokalizasyonuna Göre Genel Sağkalım**

Karaciğer metastazı olan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %40,93±5,67; 5 yıllık genel sağkalım %14,82±6,16'dır, bu grupta 107 olgu bulunmakta bunlardan 48 hastanın (%44,9) yaşadığı, 59 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,40±3,66 ay olduğu anlaşıldı.

Akciğer metastazı olan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %51,63±10,24; 5 yıllık sağkalım oranı ise %36,14±10,3 olarak saptanmıştır. Bu grupta 31 olgu bulunmakta, bunlardan 15 hastanın (%48,4) yaşadığı, 16 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,71±5,25 ay olduğu anlaşıldı.

Diğer organ metastazı bulunan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %29,70±9,31; 5 yıllık sağkalım oranı ise %23,76±9,15 olarak saptanmıştır. Bu grupta 34 olgu bulunmakta, bunlardan 14 hastanın (%41,2) yaşadığı, 20 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 33,03±4,91 ay olduğu anlaşıldı.

Metastaz lokalizasyonlarına göre genel sağ kalım süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır(Log rank: 0,974; p: 0,614; p>0,05).

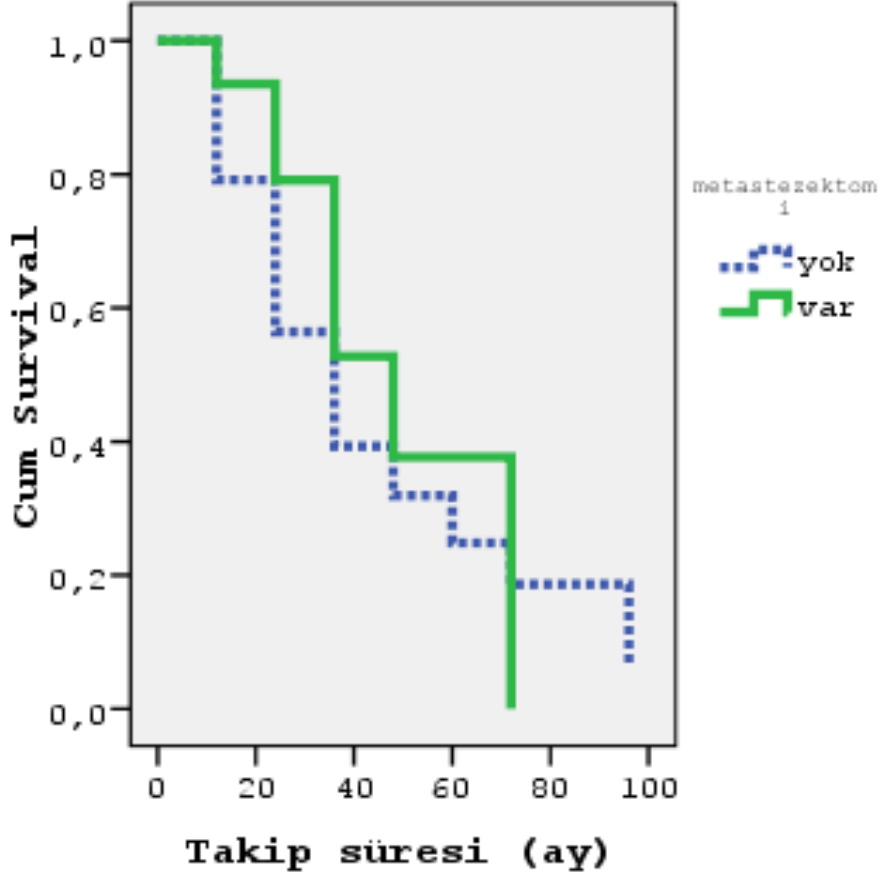
### **Metastazektomiye Göre Genel Sağkalım**

Tezimizde değerlendirilen 172 hastanın 16'sına metastazektomi uygulanmıştır. Bu hastaların 13'ü karaciğerden (%81,25), 2'si overden (%12,5) ve 1'i akciğerden (%6,25) metastazektomi geçirmiştir.

Metastazektomi geçiren olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %52,77±14,35; 4 yıllık genel sağkalım %37,69±16,35'dir. Bu grupta 16 olgu bulunmakta bunlardan 8 hastanın (%50,0) yaşadığı, 8 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,83±6,02 ay olduğu anlaşıldı.

Metastazektomi geçirmeyen olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %39,29±4,63; 5 yıllık sağkalım oranı ise %18,62±5,22 olarak saptanmıştır. Bu grupta 156 olgu bulunmakta, bunlardan 69 hastanın (%44,2) yaşadığı, 87 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,79±3,09 ay olduğu anlaşıldı.

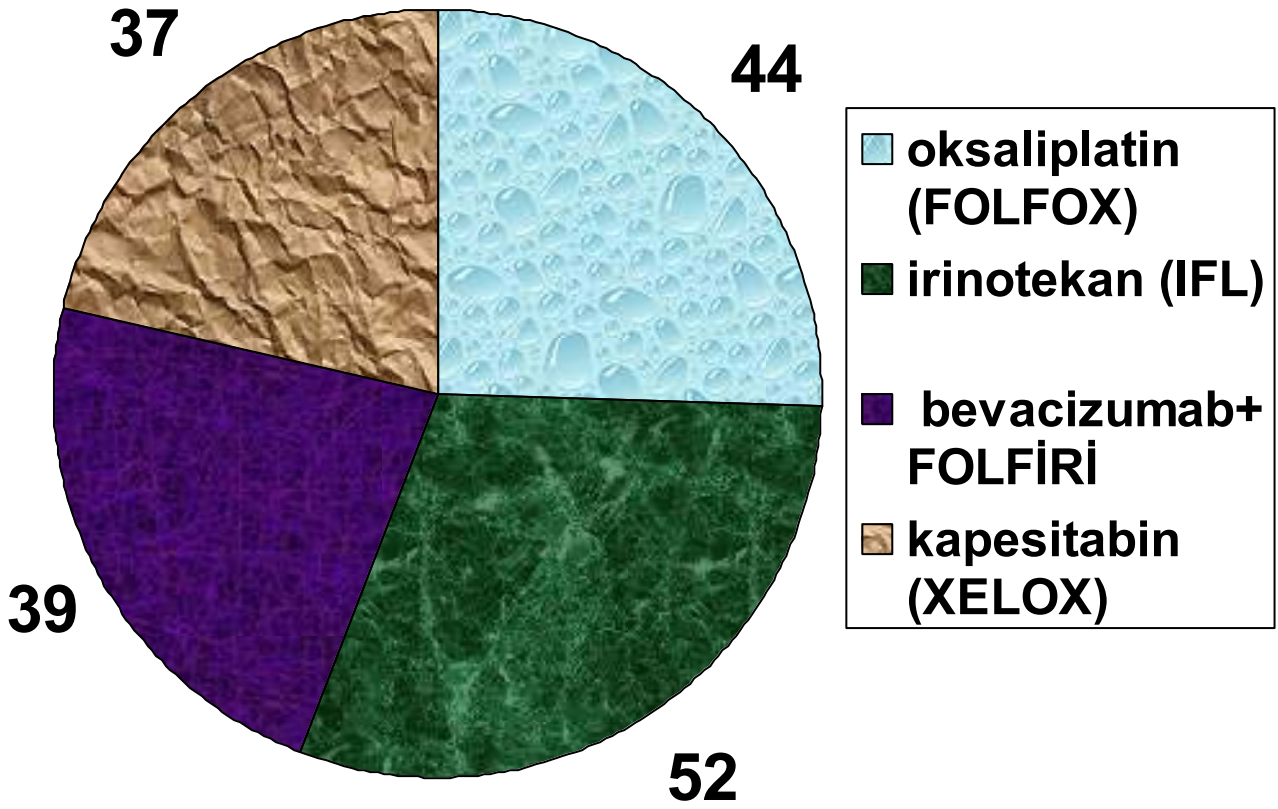
Metastazektomi durumuna göre genel sağ kalım süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır(Log rank: 0,984; p: 0,321; p>0,05).



*Şekil 8: Metastazektominin genel sağkalım eğrisi*

#### **Tedavi Şekline Göre Genel Sağkalım**

İlk defa metastatik hastalık saptanan hastaların tedavilerinde kullanılan kemoterapötikler incelendiğinde; 44 hastaya (% 25,6) oksaliptin içeren tedavi rejimleri (FOLFOX), 52 hastaya irinotekan (hedefe yönelik tedavi verilmeden) içeren rejim(IFL) (%30,2), 39 hastaya bevacizumab ve FOLFİRİ kombinasyonu (% 22,7) ve 37 hastaya ise (%21,5) kapesitabinli rejimler (XELOX) uygulanmıştır.



*Şekil 9: Tedavi şekillerinin dağılımı*

Birinci basamak tedavisinde oksaliplatin bazlı tedavi (FOLFOX) alan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı  $49,79 \pm 9,49$ ; 5 yıllık genel sağkalım  $49,79 \pm 9,49$ 'dur, bu grupta 44 olgu bulunmakta bunlardan 27 hastanın (% 61,4) yaşadığı, 17 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $55,13 \pm 7,22$  ay olduğu anlaşıldı.

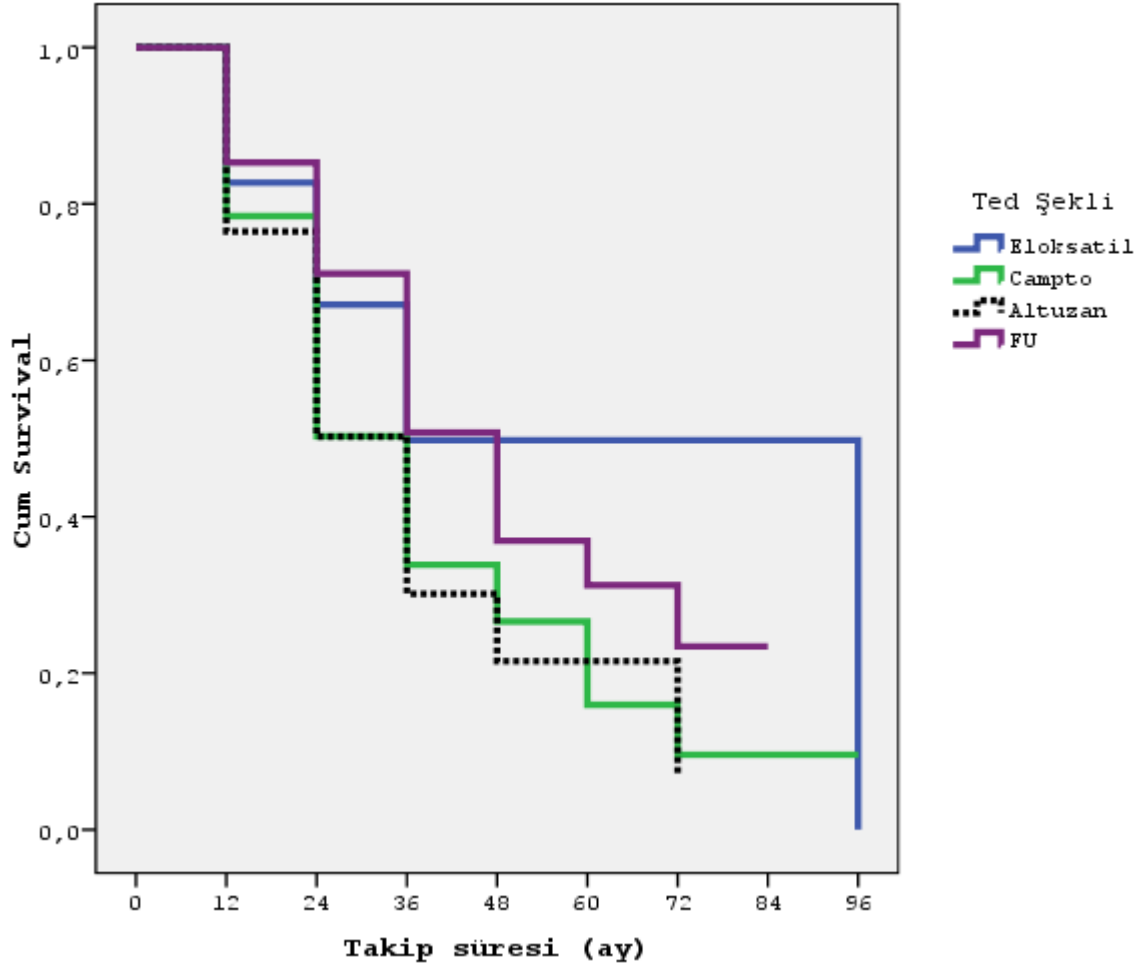
İrinotekanlı tedavi (IFL) alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı  $33,85 \pm 6,73$ ; 5 yıllık sağkalım oranı ise  $9,57 \pm 6,16$  olarak saptanmıştır. Bu grupta 52 olgu bulunmakta, bunlardan 12 hastanın (%23,1) yaşadığı, 40 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $32,53 \pm 3,90$  ay olduğu anlaşıldı.

Bevacizumab ve FOLFİRİ kombinasyonunu alan 39 olguda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı  $30,15 \pm 10,7$ ; 5 yıllık sağkalım oranı ise  $7,17 \pm 9,0$  olarak saptanmıştır. Bu grupta 39 olgu bulunmakta, bunlardan 20 hastanın (%51,3) yaşadığı, 19 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $27,30 \pm 4,39$  ay olduğu anlaşıldı.

Kapesitabin içeren tedavi (XELOX) alan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı  $50,7 \pm 9,66$ ; 5 yıllık sağkalım oranı ise  $23,43 \pm 9,98$  olarak saptanmıştır. Bu grupta 37 olgu bulunmakta, bunlardan 18 hastanın (%48,6) yaşadığı, 19 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $40,76 \pm 4,86$  ay olduğu anlaşıldı.



Tedavi şekline göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 6,668; p: 0,083; p>0,05). Bevacizumab ve irinotekan tedavisi alanlardaki sağkalım sürelerinin kısalığı dikkat çekicidir.



Şekil 10: Tedavi şekillerine göre genel sağkalım eğrisi

**Tablo 3: Nüks görülen 74 olgu tekrar değerlendirildiğinde;**

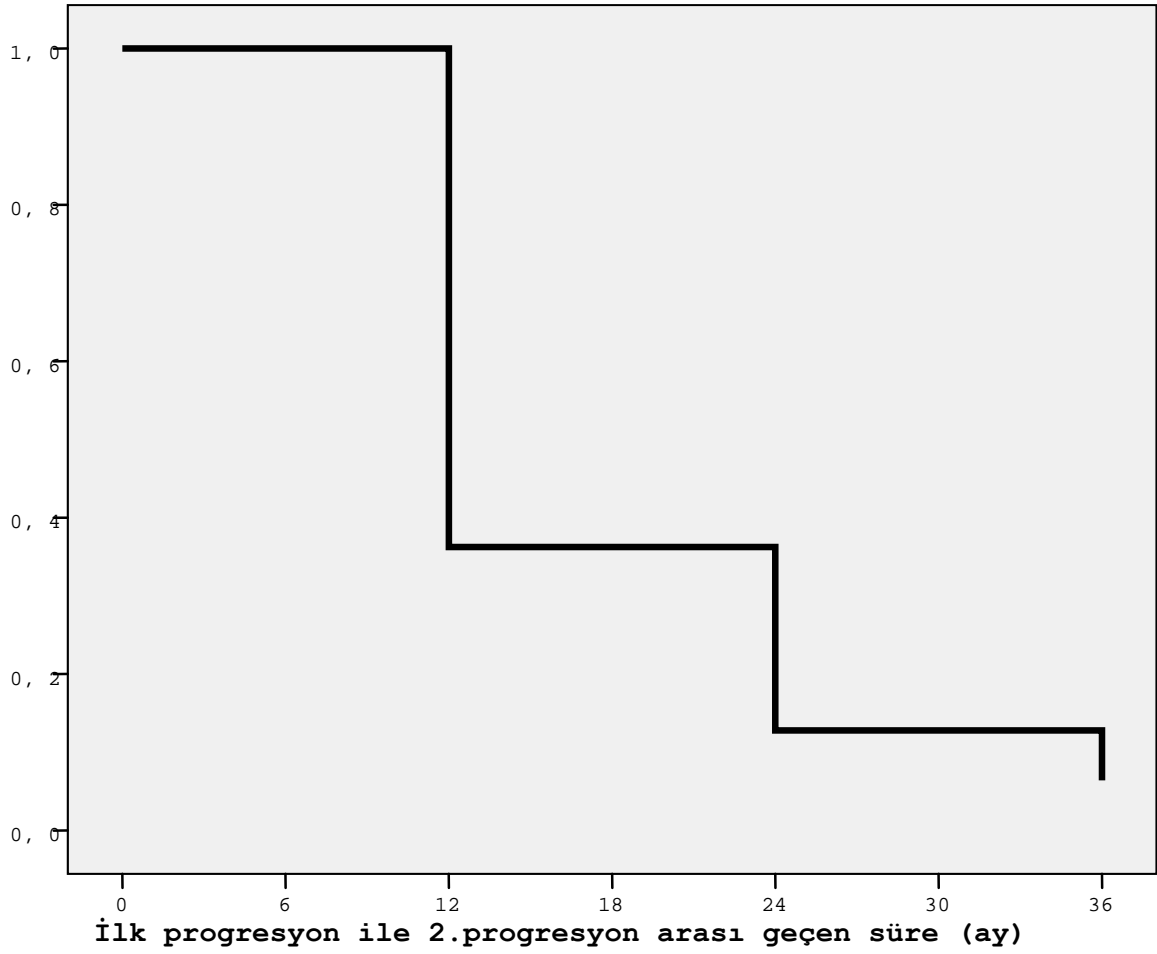
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kemoterapi Tipi (n=72)</b>	<b>FOLFOX</b>	20	27,8
	<b>IFL</b>	8	11,1
	<b>Bevacizumab+FOLFİRİ</b>	20	27,8
	<b>XELOX</b>	24	33,3
<b>Nüks yeri (n=24)</b>	<b>Karaciğer</b>	14	58,3
	<b>Akciğer</b>	5	20,8
	<b>Diğer</b>	5	20,8
<b>Sağkalım</b>	<b>Ex</b>	18	24,0
	<b>Yaşayan</b>	56	76,0

Nüks görülen 74 hastanın 72'sine ikinci basamak tedavi verilmiştir. Bu hastalara verilen tedaviler irdelendiğinde 20'si (%27,8) FOLFOX, 8 hasta IFL (%11,1); 20'si bevacizumab FOLFİRİ kombinasyonu (% 27,8) ve 24'ü (% 33,3) XELOX tedavisi almıştır.

### **Nüks İle İlgili Değerlendirmeler**

İncelenen 75 hasta 40 gün ile 31 ay arası takip edilmiştir. İlk progresyon görülme tarihi ile ikinci progresyon tarihi arasında kalan sürenin medyanı 8,2 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık genel sağkalım oranı %12,78±4,66; iki yıllık genel sağkalım oranı ise % 6,39±5,08 olduğu görülmektedir. 18 hastanın (%24,3) yaşadığı, 56 ex gözlendiği, ortalama progresyon süresi 11,52±1,01 ay olduğu anlaşıldı.

## Cum Survival



*Şekil 11: Nüks görülen olguların ilk progresyondan ikinci progresyona kadar geçen sürelerinin genel sağkalım eğrisi*

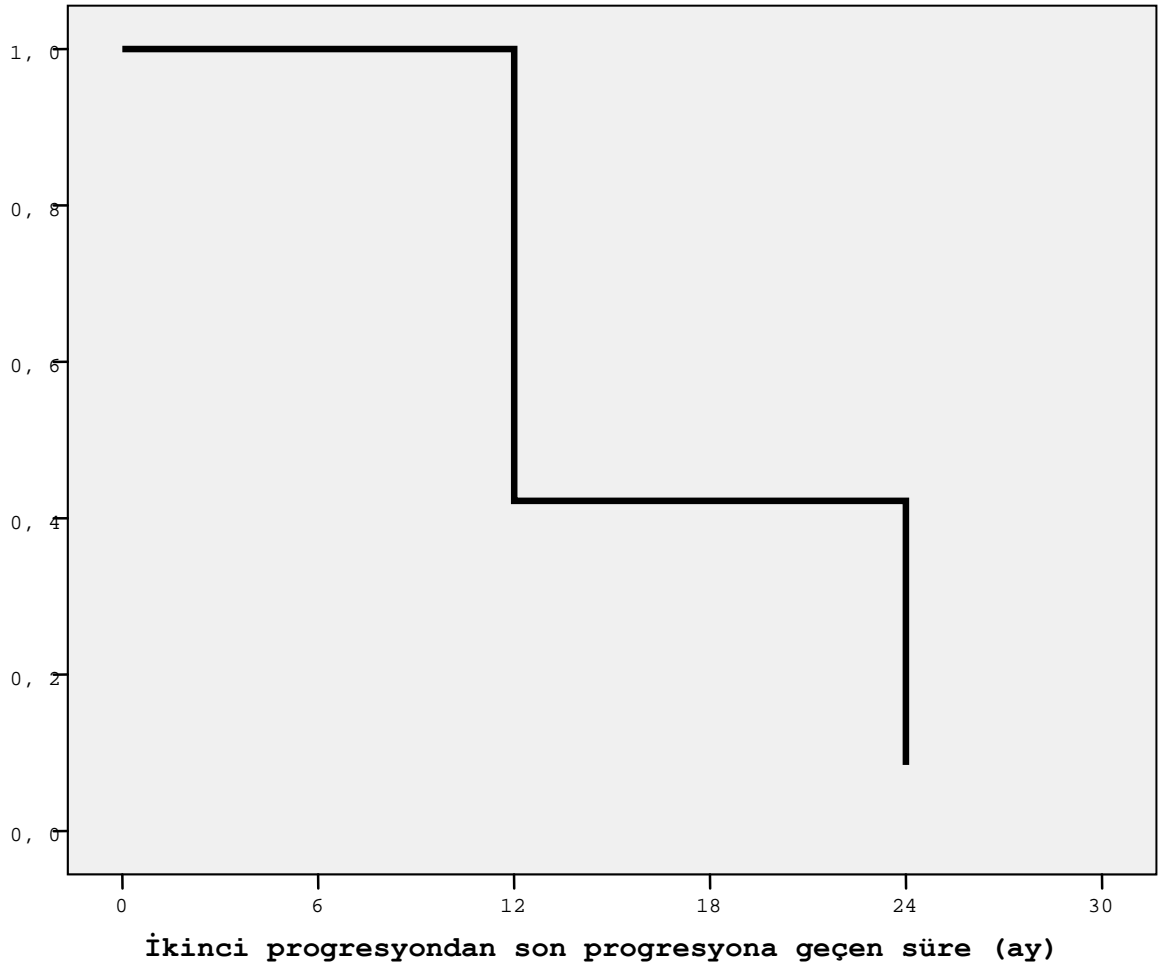
*Tablo 4: Progresyon görülen 24 olgu tekrar değerlendirildiğinde; (Mavi boyalı alan)*

	n	%	
<b>Kemoterapi Tipi (n=24)</b>	<b>FOLFOX</b>	8	33,3
	<b>IFL</b>	3	12,5
	<b>Bevacizumab+FOLFİRİ</b>	11	45,8
	<b>XELOX</b>	2	8,3
<b>Sağkalım</b>	<b>Ex</b>	5	20,8
	<b>Yaşayan</b>	19	79,2

Progresyon görülen 24 hastaya üçüncü basamak tedavi verilmiştir. 8 hasta (%33,3) FOLFOX rejimi, 3'ü (%12,5) IFL; 11'i (% 45,8) Bevacizumab FOLFİRİ kombinasyonu; 2 hasta (% 8,3) XELOX tedavisi almıştır.

### Üçüncü Basamak İle İlgili Değerlendirmeler

İncelenen 24 hasta 25 gün ile 25 ay arası takip edilmiştir. Bir yıllık genel sağkalım oranı  $8,44 \pm 6,5$  olduğu görülmektedir. 5 hastanın (%20,8) yaşadığı, 19 ex gözleendiği, ortalama progresyon süresi  $11,66 \pm 1,43$  ay olduğu anlaşıldı.



**Şekil 12: Nüks görülen olguların ikinci progresyondan üçüncü progresyona kadar geçen sürelerinin genel sağkalım eğrisi**

Takip ettiğimiz 172 hastanın 126'sı (%73,3) kaybedilmiştir. Diğer 46 hastamızın takibi ve tedavileri ise sürmektedir.

## TARTIŞMA

Kolorektal kanser Batı toplumlarında karşılaşılan en sık üçüncü kanser tipi olup, kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır.<sup>34</sup> 2000 yılında İngiltere’de 35300, dünyada 945000 yeni KRK vakası tespit edilmiştir.<sup>35</sup> Bilim Dalımızca izlenen tüm kanser vakaları arasında da akciğer ve meme kanserinin ardından üçüncü sırayı Kolorektal kanser almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde yaşam boyu KRK gelişme riski %6’ya yakın olarak saptanmıştır. Bu oran erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır. (%5.88 vs %5.49)<sup>5</sup>

KRK en sık hayatın altıncı dekatında görülmekle birlikte her yaşta saptanabilmektedir. Her ne kadar tezimizde sadece metastatik KRK’li hastaları incelemekteysek de bizim hastalarımızın da tanı anında medyan yaşı 56,38±12,55 idi. (Erkek: 58,88±11,08, Kadın: 53,44±13,57) Hastalarımızın kadın erkek oranı (K/E) ise 1,18 (93/79) idi. Literatürde 40 yaşına kadar kadın erkek oranı eşit olarak görülmekte iken, ileri yaşlarda hafif bir erkek üstünlüğü mevcuttur. Bizim serimizde ise 40 yaş ve altı 17 hastada kadın erkek oranı 3,25 (13/4) iken, 40 yaşın üzerindeki 155 hastada bu oran 0,74’e inmiştir(66/89).

Yıllardır Batı toplumlarında KRK lokalizasyonuna bakıldığında sol kolon ve rektum üstünlüğü mevcutken, son yıllarda sağ kolona doğru bir kayış görülmektedir. Bu sağ kolona kayış daha çok sağ kolon kanserinin tanısının erken konulabilmesi sayesinde olmuş sayılabilir. Bizim materyalimizde lokalizasyonlara bakıldığında sigmoid kolon 36 (%20,9); sağ kolon 27 (%15,7); çekum 7 (%4,1) rektum 57 (% 33,1); sol kolon 24 (% 13,9); rektosigmoid kolon 18 (%10,5) ve transvers kolon 3 (% 1,7) oranında tutulmuştur. Sağ ve sol kolon tutulumları karşılaştırıldığında sol kolon tümörleri (rektum dışında) 78 (%45,3), sağ kolon tümörleri ise 34 (%19,8) oranında saptanmıştır. 2,29’luk bu oran ile bizde halen metastatik KRK’li hastalarda sol kolon tutulumunun daha fazla olduğu söylenebilir.

KRK birçok bölgeye yayılabilmekte ve bir ya da daha çok organı tutabilmektedir. En sık metastaz gelişen organlar karaciğer ve akciğerdir. KRK’li 1500 hastanın otopsi materyalleri üzerinden yapılan çalışmada vakaların yüzde 44’ünde karaciğer, yüzde 21’inde akciğer metastazı saptandı.<sup>36</sup> Diğer metastaz gelişen organlar adrenal bezler (%7), kemik iliği (%6), dalak (%3,4), plevra (%2,8) ve beyindi(%2.5). Materyalimizde ise metastatik KRK’li hastalarımızın 108’inde (%62.79) karaciğer, 31’inde (%18.02) akciğer metastazı mevcuttu. 21 hastamızda (%12,2) periton tutulumu mevcuttu. Over metastazı olan hasta sayısı ise 5 (%2.91) idi. Tezimizde takip edilen hastaların hiçbirinde ilk metastaz geliştiğinde beyin tutulumu saptanmamıştı.

Karaciğer metastazı olan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %40,93±5,67; 5 yıllık genel sağkalım %14,82±6,16'dır, bu grupta 107 olgu bulunmakta bunlardan 48 hastanın (%44,9) yaşadığı, 59 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,40±3,66 ay olduğu saptandı. Akciğer metastazı olan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %51,63±10,24; 5 yıllık sağkalım oranı ise %36,14±10,3 olarak saptanmıştır. Bu grupta 31 olgu bulunmakta, bunlardan 15 hastanın (%48,4) yaşadığı, 16 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,71±5,25 ay olduğu görüldü.

Diğer organ metastazı bulunan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %29,70±9,31; 5 yıllık sağkalım oranı ise %23,76±9,15 olarak saptanmıştır. Bu grupta 34 olgu bulunmakta, bunlardan 14 hastanın (%41,2) yaşadığı, 20 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 33,03±4,91ay olduğu anlaşıldı. İncelenen hastaların metastaz lokalizasyonlarına göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 0,974; p: 0,614; p>0,05). Literatürde de metastaz lokalizasyonu ile sağkalım arasında herhangi bir bağlantı gösterilmemiştir. Materyalimizdeki sonuçlar da mevcut literatür ile uyuşmaktadır.

Literatürde KRK'li hastaların %15-30'unda tanı anında karaciğer metastazının mevcut olabildiği, yine benzer oranda bir hasta grubunda da tanı sonrası ilk 2-5 yıl içinde karaciğerde metastaz geliştiği belirtilmiştir. Diğer solid tümörlerin aksine KRK'in karaciğer metastazlarının cerrahi olarak çıkarılmasının sağkalıma katkısı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. (Tablo 2)<sup>37</sup>

Sadece karaciğer metastazı olan KRK'li hastalarda metastazektomi sonrası 5 yıllık iyileşme oranı değişik çalışmalarda %40 ve üstü olarak bulunmuştur.<sup>38-39</sup> Cerrahi tekniklerde gelişme ve kemoterapiye cevap oranlarında yükselme daha fazla hastanın cerrahi rezeksiyon için aday olabilmesini sağlamıştır. Artık karaciğer metastazı olan hastaların %20'sinin tedavi amaçlı olarak cerrahi rezeksiyona girebileceği düşünülmektedir.<sup>40</sup> Karaciğer metastazlarının operasyon için uygunluğu metastazın lokalizasyonu ile yakından ilişkilidir. Çünkü operasyon sonrası hayatı idame ettirecek miktarda sağlam karaciğer dokusunun (en az %30) kalması gerekmektedir. Ayrıca metastaz majör damar yapılarını tutmamalı ve karaciğer dışı tutulum olmamalıdır. Karaciğer metastazektomisi sonrası sağkalımı azaltan risk faktörleri cerrahi sınırın 1cm'in altında olması ve birden fazla metastatik odak olması gösterilmiştir.<sup>41</sup>

İzole akciğer metastazlarında da cerrahi girişimi kaldırabilecek yapıda olan hastalar metastazektomi ile tedavi edilmektedir. Bu hastalarda cerrahi mortalite %1, 5 yıllık sağkalım da yaklaşık olarak %27 bulunmuştur.<sup>42</sup> McAfee ve arkadaşlarının serisinde metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları tek akciğer metastazı olan hastalarda %36,9, iki adet metastazı olanlarda %19,3 ve ikiden fazla metastazı olanlarda %7,7 bulunmuştur.<sup>43</sup>

Labow ve arkadaşlarının yaptığı 12 hastalık bir çalışmada daha önce akciğer metastazektomisi geçirmemiş ve son 3–9 ay içerisinde karaciğer metastazektomisi geçirmiş hastalara pulmoner rezeksiyon uygulanmış ve akciğer metastazektomisi yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında 3 yıllık sağkalımların metastazektomi geçirenler lehine %60'a karşılık %31 olduğu bulunmuştur.<sup>44</sup> Her ne kadar hasta sayısı az da olsa bu çalışma sonrası karaciğer metastazektomisi geçiren hastalara pulmoner rezeksiyon uygulanabilmesine yol açılmıştır. İlginç bir sonuç olarak retrospektif olan veriler incelendiğinde cerrahi öncesi serum CEA seviyelerinde yükselmenin pulmoner metastazektomi sonrası sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>42, 43</sup>

Metastazektomi öncesi ya da sonrası kemoterapi uygulanmasının yararı tam olarak netleşmemiştir. Neoadjuvant kemoterapi tümörleri küçülterek ameliyat edilebilir hale getirmekte ve mikrometastatik hastalığın kontrolünü sağlamaktadır.<sup>39</sup> Daha önce cerrahi olarak uygun olmayan tümörlerin %15-20'sinin neoadjuvant kemoterapi sonrası başarılı bir metastazektomi geçirdiklerini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur.<sup>44-6</sup> Kemoterapi sonrası radyolojik olarak tam cevap gözlenen hastalarda bile metastazektomi yapılmazsa nüks kesin gelişmektedir. Bu nedenle günümüzde 2–3 ay neoadjuvant kemoterapi verilmesini takiben radyolojik olarak yanıtın değerlendirilmesi ve uygun hastalarda cerrahi müdahale kural olarak kabul edilmektedir.

Literatüre göre; karaciğer ve akciğer metastazı olan KRK'li hastalarda anatomik açıdan ve hastalığın yaygınlığı açısından tam rezeksiyon ve yeterli karaciğer ya da akciğer işlevinin devam ettirilebilmesi durumunda gerçekleştirilmelidir. R0 dışı bir rezeksiyon önerilmemektedir. Karaciğer veya akciğer dışında hastalık bulunan ve bu lezyonları rezektable olmayan hastalara ise metastazektomi önerilmemelidir. Rezektable olmayan hastalarda neoadjuvant tedaviden sonra rezeksiyon için yeniden değerlendirilme yapılması düşünülmelidir. Ancak başlangıçtaki bütün hastalık bölgelerinin rezektable hale gelmiş olması şarttır.

KRK'in karaciğer metastazlarında en seçkin tedavi hepatik rezeksiyondur. Tek lezyonların prognozu multiple karaciğer metastazlarından daha iyidir. Klinik çalışma koşulları dışında intra-arteryel embolizasyon rutin şekilde kullanılmamalıdır. Şifa için primer tümörün rezeksiyonunun yapılmış olması tercih edilmelidir. Seçilmiş hastalarda yeniden rezeksiyon yapılabilir. Daha önceden bir organ için metastazektomi geçiren hasta daha sonra başka bir organ için bir engel olmaması şartıyla tekrar cerrahi rezeksiyon geçirebilir.

Tezimizde mevcut 172 hastanın sadece 16'sına (%9.30) metastazektomi uygulanmıştır. Bu 16 hastanın 13'ünde (%81.25) karaciğer, 2'sinde (%1.25) over ve sadece 1'inde (%0.62) akciğer metastazektomisi gerçekleştirilebilmiştir. 16 hastanın hiçbiri neoadjuvant amaçlı kemoterapi almamıştı. Metastazektomi yapılan hastalar ile yapılmayanlar karşılaştırıldığında; metastazektomi uygulanan olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %52,77±14,35; 4 yıllık genel sağkalım %37,69±16,35'dir. Bu grupta 16 olgu bulunmakta bunlardan 8 hastanın (%50,0) yaşadığı, 8 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,83±6,02 ay olduğu görülmüştür.

Metastazektomi uygulanmayan olgularda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %39,29±4,63; 5 yıllık sağkalım oranı ise %18,62±5,22 olarak saptanmıştır. Bu grupta 156 olgu bulunmakta, bunlardan 69 hastanın (%44,2) yaşadığı, 87 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 37,79±3,09 ay olduğu saptanmıştır. Metastazektomi uygulanan ve uygulanmayan hastaların genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir (Log rank: 0,984; p: 0,321; p>0,05). Her ne kadar metastazektomi sonrası yaşayan hasta sayısı fazla ve oranı yüksek ise de bu sonuç istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermemiştir. Aaz sayıda bir hasta grubuna metastazektomi uygulanmış olmasından dolayı bu sonucun ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Kemoterapi yıllardır metastatik KRK tedavisinin temel taşı olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık kırk yıldır tedavide kullanılan esas ilaç bir fluoroprimidin olan 5-fluorouracil'dir. (5-FU) Metastatik hastalığı olanların tedavisinde son yıllarda belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Artık 2 yıllık sağkalım oranları artmakta ve hastaların medyan sağkalım süreleri 21–24 ay olarak belirtilmektedir.<sup>45</sup> Son on yıl içinde metastatik KRK tedavisinde kullanılmak üzere üretilen üç yeni anti kanser ilaç Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Bölümüne (FDA) onay almıştır. Bu bileşikler; bir topoizomera I inhibitörü olan irinotekan, üçüncü jenerasyon platin analogu olan oksaliptatin ve oral fluoroprimidin kapesitabindir. 2004 yılından itibaren de üç biyolojik ajan FDA tarafından onay almıştır: Epidermal büyüme



faktör reseptör antikorları cetuximab ve panitumumab ile damarsal endotelial büyüme faktör antikorları bevacizumab.<sup>45</sup>

Metastatik KKK'li hastaların tedavisinde kullanılacak seçeneklerin artması ile birlikte medikal onkologların karşılıklarına günlük uygulamada ilave sorunlar belirlemiştir. Bunlar: 1) Uygun sitotoksik kemoterapi rejiminin seçimi, 2) kombine tedavilerde oral ya da parenteral 5-FU seçimi, 3) sürekli ya da aralıklı kemoterapinin seçimi ve 4) biyolojik ajanların sitotoksik tedaviye entegrasyonunun seçimi olarak özetlenebilir.

5-FU yirminci yüzyılın ikinci yarısında metastatik KKK'in tedavisinde kullanılan temel ilaçtır. Hücre siklusu sırasında nükleik asit metabolizmasını etkiyerek bir antimetabolit gibi etki gösterirler. Hücre içerisinde 5-FU fluorodeoksiüridin monofosfata (FdUMP) metabolize olarak timidilat sentaz enzimini inhibe eden bir kompleks oluşturur. Bu kompleks de timidilat oluşumunu dolayısıyla DNA yapımını azaltır.<sup>34</sup> Lökovorin ya da folinik asit FdUMP/timidilat sentaz kompleksini stabilize ederek 5-FU'in etkisini arttıran bir modülatör olarak kullanılmaktadır.<sup>46</sup> 19 randomize çalışmanın derlendiği 3300 hastalık bir meta analizde 5-FU ile birlikte lökovorin kullanan metastatik KKK'li hastalarda tam sağkalımda ufak ama anlamlı bir fark saptanmıştır.<sup>21</sup> 5-FU ve lökovorin kullanan metastatik KKK'li hastaların %20'sinde tümör boyutunda %50 ya da fazlası bir azalma saptanmış ve hastaların medyan sağkalım süreleri 6 aydan 12 aya yükselmiştir.<sup>21</sup>

5-FU'in oral biyoyararlanımı zayıftır. Bu da değişik intravenöz kullanım şemalarının geliştirilmesine neden olmuştur. İngiltere ve Avrupa'da LV5FU2 deGramont ve modifiye deGramont rejimleri tercih edilse de, ABD'de Mayo rejimi tercih edilmektedir. (Tablo III) 1998 yılında yapılan bir meta analiz infüzyonel 5-FU tedavisinin bolus rejimlerle karşılaştırıldığında yararlanımda artış sağladığı ve toksisiteelerde de azalma görüldüğü belirtilmiştir.<sup>47</sup> Tümör cevap oranı infüzyonel tedavi alan hastalarda bolus alanlara göre anlamlı olarak fazla idi (%22 vs %14, p=0,0002) ve genel sağkalımda az da olsa bir yararlanım gösterilmişti. (HR 0.88, p=0.04)

5-FU'in uygulanım şekline göre farklı yan etkiler görülmektedir. Bolus uygulama sonrası en sık görülen yan etkiler nötropeni ve stomatitittir.<sup>3</sup> Daha az sıklıkla görülen yan etkiler ise bulantı ve kusma, saç dökülmesi, diyare, fotosensitivite, serebellar ataksi ve kardiyotoksisitedir. İnfüzyonel uygulama sonrası hematolojik ve gastrointestinal yan etkiler sıklıkla görülmez. Ancak bu hastalarda daha sıklıkla avuç içi ve ayak tabanında eritemli döküntülerle karakterize el-ayak sendromu görülebilir.

Materyalimizde 2000 yılı öncesinde infüzyonel 5-FU tedavisi alan metastatik KRK'li hasta sayısı çok az olup bu nedenle bolus ve infüzyonel tedaviler arasında cevap oranı ve sağkalıma etki farkı incelenememiştir.

Fluoroprimidinlerin oral uygulanımı ile ilgili ilk çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştı. Metastatik KRK'li hastalarda oral kullanım ile parenteral uygulamanın karşılaştırıldığı randomize çalışmada tümör cevap oranı açısından intravenöz uygulamanın daha yararlı olduğu gösterilmişti.<sup>48</sup> Cevaplar arasındaki bu fark fluorourasilin majör katabolik enzimi olan dihidropirimidin dehidrogenaz enziminin farklı mukozal konsantrasyonu nedeniyle ilacın barsaktan emilimindeki bozukluktan olduğu düşünülmekteydi. Bu sorunu aşmak üzere iki farklı strateji planlandı; dihidropirimidin dehidrogenaz enziminin yıkılmayan fluorourasil ön ilacının uygulanması veya oral fluorourasil ile birlikte dihidropirimidin dehidrogenaz inhibitörünün verilmesi.

Kapesitabin 5-FU'in prekürsörü olan bir ilaçtır. Oral olarak uygulandığında sürekli infüzyonel 5-FU'ya benzer etki gösterir.<sup>34</sup> Kapesitabin 5-FU'e üç basamaklı enzimatik bir yol ile metabolize olur. Bu yolun son aşaması timidin fosforilaz enziminin katalizlenir. Bu enzim özellikle tümör hücrelerinde yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Bu da tümör hücreleri içinde 5-FU konsantrasyonunda artışa neden olur. Böylece aktif ilaca sistemik maruz kalma azalır ve potansiyel olarak etkinliği ve güvenliği artar.

İlerlemiş KRK'li hastalarda yapılan faz II bir çalışmada kapesitabinle cevap oranının %25 olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup> İlaç iyi tolere edilebilmişti. Başlıca gözlemlenen yan etkiler diyare, bulantı ve el-ayak sendromu idi. Kemik iliğinin baskılanması nadirdi. İlginç olarak ABD'nde Kapesitabin kullanan hastalarda dünyanın geri kalanındakilere göre daha fazla yan etki görülmüştür.<sup>50</sup>

Daha önce herhangi bir tedavi almamış toplam 1207 metastatik KRK'li hastayı içeren iki randomize çalışmanın birleşik sonuçları Van Cutsem ve arkadaşlarınca yayınlanmıştır.<sup>16</sup> Kapesitabin tedavisi bolus tedaviye göre cevap oranında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir. (%26'ya karşı %17 p<0,0002) Her iki grupta da hastalısız sağkalım ve genel sağkalım benzer sonuçlar göstermekteydi. Önemli olarak Kapesitabin bolus tedaviye göre daha güvenli bir profil göstermekte ve klasik yan etkiler (diyare, stomatit, bulantı ve saç dökülmesi) daha az görülmekte idi. Kapesitabin kolunda bolus koluna göre anlamlı olarak fazla görünen yan etki el-ayak sendromu idi (%53,5'e karşı %6,2) Günümüzde kapesitabin ile tek ajan olarak infüzyonel 5-FU tedavisini karşılaştıran herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Tegafur/urasil (UFT) fluorourasilin barsaktan düzensiz emilimini önlemek amacı ile oral fluoroprimidinin (tegafur) bir dihidropirimidin dehidrogenaz inhibitörü ile birlikte verilmesini sağlayan bir ilaçtır.<sup>3</sup> UFT ile bolus MAYO rejimini karşılaştıran iki randomize faz III çalışma sonucunda UFT ile MAYO'nun cevap oranı ve sağkalımlarda benzerlik gösterdiği, ancak UFT'nin daha az toksik olduğu gösterilmiştir.<sup>18,51</sup>

Metastatik KRK tedavisinde UFT'nin irinotekan ve oksaliptatin ile kombine edildiği çalışmalar da mevcut olup, umut veren sonuçlar elde edilmiştir.<sup>34</sup> Her ne kadar Kapesitabin ve UFT'nin benzer etkinliği ve bolus 5-FU tedavisine göre üstünlükleri gösterilmişse de, bu iki ilacı birbirleriyle karşılaştıracak bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle uygulanacak oral tedavinin seçimine hastaya göre karar verilmektedir. Örneğin böbrek yetersizliği olan hastalarda Kapesitabin dozunun ayarlanması gerektiği için UFT farklı bir tercih olabilir.

Tezimizde metastatik KRK tedavisinde takip ettiğimiz 172 hastadan 37'sine (%21,51) birinci basamakta kapesitabin tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalar genellikle kapesitabin ile birlikte oksaliptatin tedavisi de almışlardı. Yine de oral fluoropirimidinlerin etkinliklerinin değerlendirilebilmesi için bu ilacı kullanan hastalar ayrı bir grup olarak ayrılmışlardır. Bu hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranı %50,7±9,66; 5 yıllık sağkalım oranı ise %23,43±9,98 olarak saptanmıştır. Bu 37 hastanın 18'inin (%48,6) yaşadığı, 19 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 40,76±4,86 ay olduğu görülmüştür.

1980'lerde bulunan irinotekan, karboksilesteraz enziminin SN-38'e dönüştürülen doğal alkaloid kamptotekinin yarı sentetik ürünüdür.<sup>52</sup> İrinotekan DNA heliks yapısını düzenleyen topoizomerez-I enzimini inaktive eder. Enzimin inaktivasyonu ile DNA replikasyonu sırasında DNA'nın açılma ve tekrar birleşmesi engellenir, bu da hücreyi programlanmış hücre ölümüne götürür.

Yapılan faz II çalışmalarda irinotekanın metastatik KRK'li hastalarda hem ilk seçenek olarak, hem de 5-FU tedavisi sonrası uygulandığında %25'e kadar cevap oranı gösterdiği belirtilmiştir.<sup>53,54</sup> İrinotekanın sık görülen yan etkileri kemik iliği baskılanması ve diyaredir. Daha az sıklıkla bulantı, kusma, saç dökülmesi ve kolinerjik sendrom (terleme, erken diyare ve irinotekan tarafından kolinesteraz enziminin inhibisyonuna bağlı olarak görülen kramp tarzı karın ağrıları) da görülebilmektedir.<sup>34</sup>

Yapılan iki faz II çalışmada 5-FU'e dirençli metastatik KRK'li hastalarda tek ajan irinotekan kullanımı destek tedavisi ve salvage 5-FU tedavisine göre daha uzun sağkalım sağlamıştır.<sup>55,56</sup> Bu verilerin ışığında 1998 yılında irinotekan metastatik KRK'in ikinci basamak tedavisinde FDA'den onay almıştır.

Üç büyük faz III çalışma metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide irinotekanın 5-FU ile kombinasyonunu araştırmıştır. Saltz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 683 hastayı irinotekan ve 5-FU/lökovorin kombinasyonu (IFL) ya da bolus 5-FU (Mayo) tedavilerine randomize etmişlerdi.<sup>25</sup> İrinotekanlı kombinasyon koluna düşen hastaların belirgin olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım süreleri (medyan 7,0 vs 4,3 ay, p=0.004), daha yüksek cevap oranları (%39vs %21, p<0.001) ve daha uzun genel sağkalım süreleri (medyan 14,8 vs 12,6, ay p=0.04) vardı. IFL kolunda daha fazla grade III diyare gözlemlenmişti.

387 hastalık ikinci çalışmada haftalık ya da iki haftada bir infüzyonel tedavisi alan hastaların bir kısmına irinotekan eklenmiş, diğerlerine eklenmemiştir.<sup>19</sup> İrinotekan alan hastalarda cevap oranı (%49'a karşı %31, p<0.001), progresyona kadar geçen süre (medyan 6,7'ye karşı 4,4 ay, p<0,0001) ve genel sağkalım (medyan 17,4'e karşı 14,1 ay, p=0.031) anlamlı olarak diğer gruptan iyi sonuçlar vermişti. Kombinasyon kolunda monoterapi koluna göre daha fazla diyare ve kemik iliği baskılanması gözlemlenmiştir.

Yakın zamanda haftalık yüksek doz infüzyonel 5-FU tedavisine irinotekanın eklenmesi yapılan bir faz III çalışmada da daha yüksek cevap oranları (%62,2'ye karşı %34,4, p<0,0001), daha uzun medyan progresyonsuz sağkalım (8,5'e karşı 6,4 ay, p<0,0001) ve genel sağkalımda uzama (medyan 20,1'e karşı 16,9 ay, p=0,2779) gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Baştaki iki faz III çalışmanın sonuçları baz alınarak FDA tarafından metastatik KRK'li hastaların birinci basamak tedavilerinde irinotekan ile 5-FU/lökovorin kombinasyonunun kullanımına onay çıkmıştır.

Bu çalışmalar göstermiştir ki bolus (IFL) ya da infüzyonel 5-FU (FOLFİRİ)tedavisi ile irinotekan kullanımının metastatik KRK'li hastaların tedavisinde anlamlı bir yararı mevcuttur. Çok yakın zamanda IFL alan hastalarla FOLFİRİ kullanan hastaları ve irinotekan Kapesitabin kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır.<sup>58</sup> Çalışmanın sonuçlarına göre FOLFİRİ tedavisini alan hastalar diğer gruplara göre daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalım sonuçları elde etmektedir. Bu sonuçlar da infüzyonel tedavinin diğer tedavilere üstünlüğünü desteklemektedir.

Tezimizde izlediğimiz metastatik KRK'li hastaların birinci basamak tedavilerinde irinotekan bazlı kemoterapi 91 (%52,90) hastada kullanılmıştır. Ancak bu hastaların bazılarında irinotekan ile bevacizumabın kombine kullanılması ve bevacizumabın etkinliğinin değerlendirilmesi için bu hastalar bevacizumab alan grup ve almayan grup olarak ayrılmışlardır. Tedavisinde bevacizumab kullanılmayan, irinotekanlı kemoterapi kolunda (IFL, FOLFİRİ) 52 (%30,23) hasta mevcuttur. Bu olgularda 2 yıllık genel sağkalım oranı %33,85±6,73; 5 yıllık sağkalım oranı ise %9,57±6,16 olarak saptanmıştır. Bu gruptaki

hastalardan 12'sinin (%23,1) yaşadığı, 40 ölüm gözleendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $32,53 \pm 3,90$  ay olduğu görülmüştür.

Oksaliplatin DNA sentezini inhibe eden bir platin bileşimidir. Her ne kadar bu ilacın tam mekanizması bilinmese de, ilacın majör etkisi platin ile spesifik baz sırasının birleşmesi ile DNA uzantılarının oluşmasıdır.<sup>34</sup>

Oksaliplatinin metastatik KRK tedavisinde birinci ya da ikinci basamakta monoterapi olarak uygulanması sonrası %24'lük bir cevap oranı sağlamıştır.<sup>59</sup> Yine de çalışmaların büyük çoğunluğu oksaliplatinin 5-FU bazlı tedavilerle kombinasyonunu incelemektedir. 5-FU sonrası progresyon gelişen metastatik KRK'li hastalarda yapılan faz II çalışmada oksaliplatin ve 5-FU'in birlikte kullanılması %13 ve 45'lik cevap oranları ile 5 ve 10 aylık progresyonsuz sağkalım göstermiştir.<sup>60,61</sup>

Faz III bir çalışmada oksaliplatin infüzyonel 5-FU tedavisi ile birlikte (FOLFOX rejimi) metastatik KRK tedavisinde birinci basamakta denenmiştir.<sup>20</sup> Tek başına infüzyonel 5-FU tedavisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinde daha iyi cevap oranları (%50,7'e karşı %22,3,  $p=0,0001$ ) ve anlamlı olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım sağladığı saptanmıştır. (medyan 9'a karşı 6,2 ay,  $p=0,0003$ ) Ancak genel sağkalımda anlamlı bir üstünlük gözlenememiştir.

Doğal olarak oksaliplatin bolus 5-FU rejimleri ile karşılaştırıldığında cevap oranında ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı düzelmeler sağlar. Mayo rejimi ile FUFOX rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada artmış cevap oranları (%48,3'e karşı %22,6,  $p<0,0001$ ) ve düzelmiş progresyonsuz sağkalım (medyan 7,9'a karşı 5,3 ay,  $p<0,0001$ ) gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Tedavide üstünlüğün araştırılması için oksaliplatin içeren rejimle irinotekan içeren rejimleri karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde yeni tanı konulmuş metastatik KRK'li hastalarda birinci basamak tedavide FOLFOX ile IFL karşılaştırılmıştır.<sup>27</sup> Bu çalışma sonucunda FOLFOX tedavisinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda IFL tedavisine üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak infüzyonel 5-FU tedavisinin bolus tedaviye üstünlüğü zaten bilindiği için, çalışmanın sonucuna etkisi olduğunu reddetmek mümkün değildir. Bu nedenle oksaliplatin ve irinotekanın infüzyonel tedavi ile birlikte verilerek karşılaştırıldıkları iki ayrı çalışma yapılmıştır.<sup>3,62</sup> Her iki çalışmada da her iki kolda da tümör cevap oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir.

Oksaliplatin Kapesitabin ile kombine olarak kullanılabilir. (XELOX). Yakın zamanda yapılan faz III çalışmada 2000'den fazla yeni tanı almış metastatik hastalarda tedavide FOLFOX4 ile XELOX karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalımda iki grup arasında herhangi bir fark gösterilememiştir ve beklenmedik herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir.<sup>63</sup>

Birinci basamak tedavide olduğu gibi ikinci basamak tedavide de FOLFOX kullanımının infüzyonel 5-FU ya da sadece tek ajan oksaliplatin kullanımına göre tümör cevap oranı ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı şekilde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Tezimizde birinci basamak tedavide oksaliplatin içeren rejim kullanılan 44 (%25,58) hasta mevcuttur. Bu hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı %49,79±9,49; 5 yıllık genel sağkalım %49,79±9,49'dur, bu gruptaki 27 hastanın (% 61,4) yaşadığı, 17 ölüm gözlemlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin 55,13±7,22 ay olduğu saptandı.

Kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavinin önem kazandığı günümüzde KRK'in bundan etkilenmemesi düşünülemezdi. Kanserli hücrelerin büyüme mekanizmalarının anlaşılması, özellikle de kanserli hücrenin damarlanma mekanizmasının öğrenilmesi kanser tedavisinde potansiyel hedeflerin saptanmasına yol açmıştır.

Bevacizumab damarsal endotelial büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden insan monoklonal antikorudur. Normal dokularda VEGF anjiyogenezde önemli bir rol oynayan potansiyel bir proangiyojenetik faktördür. VEGF başta KRK olmak üzere birçok kanser tipinde tümör invazyonu ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir.<sup>64</sup>

Daha önce tedavi görmemiş metastatik KRK'li hastalarda birinci basamakta IFL tedavisine bevacizumabın eklendiği ve eklenmediği bir faz III çalışma yapılmıştır.<sup>65</sup> Cevap oranı, progresyonsuz sağkalım ve en önemlisi genel sağkalımda (medyan 20,3'e karşı 15,6 ay, p<0.001) bevacizumab kolunda anlamlı bir üstünlük gösterilmiştir. Bu çalışmada saptanan majör yan etki hipertansiyon idi. Alt grup analizinde bevacizumab grubunda ikinci basamak tedavisinde oksaliplatin içeren rejim alan hastalarda genel sağkalımda sadece 5-FU alan hastalara göre anlamlı bir üstünlük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları baz alınarak bevacizumab metastatik KRK birinci basamak tedavisinde FDA'den onay almıştır.

Bevacizumab metastatik KRK'li hastaların ikinci basamak tedavilerinde oksaliplatin ile kombine edilmiş ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalımda (medyan 7,4'e karşı 5,5 ay,  $p=0,0003$ ) ve genel sağkalımda (medyan 12,5'e karşı 10,7 ay,  $p=0,0024$ ) oksaliplatin içeren tedaviye bevacizumab eklenmesinin olumlu etkileri gözlenmiştir.<sup>34</sup> Bu sonuçların ardından bevacizumabın FOLFOX4 tedavisine birinci basamakta eklenmesi ile ilgili çalışmalar yapılmış ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı iyileşme görülmüştür.<sup>3</sup>

Ülkemizde bevacizumabın oksaliplatin içeren rejimlerle kullanımının geri ödemesi olmadığından sadece irinotekan içeren rejimlerle kombinasyonu mümkündür. Bu nedenle tezimizde irinotekan bazlı kemoterapi ile birlikte bevacizumab alan olgularda 2 yıllık genel sağkalım oranı  $30,15 \pm 10,7$ ; 5 yıllık sağkalım oranı ise  $7,17 \pm 9,0$  olarak saptanmıştır. Bu grupta 39 olgu bulunmakta, bunlardan 20 hastanın ( $51,3$ ) yaşadığı, 19 ölüm gözlendiği, ortalama genel sağkalım süresinin  $27,30 \pm 4,39$  ay olduğu anlaşıldı.

Birinci basamak metastatik KRK tedavisinde kullanılan bu dört farklı kombinasyon karşılaştırıldığında ise genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 6,668;  $p: 0,083$ ;  $p > 0,05$ ). Yine de oksaliplatinli rejim alan hastalarda 2 yıl, 5 yıl yaşam oranı ve sağkalım süresinin daha uzun olduğu dikkat çekmektedir.

Metastatik KRK tedavisinin optimal süresi kesin olarak belirtilememiştir. İngiltere kökenli yapılan bir çalışmada floropirimidin tedavisi sonrası tedaviye cevap vermiş veya stabil kalmış hastaların bir grubu progresyona kadar tedaviye devam etmiş, diğerleri ise tedaviye ara verip progresyon gelişince aynı tedaviye başlanmıştır. Hastaların sadece  $37$ 'si verilen ara sonrası kemoterapiye tekrar başlamıştır. Yine de iki grup arasında genel sağkalımda anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak aralıklı kemoterapi alan grupta sürekli tedavi alan gruba göre daha az yan etki görülmüştür ve bu grubun yaşam kalitesi diğer gruba göre daha iyi bulunmuştur.<sup>34</sup>

İster irinotekanla ister oksaliplatinle kombine edilsin, 5-FU bazlı kombine kemoterapilerin sadece 5-FU bazlı terapilere üstün oldukları kesinleşmiştir. Hala tam bilinmeyen ise hangi kombinasyon rejiminin diğerinden daha üstün olduğudur. 2004 yılında yapılan İntergrup N9741 çalışmasında IFL, FOLFOX ve IROX (üç haftalık irinotekan ve oksaliplatin kombinasyonu) tedavileri karşılaştırılmıştır.<sup>27</sup> FOLFOX tedavisinin diğer iki tedaviye göre tümör cevap oranında ve progresyonsuz sağkalımda belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak bu tedavi rejimi diğer rejimlere göre daha fazla yan etki göstermektedir. Bu çalışmada dikkat edilmesi gereken bir diğer faktör de FOLFOX tedavisinde infüzyonel tedavi kullanılırken, IFL'de bolus 5-FU tedavisi kullanılmıştır. Daha önce de bahsettiğimiz

gibi FOLFOX ile FOLFİRİ'nin karşılaştırıldığı çalışmada iki rejimin birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Sonuç olarak hem oksaliptin hem de irinotekan 5-FU ile kombine edildiğinde etkilidirler. İki ilaç arasındaki majör fark yan etki profilleridir. Bu nedenle ilk basamak tedavide seçimi buna göre yapmak daha uygun olacaktır. Bizim protokol seçimi alma kararımızı hastaların bulguları, yan etkiye toleransları ve ilaçların piyasada bulunup bulunmaması belirlemiştir.

Tournigand ve arkadaşları birinci basamak tedavisinde FOLFİRİ alıp progresyon sonrası ikinci basamakta FOLFOX alan hastalarla, birinci basamak tedavisinde FOLFOX alıp progresyon geliştikten sonra FOLFİRİ alan hastaları karşılaştırmıştır.<sup>66</sup> İlk basamak tedavisine cevaplar incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. FOLFİRİ alan hastaların %74'ü ikinci basamak tedavide FOLFOX tedavisi almıştır. Birinci basamakta FOLFOX alan hastalarda ikinci basamakta FOLFİRİ alma oranı %62 olmuştur. İkinci basamak tedavisinde FOLFİRİ alan hastalarda %4 bir cevap oranı medyan progresyonsuz sağkalım süresi 2,5 ay bulunurken, FOLFOX alanlarda cevap oranı %15, medyan progresyonsuz sağkalım ise 4,2 ay bulunmuştur. Beklendiği gibi her iki grupta gelişen yan etki profilleri farklılık göstermekteydi.

2004 yılında Grothey ve arkadaşları yedi faz III çalışmanın sonuçlarını derlediler ve metastatik KRK tedavisinde en önemli noktanın mevcut ilaçların kullanılabilirliği olduğunu ifade ettiler. Hangi basamakta kullanılırsa kullanılsın tüm ilaçların kullanımını tam sağkalımı olumlu etkilemektedir.<sup>28</sup>

Birinci basamak tedavi için birçok seçenek üretilmesi ikinci basamak tedavi seçeneklerinin de artmasına yol açmıştır. İkinci basamak tedavi alan hastalar genellikle birinci basamakta aldıkları tedaviye göre gruplanırlar (monoterapi olarak 5-FU alanlar[Kapesitabin alanlar dâhil], 5-FU ile kombine tedavi alanlar [IFL, FOLFİRİ, FOLFOX]). İkinci basamak tedavi seçilirken birinci basamakta verilen tedavinin etkinliği, yan etki profili, komorbid faktörler, prognostik faktörler ve tümörün rezektabilitesi dikkate alınmalıdır.

Yapılan iki faz III çalışma baz alınarak irinotekan refrakter metastatik KRK'in ikinci basamak tedavisinde standart tedavilerden biri olarak kabul edilmiştir. Cunningham ve arkadaşları birinci basamak tedavisinde 5-FU alan ve tedavi sonrası altı ay içinde progrese olan hastalarda ikinci basamak tedavide irinotekan ile destek tedavisini karşılaştırmışlar.<sup>55</sup> İrinotekan alan hastalar sadece destek tedavi alanlara göre anlamlı olarak daha uzun süre yaşamışlardı. (p=0,0001) Bir yıllık sağkalım irinotekan grubunda %36,2, destek tedavi grubunda %13,8 idi.



İkinci çalışmada 5-FU tedavisi sonrası progresyon gelişen 267 hasta incelenmiştir.<sup>56</sup> 133 hasta irinotekan tedavisi alırken, 134 hasta ise infüzyonel 5-FU monoterapisi almıştır. Bir yıllık sağkalım irinotekan alanlarda %45, infüzyonel 5-FU alanlarda %32 idi. Progresyonsuz sağkalım da irinotekan alan hastalarda daha uzundu (4,2 vs 2,9 ay, p=0.30).

Rougier ve arkadaşları metastatik KRK'in ikinci basamak tedavisinde üç farklı rejimi karşılaştırmışlardır.<sup>67</sup> Çalışmaya alınan tüm hastalar 5-FU tedavisinden sonra altı ay içinde progrese olmuşlardı. Parsiyel cevap oranları sırasıyla FOLFIRI, FOLFOX ve IROX tedavileri için %11,4, %21,2 ve %15,2 idi. Üç grupta da yaklaşık %50 hastada stabil hastalık sağlanmıştı. Tümör cevap oranları %60–70 idi. Medyan sağkalım da üç grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu.

Sonuç olarak polikemoterapi alan hastalarda ikinci basamak tedavi seçiminde ilk basamak tedavisinde kullanılan tedaviden değişik, farklı yan etki profili olan ilaçların tercihi uygundur.

Hedefe yönelik tedavilerin ikinci basamak tedavide kullanımları üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bildiğimiz gibi Hurwitz ve arkadaşları bevacizumabı irinotekan bazlı ilaçlarla kombine ederek metastatik KRK tedavisinin birinci basamağında denemiş ve olumlu sonuçları açıklamışlardır.<sup>65</sup> Artık günümüzde kabul edilen bir diğer nokta da birinci basamak tedavisinde FOLFOX alan uygun hastalarda progresyon sonrası ikinci basamakta bevacizumab içeren tedavilerin uygulanmasıdır.<sup>34</sup>

Tezimizde ikinci basamak tedavi alan metastatik KRK'li 74 hasta mevcuttur. Progrese hastalara verilen tedaviler irdelendiğinde 20'si (%27,8) oksaliptinli, 8 hasta irinotekan bazlı (%11,1); 20'si bevacizumab ve FOLFİRİ içeren tedavi (% 27,8) ve 24'ü (% 33,3) kapesitabin tedavisi (XELOX) almıştır. İncelenen 75 hasta 40 gün ile 31 ay arası takip edilmiştir. İlk progresyon görülme tarihi ile ikinci progresyon tarihi arasında kalan sürenin medyanı 8,2 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık genel sağkalım oranının %12,78±4,66; iki yıllık genel sağkalım oranı ise % 6,39±5,08 olduğu görülmektedir. Takip sonunda 18 hastanın (%24,3) yaşadığı, 56 hastanın kaybedildiği görülmüştür.

Birinci ve ikinci basamak tedavinin bu kadar sıklıkla uygulanması ve hastaların bu tedavilere yanıtları metastatik KRK tedavisinde üçüncü basamak tedavinin de gündeme gelmesini sağlamıştır. Bu konuda da sonuçları günümüze ulaşan değişik çalışmalar mevcuttur. Yine de ikinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişen hastalarda üçüncü basamak tedavilerin etkinliğini gösteren randomize çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle de günümüzde üçüncü basamak kemoterapi metastatik KRK tedavisinde standart hale gelmemiştir.

Mevcut bulgular birinci basamak tedavide infüzyonel floropirimidin tedavisine eşlik eden irinotekan ya da oksaliplatin tedavisinin ardından ikinci basamakta diğer tedavinin verilmesini desteklemektedir. Üçüncü basamak tedavi alması planlanan hastalar mevcut üç ana kemoterapötüğü kullanmış olmalıdırlar.

Gundgaard ve arkadaşlarının yaptığı derlemede<sup>68</sup> 27 basılmış makale ve 22 abstract değerlendirilmiştir. Oksaliplatin ve 5-FU kombinasyonunun üçüncü basamak tedavisinde kullanılmasını inceleyen araştırmaların sonuçları umut vericidir. Rowland ve arkadaşlarının yaptığı İntergrup N9841 çalışmasında üçüncü basamak tedavisinde FOLFOX4 tedavisi kullanılmış ve progresyonsuz sağkalım ve tam sağkalımda düzelme gösterilmiştir. Üçüncü basamakta optimal FOLFOX4 rejimi ile hedefe yönelik tedavilerin birlikte kullanımı ile ilgili veriler henüz yetersizdir.

İrinotekan ile infüzyonel 5-FU tedavisinin üçüncü basamakta kullanımı ile ilgili çalışmalara bakıldığında sonuçlar tatminkâr kabul edilse bile, çalışmaların randomize edilmemesi ve hasta sayısının az olması soru işaretleri oluşturmaktadır.

Kapesitabinin üçüncü basamak tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar gösterdiği için net bir cevap getirememektedir.

Hedefe yönelik tedavilerin üçüncü basamakta kullanımı ile ilgili de az sayıda çalışma mevcuttur. NCICCO. 17 çalışmasında metastatik KRK'li hastalarda üçüncü basamak tedavide cetuximab ile destek tedavisi karşılaştırılmış ve tam sağkalımda cetuximab lehine anlamlı bir üstünlük gösterilmiştir.

Gundgaard ve arkadaşlarının derlemesinde üçüncü basamak tedavilerde aynı rejimlerle farklı sonuçlara rastlanılmıştır. Farklılıklar hasta seçiminden çalışmaya alınan hasta sayısına, önceki basamakta kullandığı tedaviye kadar değişebilmektedir gösterebilir. Bu nedenle de metastatik KRK tedavisinde üçüncü basamak tedavinin yerinin saptanması için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Tezimizde de progresyon gelişen 24 hastaya üçüncü basamak tedavi verilmiştir. 8 hasta (%33,3) oksaliplatin bazlı tedavi, 3'ü (%12,5) irinotekan bazlı tedavi; 11'i (% 45,8) Bevacizumab ve FOLFİRİ tedavisi; 2 hasta (% 8,3) kapesitabin tedavisi almıştır. İncelenen 24 hasta 25 gün ile 25 ay arası takip edilmiştir. Bir yıllık genel sağkalım oranı %8,44±6,5 olduğu görülmektedir. 5 hasta (%20,8) halen yaşamakta, 19 hasta ise kaybedilmiştir. Hastaların ortalama progresyon süresi 11,66±1,43 ay olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak günümüzde artık metastatik KRK tedavisinde kullanılmak üzere elimizde birçok seçenek mevcuttur. Mevcut tedavi seçenekleri ne olursa olsun hastaların sağkalım süreleri dramatik olarak artmıştır.

Öncelikli olarak opere edilebilecek olan hastalarda metastazektomi düşünölmeli, ardından uygun tedavi planlanmalıdır. Metastazektomi şansını bulamayan hastalarda ise mevcut kemoterapi şemalarından biri uygun koşullarda hedefe yönelik ajan kombinasyonu ile kullanılmalıdır. Uygun ilacın seçiminde en önemli faktör hastanın verilecek tedaviyi tolere edebilmesi ve tedaviye bağılı oluşabilecek yan etkiler açısından önceden değeriendirilmiş olmasıdır.

Bu gün artık dördüncü seriye kadar uygulanabilen kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi kombinasyonları metastatik Kolorektal kanserli hastalarda hem yaşam kalitesini hem de yaşam süresini arttıran bir katkı sağlamaktadır. Nitekim tezimizde de performans durumu iyi olan hastalarda ikinci ve üçüncü seri tedavi rejimlerinin verilmesi ile hastaların sağkalımlarındaki istatistiksel açıdan da anlamlı düzeyde artış görölməsi bunu desteklemektedir.

**Tablo I: Kolorektal kanserde TNM evreleme sistemi**

**Primer tümör (T)**

<b>T<sub>x</sub>:</b>	Primer tümör saptanamamış
<b>T<sub>is</sub>:</b>	İn situ karsinom
<b>T<sub>1</sub>:</b>	Tümör submukozayı tutmuş
<b>T<sub>2</sub>:</b>	Tümör muscularis propriayı tutmuş
<b>T<sub>3</sub>:</b>	Tümör muscularis propriayı aşmış subserozaya uzanmış
<b>T<sub>4</sub>:</b>	Tümör direkt olarak diğer organ ya da yapıları tutmuş

**Bölgesel lenf bezi (N)**

<b>N<sub>x</sub>:</b>	Bölgesel lenf bezi tutulumu saptanamamış
<b>N<sub>0</sub>:</b>	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
<b>N<sub>1</sub>:</b>	1–3 lenf bezi tutulumu
<b>N<sub>2</sub>:</b>	≥4 lenf bezi tutulumu

**Uzak metastaz (M)**

<b>M<sub>x</sub>:</b>	Metastazın varlığı ya da yokluğu saptanamaz
<b>M<sub>0</sub>:</b>	Uzak metastaz mevcut değil
<b>M<sub>1</sub>:</b>	Uzak metastaz mevcut

**Tablo II: Evreler ve evrelere göre 5 yıllık sağkalım**

<b>EVRE</b>	<b>TNM</b>	<b>5 YILLIK SAĞKALIM</b>
I	T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	>%90
IIA	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	%80–85
IIB	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	%70–80
IIIA	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	%65–80
IIIB	T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	%50–65
IIIC	T <sub>1-4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	%25–50
IV	T <sub>1-4</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>1</sub>	%5–8

**Tablo II: KRK'in karaciğer metastazlarının çıkarılması ile ilgili geniş serilerin sonuçları**

Yazarlar	Ülke	Yıl	Hasta sayısı	Cerrahi sırası ölüm oranı (%)	5 yıllık sağkalım (%)	Nüks oranı (%)
Rosen et al	ABD	1992	280	4	25	-
Scheele et al	Almanya	1995	434	4.4	39	60
Nordlinger et al	Fransa	1996	1598*	2.3	28	55
Rees et al	İngiltere	1997	107	1	30	69
Bismuth et al	Fransa	1997	243	0.8	39	-
Ohlsson et al	İsve.	1998	111	3.6	25	76
Fong et al	ABD	1999	1001	2.8	37	-
Sughiara et al	Japonya	2000	330	0	44	71
deMatteo et al	ABD	2000	267	0.4	43	51
Seifert et al	Almanya	2000	120	5.8	31	62
Minagawa et al	Japonya	2001	235	0	38	73
Choti et al	ABD	2002	226	0.9	40	62

\* Çok merkezli çalışma

**Tablo III: Metastatik KRK'de tedavi rejimleri<sup>34,39</sup>**

<b>Rejimin adı</b>	<b>Dozlar</b>
Mayo klinik rejimi	5-FU 425mg/m <sup>2</sup> iv Folinik asit 20mg/m <sup>2</sup> iv D1-5, 4 haftada bir
De Gramont	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus D1,2 Folinik asit 200mg/m <sup>2</sup> D1, 2 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> (22 saatlik sürekli infüzyonel) D1, 2 2 haftada bir
Modifiye de Gramont	5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus D1 Folinik asit 200mg/m <sup>2</sup> D1 5-FU 2400mg/m <sup>2</sup> (46 saatlik sürekli infüzyon) D1-2 2 haftada bir
AIO	5-FU 2600mg/m <sup>2</sup> 24 saatlik infüzyon Folinik asit 500mg/m <sup>2</sup> 1 saatlik infüzyon 6 haftada bir
FOLFOX4	Oksaliplatin 85mg/m <sup>2</sup> D1 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus D1,2 Folinik asit 200mg/m <sup>2</sup> D1, 2 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> (22 saatlik sürekli infüzyon) D1, 2 2 haftada bir
FOLFOX7	Oksaliplatin 130mg/m <sup>2</sup> D1 Folinik asit 400mg/m <sup>2</sup> D1 5-FU 2400mg/m <sup>2</sup> (46 saatlik sürekli infüzyon) D1 2 haftada bir
FUFOX	Oksaliplatin 50mg/m <sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon 5-FU 2000mg/m <sup>2</sup> 24 saatlik infüzyon Folinik asit 500mg/m <sup>2</sup> 5 haftada bir D1, 8, 15, 22
IFL	İrinotekan 125mg/m <sup>2</sup> D1 5-FU 500mg/m <sup>2</sup> iv bolus Folinik asit 20mg/m <sup>2</sup> iv bolus 6 haftada bir D1, 8, 15, 22
FOLFİRİ	İrinotekan 180mg/m <sup>2</sup> D1 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus D1,2 Folinik asit 200mg/m <sup>2</sup> D1, 2 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> (22 saatlik sürekli infüzyon) D1, 2 2 haftada bir
5-FU Roswell Park	5-FU 500mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15, 22, 29, 36 Folinik asit 500mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15, 22, 29, 36 8 haftada bir
FLOX	Oksaliplatin 85mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15 5-FU 500mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15, 22, 29, 36 Folinik asit 500mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15, 22, 29, 36 8 haftada bir
XELOX	Oksaliplatin 130mg/m <sup>2</sup> D1 Kapesitabin 1gr/m <sup>2</sup> bid D1-14 3 haftada bir

CAPOX	Oksaliplatin $70\text{mg}/\text{m}^2$ D1, 8 Kapesitabin $1\text{gr}/\text{m}^2$ bid D1–14 3 haftada bir
XELIRI	İrinotekan $200\text{-}250\text{mg}/\text{m}^2$ D1 Kapesitabin $1\text{gr}/\text{m}^2$ bid D1–14 3 haftada bir
CAPIRI	İrinotekan $100\text{ mg}/\text{m}^2$ D1, 8 Kapesitabin $1\text{gr}/\text{m}^2$ bid D1–14 3 haftada bir
FOLFOXIRI	İrinotekan $125\text{-}175\text{mg}/\text{m}^2$ D1 Oksaliplatin $85\text{-}100\text{mg}/\text{m}^2$ D1 Folinik asit $200\text{ mg}/\text{m}^2$ D1 5-FU $400\text{ mg}/\text{m}^2$ D1 bolus 5-FU $3200\text{ mg}/\text{m}^2$ CIVI 48 saat 2 haftada bir

## ÖZET

KRK dünyada üçüncü, kansere bağlı ölümlerdeyse dördüncü sıradadır. Günümüzde KRK hakkında ilerlemeler kaydedilmiştir. Yeni tedavi seçenekleriyle yaklaşım değişmiştir. KRK tanısı alanların yaklaşık %19'u tanı anında metastatik hastalık durumundadır. Hastaların yarısı hayatlarının bir döneminde uzak organa metastaz gelişme riski altındadır.

Karaciğer en sık metastaz gelişen organdır. Diğer bölgeler akciğerler, lenf bezleri ve peritondur. Karaciğer ve akciğer metastazlı hastaların yaşam süreleri uzadığı için beyin ve kemik metastazları daha sıklıkla görülmektedir.

Tezimizde Medikal Onkoloji Bilim Dalımızda takip edilen 172 mKRK'li hastanın demografik özellikleri, kullanılan tedavi seçeneklerinin genel sağkalıma etkileri karşılaştırılmıştır.

Hastaların 110'unda tanı anında metastaz saptanırken(%64); 62'sinde(%36) daha sonra metastaz gelişmiştir. Metastaz lokalizasyonu incelendiğinde karaciğer ilk sıradadır(107(%62,2)). Hastaların 16'sına(%9,3) metastazektomi uygulanmıştır. 104'ü bir(%59,3); 49'u iki(%28,5) ve 21'i(%12,2) üç seri kemoterapi almıştır. Metastazektomili olguların 2 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları %52,77±14,35 ve %37,69±16,35'dir.

Metastazektomi durumuna göre genel sağ kalım süreleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Hastaların aldıkları kür sayısı arttıkça sağkalım süresi uzamaktadır.

Uygulanan rejimler incelendiğinde; 44'üne(% 25,6) oksaliptatinli tedavi rejimleri (FOLFOX), 52'sine irinotekanlı rejim (IFL)(%30,2), 39'una bevacizumab ve FOLFİRİ kombinasyonu(% 22,7) ve 37'sine(%21,5) kapesitabinli rejimler (XELOX) uygulanmıştır. Tedavi şekline göre genel sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 6,668; p: 0,083; p>0,05).

Sonuç olarak günümüzde mKRK tedavisinde birçok seçenek mevcuttur. Seçenekler ne olursa olsun hastaların sağkalım süreleri artmıştır.

Uygun hastalarda metastazektomi düşünülmeli, ardından kemoterapi planlanmalıdır. Metastazektomi olamayanlarda mevcut kemoterapi şemalarından biri hedefe yönelik ajan kombinasyonu ile kullanılmalıdır. Tedavi seçiminde en önemli faktör hastanın tedaviyi kaldırabilmesidir. Tezimizde de performansı iyi olanlarda ikinci, üçüncü seri rejimlerin verilmesiyle sağkalımlarda anlamlı artış görülmesi bunu desteklemektedir.



## SUMMARY

CRC, the third most common cancer is the fourth cause among cancer deaths. Approach to patients has changed due to appearance of new treatment modalities. 19% of patients have metastatic disease at the time of diagnosis. Half of the patients have risk of distant metastasis during their lives. Liver's the most common site. Lungs, lymph nodes are other sites involved.

Demographic parameters, treatment options, effects on overall survival of 172 patients with mCRC followed by Medical Oncology Department were examined.

110 patients(64%) had metastasis at diagnosis, 62(36%) had metastasis thereafter. Liver was the most common site(107 patients %62,2). 16 patients(9,3%) had metastasectomy. 104 patients(59,3%) had one; 49(28,5%) had two and 21(12,2%) had three lines of chemotherapy.

Two and four-year survival rates of patients having metastasectomy were  $52,77\pm 14,35\%$  and  $37,69\pm 16,35\%$ . Overall survival rates with or without metastasectomy showed no significant difference. Life expectancy was found to be increased as the number of line of chemotherapy increased.

44 patients(25,6%) had FOLFOX therapy, 52(30,2%) had IFL, 39 patients(22,7%) had a combination of bevacizumab and FOLFIRI and 37(%21,5) had XELOX. Overall survival rates were not different when treatment regimes were considered(Log rank:6,668;  $p:0,083$ ;  $p>0,05$ ).

Metastasectomy should be considered; the medical treatment planned thereafter. If the patient can't have metastasectomy; then one of the chemotherapy regimes should be combined with targeted therapies. Most important factor at choosing the chemotherapy regime's the evaluation of possible side effects. This hypothesis is supported with our study in which patients with higher performance status had second and third line treatments.

## KAYNAKLAR

- 1.) Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, et al. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a Meta analysis. *Lancet Oncology*. 2007; (8): 898–911
- 2.) Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2003. National Cancer Institute. Bethesda MD.
- 3.) Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 1296–1310
- 4.) Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No: 5, Version 2, 0. Lyon: IARC Pres; 2004
- 5.) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54: 8–29
- 6.) Elder JP, Castro FG, de Moor C, et al. Differences in cancer-risk-related behaviors in Latino and Anglo adults. *Prev. Med.* 1991; 20: 751–63
- 7.) Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenomas. *J Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 57–62
- 8.) Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (22): 3527–34
- 9.) Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (22): 3535–41
- 10.) Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000; 119: 837–53
- 11.) Giovannucci E. Obesity, gender and colon cancer. *Gut*. 2002; 51: 147
- 12.) Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, et al. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch. Surg.* 1987; 122: 1261–3
- 13.) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 247–57
- 14.) Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (16): 1196–206
- 15.) Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. Analyses of the NSABP clinical trials. *Ann. Surg.* 1986; 203 (2): 115
- 16.) Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br. J. Cancer*. 2004; 90 (6): 1190–7
- 17.) Hoff PM, Ansari P, 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 randomised phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2282–92
- 18.) Douillard JY, Hoff PM, Skilings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (17): 3605–16
- 19.) 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 Multicenter randomised trial. *Lancet*. 2000; 355 (9209): 1041–7

- 20.) De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (16): 2938–47
- 21.) 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 (18): 3766–75
- 22.) 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 randomised phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4097–109
- 23.) Garcia-Carbonero R, Supko JG. Current perspectives on the clinical experience, pharmacology and continued developments on the camptothecins. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 539–45
- 24.) Wasserman E, Myara A, and Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1049–51
- 25.) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan study group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (13): 905–14
- 26.) Giachetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 136–47
- 27.) 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: 23–30
- 28.) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1209–14
- 29.) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2343–51
- 30.) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2198–2204
- 31.) Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analyses of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 37012
- 32.) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the CRYSTAL trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (Suppl 185). Abstract 4000.
- 33.) Grothey A, Goldberg RM. A review of oxaliplatin and its clinical use in colorectal cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 2159–70
- 34.) Board RE, Vale JW. Metastatic colorectal cancer. Current systemic treatment options. *Drugs.* 2007; 13: 1851–67
- 35.) Toms J. *CancerStats monograph.* 2004. London: Cancer research UK. 2004
- 36.) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J. Pathol* 1986; 150: 195-203
- 37.) Hutchins R, Krissat J, Bhattacharya S. Colorectal liver metastases. 81-9 in *Frontiers in Colorectal Surgery.* tfm publishing 2005

- 38.) Taylor I, Mullee MA, Campell MJ. Prognostic index for the development of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 1990; 77: 499-501
- 39.) Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (28): 3806-15
- 40.) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999; 230: 309-21
- 41.) Taylor M, Forster J, Langer B, et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am. J. Surg.* 1997; 173: 467-71
- 42.) Girard P, Baldeyrou P, Grunenwald D. Lung metastases from colorectal cancer: results of surgery. *Presse Med* 1995; 24: 1028-32
- 43.) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 53: 780-6
- 44.) Labow DM, Buell JE, Yoshida A, et al. Isolated pulmonary recurrence after resection of colorectal hepatic metastases-is resection indicated? *Cancer J* 2002; 8: 342-7
- 45.) Lee JJ, Chu E. An update on treatment advances for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer J.* 2007; 13: 276-81
- 46.) Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10 (6): 896-903
- 47.) Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (1): 301-8
- 48.) Hahn RG, Moertel CG, Schutt AJ, et al. A double-blind comparison of intensive course 5-fluorouracil by oral vs intravenous route in the treatment of colorectal carcinoma. *Cancer* 1975; 35: 1031-5
- 49.) Van Cutsem, Findlay M, Osterwalder B, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 45 (4): 291-7
- 50.) Haller D, Cassidy J, Clarke S, et al. Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (6): 1337-45
- 51.) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (17): 3617-27
- 52.) Mathijssen RH, van Alphen, Verweij, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 2182-94
- 53.) Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (8): 2910-9
- 54.) Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naive patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 251-60
- 55.) Cunningham D, Pyrohen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998; 352 (9138): 1413-8
- 56.) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998; 352 (9138): 1407-12

- 57.) Kohne CH, Van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose 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 (22): 4856-65
- 58.) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomised, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-86
- 59.) Becouarn Y, Yehou M, Ducreux M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (8): 2739-44
- 60.) Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (11): 3560-8
- 61.) Jannis J, Papkostas P, and Samelis G, et al. Second-line chemotherapy with weekly oxalplatin and high-dose 5-fluorouracil with folinic acid in metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HcCOG) phase II feasibility study. *Ann Oncol*. 2000; 11 (2): 163-7
- 62.) Colluci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomised 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: 4866-75
- 63.) Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomized 2x2 factorial phase III trial of XELOX versus FOLFOX4 and bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC) *Ann Oncol*. 2006; 17 Suppl 9: LBA3
- 64.) Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, et al. Determination of molecular marker expression can predict clinical outcome in colon carcinomas. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (10): 3490-9
- 65.) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350 (23): 2335-42
- 66.) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229-37
- 67.) Rougier P, Lepille D, Bennouna J, et al. Antitumor activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure. A randomised multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1558-67
- 68.) Gundgaard MG, Soerensen JB, Ehrnrooth E. Third-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 61: 1-13