TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEVASİZUMAB ALAN METASTATİK KOLON KANSERLİ OLGULARDA CEA VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Sena DOST GÜNAY
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakan AKBULUT

Ankara
2016

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Fatma Sena Dost Günay	**Sınav tarihi:** 15/11 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Hakan AKBULUT	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Bevasizumab Alan Metastatik Kolon Kanserli Olgularda CEA ve Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☑ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Hakan AKBULUT
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Mehmet BEKTAŞ
Jüri Üyesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN
Jüri Üyesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik kişiliği ve insani yönleriyle örnek aldığım değerli hocam Tıbbi Onkoloji B.D. başkanı Prof. Dr. Hakan AKBULUT'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı süresince her zaman ulaşılabilir ve anlayışlı olan hocamız Prof. Dr. Kenan ATEŞ'e,

Patoloji B.D öğretim üyeleri Prof. Dr. Arzu Ensari, Prof. Dr. Berna SAVAŞ'a ve tezimin patolojideki aşamalarıyla yakından ilgilenen Uzm. Dr. Bilge Ayça KARABÖRK KIRMIZI'ya,

Tezin belirlenme sürecindeki katkıları nedeniyle Uzm. Dr. Elif Berna KÖKSOY'a,

Bu zamana kadar eğitim aldığım tüm hocalarıma,

Tüm çalışma arkadaşlarıma ve dostlarıma,

Beni yetiştiren annem Seden DOST, babam Seyfeddin DOST'a, kardeş, arkadaş, yeri geldiğinde anne baba olan ablalarım Eser DOST BADEM ve Zeynep EKMEKÇİ'ye,

Her zaman yanımda olan, bana huzur veren ve zorlandığımda devam etmemi sağlayan sevgili eşim Can GÜNAY'a,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
RESİMLER DİZİNİ ix
1.GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER 3
2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans 3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri 3
2.1.3. Kolorektal Karsinogenez 5
2.1.3.1 Adenom-Karsinom Yolağı 6
2.1.3.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı 6
2.1.3.3 Anjiojenez 6
2.1.4. Tarama 7
2.1.5. Tanı 8
2.1.5.1. Semptom ve Klinik Bulgular 8
2.1.5.2. Laboratuvar Bulguları 8
2.1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri 9
2.1.6. Evreleme ve Greyd 10
2.1.6.1. Dukes evrelendirmesi 10
2.1.6.2. TNM klinik sınıflaması 10
2.1.7. Patoloji 12
2.1.7.1. Greyd 13
2.1.8. Tedavi 14
2.1.8.1. Polip ve Evre I KRK'lerde Tedavi 14
2.1.8.2. Evre II ve Evre III Kolorektal Kanserlerde Tedavi 14
2.1.8.3. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Tedavi 16
2.1.8.3.1. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Kemoterapi 16
2.1.8.3.2. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedaviler 17
2.1.9. Prognostik Faktörler 21

2.1.9.1. Patoloji ile İlgili Faktörler 21
2.1.9.2. Klinik ve Laboratuvar ile İlişkili Faktörler 25
2.1.9.3. Moleküler Faktörler 25
3- GEREÇ ve YÖNTEM 27
3.1. Hastalar 27
3.2. İmmünhistokimyasal incelemeler 27
3.2.1. İmmünhistokimyasal Boyanmaların Yorumlanması 28
3.2.1.1 Kromogranin A ve Sinaptofizin 28
3.2.1.2. TAM 28
3.3. İstatistiksel analiz 31
4-BULGULAR 32
4.1. Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri 32
4.2. Tedavi etkinliği 34
4.3. Progresyonsuz Sağkalım (PFS) ve Genel Sağkalımı (OS) Etkileyen Faktörler 34
5-TARTIŞMA 47
6-SONUÇ VE ÖNERİLER 51
ÖZET 52
SUMMARY 53
KAYNAKLAR 54

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACE : Angiotensin converting enzyme

AFAP : Attenue Familyal adenomatozis polipozis

APC : Adenomatozis polipozis coli

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BT : Bilgisayarlı tomografi

CEA : Karsinoemriyojenik antijen

CgA : Kromogranin A

CRM : Circumferential radial margin

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

KRK : Kolorektal kanser

DM : Diyabetes mellitus

EGF : Epidermal büyüme faktörü

EGFR : Epidermal büyüme faktö reseptörü

ESMO : European Society for Medical Oncology

FAP : Familyal adenomatozis polipozis

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

FGFR : Fibroblast büyüme faktör reseptörü

FLOX : Oksaliplatin+bolus 5- FU ve LV

FOLFIRI : 5-FU LV İrinotekan

FOLFOX : Oksaliplatin, kısa dönem fluorourasil ve lökovorin

G.A : Güven aralığı

H.E : Hematoksilen Eozin

H.R : Risk oranı

LV : Lökovorin

NED : Nöroendokrin diferansiasyon

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

MRG : Manyetik rezonanslı görüntüleme

MMR : Mismatch repair

MSI : Mikrosatellit instabilite

MSI-H : Yüksek derece mikrosatellit instabilte

OS : Genel sağkalım

PET : Pozitron emisyon tomografisi

PFS : Progresyonsuz sağkalım

RT : Radyoterapi

SSP : Sesil serrated polip

SYP : Sinaptofizin

PDGFR : Platellet kökenli büyüme faktörü

PlGF : Plasental büyüme faktörü

TAM : Tümör ilişkili makrofaj

TNM : Tümör Nod Metastaz

XELOX : Kapesitabin+Oksaliplatin

VEGF : Vasküler endotelyal faktörü

VEGFR : Vasküler endodetelyal büyüme faktör reseptörü

5-FU : 5-Florourasil

5-FU/LV : 5-Florourasil+Lökovorin

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanserlerde risk arttıran klinikopatolojik durumlar

Tablo 2.2 KRK TNM evrelemesi

Tablo 2.3. DSÖ kolorektal kanser histolojk alt tipler

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Tablo 4.2 Tedavi sonuçları

Tablo 4.3 Tek değişkenli analizde PFS'yi etkileyen faktörler

Tablo 4.4 Tek değişkenli analizde genel sağkalımı (OS) etkileyen faktörler

Tablo 4.5 Çok değişkenli analizde PFS'yi etkileyen faktörler.

Tablo 4.6 Çok değişkenli anaizde genel sağkalımı etkileyen faktörler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 Tüm grubun progresyonsuz sağkalımı eğrisi

Şekil 4.2 Primer tümör lokalizasyonuna göre sağkalım eğrileri. (sağ kolon-sol kolon)

Şekil 4.3 Primer tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri. (kolon-rektum)

Şekil 4.4 Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Şekil 4.5 KRAS mutasyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Şekil 4.6 Tümör dokusunda Sinaptofizin ile boyanma durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Şekil 4.7 Tümör dokusunda Kromogranin A ile boyanma durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Şekil 4.8 Tümör dokusunda NED durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Şekil 4.9 Tümör dokusunda TAM yoğunluğuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Şekil 4.10 Genel sağkalım eğrisi

Şekil 4.11 Primer tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrileri (sağ kolon-sol kolon)

Şekil 4.12 Primer tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrileri (kolon-rektum)

Şekil 4.13 Tümör dokusunda Sinaptofizin boyanma durumuna göre genel sağkalım eğrileri

Şekil 4.14 Tümör dokusunda NED derecesine göre genel sağkalım eğrileri.

Şekil 4.15 Tümör dokusunda TAM yoğunluğuna göre genel sağkalım eğrileri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Kolon adenokarsinomu (H.E, x200)

Resim 2 Tümör hücrelerinde +1 kromogranin A boyanması (Kromogranin A, x200)

Resim 3 Tümör hücrelerinde +2 kromogranin A boyanması (Kromogranin A, x200)

Resim 4 Tümör hücrelerinde +3 kromogranin A boyanması (Kromogranin A x200)

Resim 5 Tümör çevresi stromada artmış sayıda gözlenen makrofaj hücreleri (CD68, x200) (+4)

1.GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) yaygın görülen ve ölümcül bir hastalıktır. KRK kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü sıklıkta görülen kanser tipidir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda yaklaşık 134,490 yeni vaka kolorektal kanser tanısı almaktadır (1). KRK tanılı hastaların yaklaşık %50-60'ında metastaz gelişmektedir (2, 3). Metastazların çoğu metasenkron olup karaciğerdedir; ancak tanı anında %20-34 hastanın senkron karaciğer metastazı bulunmaktadır (4, 5).

KRK tedavisinde 5-fluorourasile (5-FU) eklenen oksaliplatin ve irinotekan ile sağkalım artmıştır. Bununla birlikte standart kemoterapi rejimlerine epidermal büyüme faktörü reseptörü'ne (EGFR) karşı IgG1 kimerik monoklonal antikor setuksimab ve vasküler endotelyal büyüme faktörü'ne (VEGF) karşı monoklonal antikor bevasizumab eklenerek tedavi yanıtı arttırılmıştır. Hastların bir kısmında hedefe yönelik tedaviler ile olumlu yanıt elde edilirken diğer grup hastalarda fayda görülememektedir. Anti-anjiyojenik tedavilere yanıtı öngörebilecek dolaşımdaki endotelyal hücreleri, VEGF-D düzeyini ve tümör dokusunda VEGF ekspresyonunu değerlendiren çalışmalar yapılmış; ancak bir belirteç bulunamamıştır (6-8).

Bevasizumab, ileri evre kolon kanserli hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir monoklonal antikordur. Bevasizumab etkinliği ile tümör dokusundaki anjiyogenez ilişkisi bilinmesine karşın diğer histolojik özelliklerin bu ilacın etkinliği üzerindeki rolü iyi bilinmemektedir. VEGF inhibisyonunun meme kanserinde tümör ilişkili makrofaj sayısını azaltarak iyi prognozla ilişkili; glioblastomda ise tümör ilişkili makrofaj sayısını arttırarak kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (9, 10).

Son yıllarda başta tümörü infiltre eden lenfositler olmak üzere tümör dokusunu oluşturan hücrelerin durumunun hastalığın prognozu ve hatta tedavi yanıtı ile bağlantılı olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Tümör ilişkili makrofaj (TAM) ile ilgili çalışmaların derlendiği bir çalışmada örneğin TAM infiltrasyonunun; meme kanseri, glioblastom, serviks kanseri ve mesane kanserinde kötü prognostik faktör iken mide kanserinde iyi prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (11). Over kanseri prognozu ile tümör

dokusundaki makrofajlar arasında anlamlı bir ilişki gösterilemezken akciğer ve prostat kanserlerinde hem iyi hem kötü prognostik faktör olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11-13).

Tümör dokusundaki kanser hücrelerinin morfolojik özelliklerinin, örneğin diferansiasyon, müsin salgısı, taşlı yüzük hücrelerinin varlığı gibi faktörlerin hastalığın prognozu ile ilişkisi eskiden beri bilinen bir konudur. Kolorektal kanserli hastalarda yüksek tümör greydi, müsinöz histoloji genellikle kötü prognostik özellikler olarak karşımıza çıkarken bu hastalarda izlenen nöroendokrin diferansiasyon (NED) derecesi ile prognoz ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda kolorektal kanserli olgularda tümör hücreleri sinaptofizin ve kromogranin A ile boyanan, NED saptanan olgularda sağkalım daha kısa ve prognoz daha kötü bulunmuştur (14, 15). Pooja Kundapur Suresh ve ark.'nın yaptığı 53 vakalık bir çalışmada ise NED'in prognoza olumlu ya da olumsuz bir etkisi saptanmamıştır (16). NED ile tedavi ilişkisini araştıran bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir olgu sunumunda Evre-IV kolon kanseri patolojisi nöroendokrin tümör tanılı birinci basamak kemoterapiye yanıtsız olan hastada Bevasizumab+FOLFOX4 rejimi sonrası parsiyel yanıt bildirilmiştir (17).

Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada bevasizumab tedavisi almış olan ileri evre KRK hastalarında klinik özellikler, CEA düzeyi, tümör dokusunda NED ve TAM infiltrasyonu yoğunluğunun prognoza etkisini ve tedaviye yanıt ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

KRK ABD'de tüm kanserler içinde 4. sıklıkta görülür ve yılda yaklaşık 134,490 yeni vaka kolorektal kanser tanısı almaktadır. Bu vakaların 95,270'i kolon kalanı ise rektal kanserlerdir (1). Ülkemizde ise 2013 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre kolorektal kanserler hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüzbinde 24,4 ve kadınlarda ise yüz binde 15,3 sıklıkta görülmektedir (18). ABD ve diğer ülkelerde son yıllarda sağ kolon ve proksimal kolon kanseri insidansında artış saptanmış olup en yüksek insidans artışı ise çekal lokalizasyondadır (19, 20). ABD'de yaşam boyu KRK insidansı ortalama %5'tir. KRK insidansı erkeklerde kadınlardan %25 daha fazladır (1). ABD'de son 15 yılda KRK insidansı yılda %3-4 oranında azalmıştır. ABD'de yılda yaklaşık olarak 49,190 kişi kororektal kanser nedeniyle ölmekte ve tüm kanser nedenli mortalitenin %8'ini oluşturmaktadır (1). 1980 yılı ortasından itibaren ABD ve birçok batılı ülkede KRK mortalitesinde progresif bir azalma söz konusudur. Bu azalmanın tarama programları ile kolon poliplerinin saptanarak rezeke edilmesi ve KRK tanısının erken evrede konulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1, 21).

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Sporodik KRK gelişiminde yaş major bir risk faktörüdür. Kırk yaş altında kolon kanseri nadir olmakla birlikte 40-50 yaş arasında risk artmaya başlar. Yaş ile ilişkili risk her 10 yaş ile giderek artar (22). United States Surveillance, Epidemiology and End Results Reporting (SEER) veri tabanı ve batı ülkeleri kanser kayıtlarına göre 50 yaş altında KRK insidansı artarken; daha yaşlı grupta ise insidans azalmaktadır (1, 23). Ancak elli yaş altında insidansta artış izlenmesine rağmen yine de 50 yaş üstünden çok daha düşüktür (24).

KRK riskini arttırdığı tanımlanmış durumlar; renal transplantasyon, akromegali, inflamatuar barsak hastalığı, sigara kullanımı, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, alkol tüketimi, diyabetes mellitus (DM), düşük fiziksel aktivite, metabolik sendrom ve obezitedir (25-30).

KRK vakalarının yaklaşık %20'sinde aile öyküsü bulunmaktadır (31). KRK'deki genetik yatkınlık Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal karsinom) ve familyal adenomatozis polipozis (FAP) gibi genetik sendromlarda kesin olarak tanımlanmıştır.

Lynch Sendromu KRK olgularının %2-4'ünü oluştumakta olup en sık genetik geçişli sebebidir (32). Otozomal dominant geçişlidir. DNA mismatch repair (MMR) genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) germline mutasyon sonucu oluşur. Lynch Sendromlu vakalar 2 şekilde tanı alabilir: 1) MMR protein ekspresyonunun immünhistokimyasal incelenmesi 2) mikrosatellit instabilite (MSI) analizi. MSI, MMR eksikliği sonucu tümör dokusunda tekrarlayan DNA elementlerinin boyutundaki farklılık ile tespit edilebilir. Eğer tümör dokusunda immünhistokimyasal yöntemler ise MLH1 proteini saptanamıyorsa BRAF gen mutasyonu bakılması önerilmekte ve BRAF mutasyonu saptanması germline mutasyon yerine somatik mutasyon olduğunu düşündürmektedir (33). Mutasyon saptanmaması Lynch sendromu tanısını dışlamaz. Şüphelenilen hastalar (50 yaş altı, aile öyküsü olan, senkron veya metasenkron KRK olanlar) klinikopatolojik olarak Amsterdam kriterleri, Bethesda klavuzuna göre değerlendirilmelidir. Lynch sendromlu hastalarda en çok kolon ve endometrium kanseri olmakla birlikte birçok malignite riskinde artış vardır. Yaşam boyu KRK gelişme riski genotipe göre değişmekle birlikte yaklaşık %70'tir (34). Lynch sendromlu hastalarda KRK daha çok sağ yerleşimlidir.

Familyal Adenomatozis Polipozis (FAP); klasik FAP ve attenue FAP (AFAP) 5q21-q22 kromozomunda bulunan APC tümör supresör genin germline mutasyonu ile otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (35). Klinik olarak kolorektal bölgede 100'den fazla polip vardır. Vakaların yaklaşık %25'i de novo gelişmiş olup; aile öyküleri yoktur. APC somatik mutasyonu sporadik kolorektal adenom ve karsinomlarda da saptanmaktadır. FAP KRK vakalarının %1'den daha azını oluşturur. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir. FAP tanılı hastalarda yaşam boyu KRK riski %100'dür. Kanser daha çok sol kolondadır. Aynı zamanda duodenal kanser, hepatoblastom ve tiroid kanser riskinde de artış vardır. AFAP ise daha geç yaşta ortaya çıkan 10-100 arasında polip saptanan formudur (35). AFAP'ta adenomatöz polipler daha çok sağ kolonda olup sesil poliplerdir (36).

Ailevi ve ailevi olmayan KRK'de risk artışına yol açan klinikopatolojik durumlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Ailevi ve ailevi olmayan kolorektal kanserlerde risk arttıran klinikopatolojik durumlar

1-Ailevi kolorektal kanserler	**2-Ailevi olmayan kolorektal kanserler**
APC gen mutasyonları (%1) -FAP -Attenuated APC - Turcot sendromu	Adenomatöz polip öyküsü
MMR gen mutasyonları (%3) -Herediter nonpolipozis kolorektal kanser tip 1 ve 2 - Muir-Torre sendromu - Turcot sendromu	Kolorektal kanser öyküsü
Hamartomatöz polip sendromu (%<1)	İnflamatuar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı)
Peutz-Jeghers	Radyasyona bağlı kolit
Juvenil polipozis	Üreterosigmoidostomi
Cowden	Akromegali
Mix polipozis	Cronkhite-Canada sendromu
Bannayan-Ruvalcaba-Riley	
Diğer %20-25	

2.1.3. Kolorektal Karsinogenez

Kolorektal karsinogenezde iki farklı moleküler gelişim modeli tanımlanmıştır (37, 38). Bunlar kromozomal insitabilite ara yolağı ve DNA mikrosatellit instabilite ara yolağıdır. Her iki yolakta da birden fazla mutasyonun birikimi söz konusudur. Bunlardan biri allelik kayıplar ve anöploidi ile karakterize olan kromozomal kararsızlıklar (genomik instabilite) yani APC/Beta-catenin yoludur. Diğeri de DNA mutasyonları ve diploidinin artması ile kendisini gösteren MSI yolağıdır.

2.1.3.1 Adenom-Karsinom Yolağı

Normal kolon epitelinin adenoma, invaziv ve metastatik kansere dönüşümünü içeren basamaklar Vogelstein ve Fearon tarafından tanımlanmıştır (39). Bu yolak bir seri onkogende ve tümör baskılayıcı gende mutasyonların aşamalı olarak gerçekleşmesine ve birikimine neden olan bir kromozomal dengesizlikle karakterizedir. Adenomatöz polipozis koli (APC) geni mutasyonu FAP sendromunun genetik temelidir. FAP adenomdan karsinom geliştiği bilinen bir sendromdur. APC mutasyonu ailesel ve sporadik kanserlerde de sıklıkla saptanır. APC'nin her iki allelinde de mutasyon olması hücrede fonksiyonel APC proteinin olmamasına sebep olur ve beta-catenin anormal birikimi ile sonuçlanır. Beta-catenin anormal birikimi birçok hücre büyüme faktörünü aktifleştirerek adenom oluşumuna neden olabilir (40, 41).

2.1.3.2. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

DNA mismatch onarım genlerindeki genetik bozukluklar nedeniyle oluşan mikrosatellit instabilitesi üzerinden gerçekleşmektedir. Adenom karsinom yolağından farklı olarak genetik değişiklikleri tam karşılayacak morfolojik değişiklikler henüz tam olarak saptanamamıştır. MMR spontan mutasyon sonucu DNA'da oluşan uyumsuz baz çifti eşleşmelerini belirler ve hatayı düzeltir. MMR gen aktivitesindeki bozukluk sonucu MSI gözlenir. MMR gen mutasyonu Lynch sendromuna neden olurken sporodik KRK'lerin %10-15'inde görülebilmektedir (42).

2.1.3.3 Anjiojenez

Tümör anjiojenezi kitlenin büyümesi ve metastatik süreç için önemlidir. Neovaskülarizasyon tümörün büyümesi için gerekli olan besin maddelerini ve oksijeni sağlar. Solid tümörlerde hipoksi damara ≥70μm uzaklıkta oluşur ve anjiojenez olmaksızın tümörün büyüyemeyeceği kabul edilir (43). Anjiojenez büyüme faktörlerinin negatif ve pozitif kontrolü altındadır (44, 45). Hepsi olmasa da heparine bağlanan çoğu büyüme faktörü anjiojenezi uyarmaktadır. VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörün (IGF) endotelyal hücre çoğalmasını arttırdığı birçok hayvan modelinde gösterilmiştir ve bu büyüme iskemik bölge ile sınırlıdır (46-48).

Anjiojenezi kontrol eden ana büyüme faktörü VEGF'dir. VEGF ailesi VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen (PlGF) oluşmaktadır. Hipoksi, EGF, TGF-beta VEGF düzeyini arttırırken; interferon alfa azaltır (49-51). VEGF anjiojenik etkilerini yüksek afinite ile bağlandığı tirozin kinaz yapısındaki VEGFR üzerinden gösterir. VEGFR ise VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere 3 tiptedir. Bu reseptörler IgG benzeri ekstrasellüler bölgeye sahiptirler ve tirozin kinaz aktivitesi gösterirler. VEGFR-1 ve VEGFR-2 damar formasyonunda rol oynarken, VEGFR-3 ise lenfatik çoğalma ile ilişkilidir (52, 53). De Vita ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada lenf nodu invazyonu ve anjiojenik tümörler arasında ilişki saptanmıştır (54).

2.1.4. Tarama

Çoğu KRK adenomlardan gelişir. Kazanılmış ve kalıtılmış genetik defektler polipteki neoplastik değişimin sorumlusudurlar. Adenomdan karsinoma progresyon ortalama 10 yıldır (55). Poliplerin çıkarılması kanser gelişimini önler bu nedenle tarama ile polipler kanserleşmeden ya da hastalık erken evredeyken saptanabilir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre:

KRK tarama planlaması için öncelikle hastanın risk durumu belirlenmelidir.

Ortalama risk grubundaki hastalar: Elli yaş üstü, aile öyküsü, adenomatöz polip veya sesil serrated polip (SSP) öyküsü, KRK öyküsü, inflamatuar barsak hastalığı olmayan hastalardır. Bu grupta taramaya 50 yaştan sonra başlanmalıdır. On yılda bir kolonoskopi, yıllık gaitada gizli kan tetkiki ile beraber ya da tek başına 5 yılda bir sigmoidoskopi tarama yöntemi olarak seçilebilir.

Yüksek risk grubundaki hastalar: Aile öyküsü, adenom öyküsü, KRK öyküsü, inflamatuar barsak hastalığı, ailesinde Lynch sendromu ve kendisinde veya ailesinde FAP öyküsü olan kişilerdir. DM veya BRCA pozitif meme kanseri öyküsü olup obez olan kişilerde risk artmıştır (56-58).

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Semptom ve Klinik Bulgular

Tanı hikaye, fizik muayene ve tanısal testlerle konulur. Özellikle aile hikayesi, rektal kanama, dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler ve kilo kaybı sorgulanmalıdır.

KRK'de semptom ve bulgular tümörün yerleşimine, evresine, kanama, perforasyon veya obstruksiyon gibi komplikasyonların varlığına göre değişir. Sağ kolonun çapının geniş, bu bölümdeki dışkının daha sıvı ve bu bölgenin tümörlerinin daha çok ülsero-vejetan tipte olması nedeniyle sağ kolon kanserlerinde tıkanma nadir görülür. Sağ kolon tümörleri daha çok kronik kan kayıpları sonrası gelişen anemi semptomları ile başvurabilmektedir. Kabızlık, tenezm, dışkı kalibrasyonunda azalma, kabızlık ve ishal atakları, rektal kanama sol kolon yerleşimli KRK'lerde daha sık görülür. Rektum kanserlerinde ana semptom rektal kanamadır. Sık görülen diğer bulgular kabızlık ve karın ağrısıdır. Sigmoid ve rektum kanserleri perforasyon komplikasyonu ile başvurabilir.

2.1.5.2. Laboratuvar Bulguları

Rutinde kullanılan tanısal bir laboratuvar tetkiki yoktur. Demir eksikliği KRK'de sıklıkla görülmektedir. Karaciğer metastazında kolestatik parametrelerde yükseklik görülmekle birlikte sensitivitesi düşüktür.

KRK ile birçok serum belirteci ilişkilendirilmiştir. Bu belirteçlerin başında karsinoemriyojenik antijen (CEA) gelmektedir. CEA dahil belirteçlerin hepsinin özellikle erken evre KRK'i teşhisinde sensitivitesi düşüktür (59, 60). Kanser dışı durumlarda da CEA yüksekliği saptanabilir. Gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM, akut veya kronik inflamatuar süreçler ve sigara kullanımı CEA yüksekliği yapan benign durumlara örnek gösterilebilir (61).

KRK dışındaki hastalıklarda da CEA yükselebildiği gibi ileri evre olmasına rağmen CEA düzeyi düşük saptanan KRK kanser olguları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda diferansiasyon yokluğu ya da azlığı artmamış CEA düzeyini açıklayabilir olarak değerlendirilmiştir (62).

Serum CEA düzeyinin >5ng/mL olması KRK için kötü prognostik faktördür (63). Preoperatif dönemde CEA düzeyi yüksek olup postoperatif dönemde normal aralığa gerilemiyorsa hastalığın persiste ettiği düşünülüp ileri inceleme yapılmalıdır.

KRK erken tanı konulması için araştırılmakta olan kanda bakılan Sept9 ve Gemini test çalışmaları yapılmaktadır (64, 65).

2.1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Semptom ve bulgular ile KRK şüpheleniliyorsa bir sonraki basamak kolonoskopi, baryumlu enema, bilgisayarlı tomografi-kolonoskopi olmalıdır. Tanının kesinleştirilmesi için mutlaka diğer tetkikler yapılmış olsa bile hastalar kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Hastalar asemptomatik iken tarama protokolleri ile tanı almış olabilirler. KRK tanısı almış olan hastalar cerrahi yapılmadan önce klinik evreleme amacıyla değerlendirilmelidir. Toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmelidir. BT uzak metastazı saptamada nodal tutulumu saptamadan daha sensitiftir (66, 67). BT oral ve intravenöz kontrastlı çekilmelidir. Eğer kontrast kullanımı kontrendike ise hastalar kontrastsız toraks BT ve abdominopelvik manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmelidir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) preoperatif dönemde BT'den daha fazla avantaj sağlamamaktadır. PET'in görüntüleme yöntemi olarak seçilmesi gereken durumlar; takipte CEA düzeyinin arttığı ve diğer görüntüleme yöntemleri ile hastalığın lokalize edilemediği ve de karaciğer metastazı ile uyumlu olabilecek görüntüleme bulgusu olup metastazektomi planlanan hastalardır (68, 69).

Rektal tümörlerde diğer yerleşimli tümörlerden farklı olarak cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi gerekliliği ve cerrahi seçeneğini (lokal eksizyon veya radikal rezeksiyon) belirlemek için hastalar dijital rektal muayene, rijid sigmoidoskopi, transrektal endoskopik ultrason ve pelvik MRG ile değerlendirilmelidir.

Hastalığın kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulur. Görüntüleme yöntemleri hastalığın yayılım durumunu belirleyerek tedavi planlamasında yardımcı olurlar.

2.1.6. Evreleme ve Greyd

2.1.6.1. Dukes evrelendirmesi

Evre : Yayılım

A : Sadece mukozada

B : Tüm duvar (+), lenf ganglionu (-)

C : Tüm duvar(+), lenf ganglionu (+)

D : Uzak metastaz (+)

2.1.6.2. TNM klinik sınıflaması

American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC–UICC) tarafından en son 2010 yılında güncellenen tümör-nod-metastaz (TNM) baz alınarak yapılan evreleme sistemidir. T, tümörün invazyon derecesine; N, lenf nodu tutulumuna (Lenf nodu sayısının prognostik önemi nedeniyle en az 10-14 lenf nodunun değerlendirilmiş olması gereklidir); M, metastaz varlığı/yokluğuna göre değerlendirilir.

T- Primer tümör

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0 : Primer tümör yok.

Tis : Karsinoma in situ.

T1 : Tümör submukozaya yayılmış.

T2 : Tümör muskularis propriaya yayılmış.

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

T4a : Tümör perforasyon ile visseral peritonu (seroza) geçmiş.

T4b: Tümör direkt invazyon yolu ile komşu organlara ulaşmış.

N- Rejyonel lenf nodülleri

Nx : Rejyonel lenf nodülleri değerlendirilemiyor.

N0 : Rejyonel lenf nodüllerine yayılım yok.

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

N1a: 1 lenf nodunda

N1b: 2-3 lenf nodunda

N1c: lenf nodunda değil ancak çevresindeki yağ dokusunda kanser hücreleri görülüyor.

N2 : 4 veya daha fazla pararektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var.

N2a: 4-6 lenf nodunda

N2b: 7 veya daha fazla lenf nodülünde

N3 : Vasküler yapılar boyunca herhangi bir lenf nodülünde metastaz var.

M- Uzak metastaz

Mx : Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.

M0 : Uzak metastaz yok.

M1a : Uzak bir organa metastaz (akciğer, karaciğer...) var.

M1b: Uzak lenf nodu tutulumu veya abdominal kaviteye yayılım var.

TNM'ye göre evreleme Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2 KRK TNM evrelemesi

Evre	Evre grupları
0	Tis, N0, M0
I	T1 veyaT2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4b, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1 veya T2, N1, M0 T1, N2a, M0
IIIB	T3 veya T4a, N1, M0 T2 veya T3, N2a, M0 T1 or T2 N2b, M0
IIIC	T4a, N2a, M0 T3 veya T4a, N2b, M0 T4b, N1 or N2, M0
IVA	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1a
IVB	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1b

Lenf nodu sayısının prognostik önemi nedeniyle en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması gereklidir.

2.1.7. Patoloji

KRK cerrahi sonrası spesmenin patolojik incelemesi sonrası evrelendirilir. Patolojik değerlendirmede öncelikle kanserin greydi, tümörün derinliği, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı, poksimal, distal ve radyal sınırların pozitif veya negatif olması, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstranodal tümör depolanmasının değerlendirmesi bulunmalıdır.

Ekstranodal tümör depozitleri; peritümöral depozitler, uydu nodüller olarak da tanımlanırlar. Perikolik ve perirektal yağ dokuda lenf nodu tutulumu olmaksızın bulunurlar. Lenf nodu tutulumu olarak değerlendirilmemekle birlikte lenfovasküler invazyon olduğu düşünülmektedir (70).

Proksimal, distal ve circumferential radial sınırlar (CRM) prognostik anlam taşır ve bir patoloji raporunda açık şekilde belirtilmelidirler. CRM, cerrahi olarak diseke edilen retroperitoneal bölüm veya tümörün en derin penetrasyonuna en yakın perineal yumuşak doku kısmıdır.

Spesmenin incelenmesinde tüm sınırlar negatif ise R0, sınırlarda mikroskopik tümör invazyon var ise R1 ve tam olmayan rezeksiyon, makroskopik rezidüel tümör var ise R2 olarak değerlendirilir.

Tüm KRK'ler adenomlardan köken alsa da yayılım ve invazyonda farklı paternde gelişim gösterirler. Sağ ve sol kolon kanserleri farklı klinik bulgularla tanı alsalar da makroskopik görünümleri farklı olmasına rağmen histopatolojik özellikleri benzerdir.

KRK'lerde histopatolojik olarak diferansiasyon; glanduler yapı, hücresel atipi, pleomorfizm, mitotik indeks bakılarak değerlendirilir. Yüksek mitotik indeks, hücresel atipinin, pleomorfizmin olması ve glanduler yapılanmanın olmaması kötü diferansiasyonun göstergesidir.

KRK'lerin çoğunu adenokarsinomlar oluşturur; diğer histolojik tipler ise nöroendokrin neoplaziler, hamartomlar, mezenkimal tümörler ve lenfomalardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) KRK sınıflandırılması Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3 DSÖ kolorektal kanser histolojk alt tipler

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

2.1.7.1. Greyd

Greyd: Tümör hücrelerinde gözlenen anaplazinin derecesine, diferansiasyona göre yapılan derecelendirmede puanlama 0-4 arasında değişir (71).

G1: kanser hücreleri normal kolorektal dokuya benziyor.

G4: Kanser normal doku morfolojisinden uzaklaşmış, anormal görünümde

G2 ve G3 ise G1 ile G4 arasında görünüm olarak değerlendirilmektedir.

Evre ve greyd arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Polip ve Evre I KRK'lerde Tedavi

Tümöral hücrelerin submukozaya ulaştığı polipler (pT1) malign polip olarak adlandırılır. Tümör hücreleri submukozaya ulaşmadı ise karsinoma insitu (pTis) olarak adlandırılır ve bölgesel lenf nodu metastazı yapmadığı kabul edilir. Polip endoskopik olarak tamamen çıkarıldıysa ve iyi histolojik özelliklere (greyd 1-2, anjiyolenfatik invazyon yokluğu, negatif cerrahi sınırlar) sahip ise cerrahi rezeksiyona gerek yoktur. Sapsız lezyonlarda biyopsi ile invaziv kanser saptanırsa segmental kolon rezeksiyonu yapılmalıdır. Geniş polipoid lezyonlar için de segmental rezeksiyon uygulanır.

Evre I KRK'de cerrahi tek küratif tedavi seçeneğidir. Cerrahi laparoskopi ya da laparatomi ile yapılabilir. Barsak devamlılığını sağlamak açısından komplikasyonsuz cerrahilerde primer anastamoz yapılır; ancak peritonit, perforasyon tablosu varsa ya da sol kolon obstruksiyonu mevcut ise kolostomi veya ileostomi açılmalıdır.

2.1.8.2. Evre II ve Evre III Kolorektal Kanserlerde Tedavi

Metastatik olmayan KRK'lerde (evre II ve evre III) öncelikle kolektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Rezeksiyon küratif olacak şekilde yapılmalı, şüphelenilen lenf nodundan biyopsi alınmalınır.

Neoadjuvan kemoradyoterapi ya da radyoterapi lokal ileri rektum kanserlerinde yaygın bir uygulamadır. Neoadjuvan radyoterapi (RT) süresince, 5-FU infüzyonu veya günlük kapesitabin kullanımı radyoterapi duyarlılığını arttırmaktadır. Kolon kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapi ile ilgili kısıtlı veriler mevcuttur. Olgu sunumu ve olgu serilerinde neoadjuvan kemoterapinin kolon kanserinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (72, 73).

Adjuvan tedavi ile ilgili çalışmalarda daha çok evre III hastalarda sağkalım avantajı gösterildiği için tedavisiz izlem evre II hastalarda seçenek olarak tercih edilebilir. Evre II hastalar adjuvan tedavi için risk faktörleri açısından değerlendirilir. Düşük riskli evre II hastalarda adjuvan tedaviye gerek yoktur. Yüksek riskli (T4, kötü diferansiye tümör, lenfovasküler invazyon, tümör obstruksiyonu ya da perforasyonu, pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu diseksiyonu) evre II hastalarda 5-FU /Lökovorin (LV), oksaliplatin, kısa dönem fluorourasil ve lökovorin (FOLFOX), tek ajan kapesitabin, kapesitabin/oksaliplatin (XELOX) veya bolus 5-FU/LV/oksaliplatin (FLOX) adjuvan tedavi için seçilebilir (74, 75).

Evre III KRK tanılı hastalar adjuvan kemoterapiden en fazla fayda gören gruptur. Küratif rezeksiyondan sonra 6 ay adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmelidirler (76). Cerrahiden sonra kemoterapi başlama zamanı için görüş birliği yoktur. Cerrahi sonrası tam iyileşme olduktan sonra kemoterapi başlamalıdır. Cerrahi sonrası iyileşmede uzama veya komplikasyonlar nedeniyle çoğunlukla kemotrapi ile arasında 8 hafta veya daha fazla süre olmaktadır. Kemoterapinin 8 haftadan daha fazla gecikmesinin daha yüksek mortalite ile ilişili olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (77).

Evre III KRK hastalarında oksaliplatininin floropirimidinlere eklenmesiyle yapılan randomize kontrollü çalışmalarda oksaliplatinli rejimler daha faydalı bulunmuştur. FOLFOX rejimi evre III kolon kanseri için standart rejimdir (78, 79). Hem FLOX hem de XELOX daha toksiktir; ancak infüzyon pompası takılamayan durumlarda tercih edilebilir. Kapesitabin bir ön ilaç olan floropirimidindir. Enzimatik aktivasyon sonrası hücre içinde 5-FU'ya dönüşür. XELOX rejimi (kapesitabin 1000 mg/m^2 14 gün, günde 2 kere her 21 günde bir ve oksaliplatin 1. günde 130 mg/m^2 intravenöz) ve FU/LV rejimi 1886 evre III KRK hastada karşılaştırılmış ve XELOX rejimi ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (80).

Oksaliplatin kullanımının kontrendike olduğu (bilinen nöropatisi olan hastalar) veya oksaliplatin içeren rejimleri tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda florourasil temelli tedaviler seçilebilir. Florourasil yüksek doz ve düşük doz kıyaslanan çalışmalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında fark bulunmazken; kadınlarda ve yaşlılarda yüksek doz rejim daha toksik bulunmuştur (81-83).

Avrupa/Kanada X-ACT çalışmasında evre III KRK tanılı 1987 hastada 6 ay tek başına kapesitabin (1250 mg/m^2 2 günde bir 14 gün, 21 günde bir) ve aylık FU/LV (Mayo rejimi; 5 gün ayda bir) karşılatırılmış ve tedaviler birbirine eşit etkinlikte bulunmuştur (84). İrinotekan temelli kemoterapi adjuvan tedavide önerilmemektedir.

2.1.8.3. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Tedavi

Hastaların yaklaşık %20'si tanı anında metastatiktir. En yaygın metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer, lenf nodları ve peritondur. İzole akciğer ve karaciğer metastazı olanlar, lokal rekürrensi olan hastalar ve sınırlı intraabdominal hastalığı olanlar cerrahi eksizyondan fayda görürler. Çoğu metastatik kolorektal kanserli hasta için sistemik kemoterapi küratif değil palyatiftir. Tedavinin amacı genel sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

2.1.8.3.1. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Kemoterapi

Metastatik KRK olgularında etkinliği onaylanmış güncel tedavi seçenekleri; 5-FU/LV, kapesitabin, irinotekan, oksaliplatin, bevasizumab, setuksimab, panitumumab, ziv-aflibersept, ramusirumab, regorafenib ve trifluridin-tipirasilin tek ajan ya da kombinasyonlarla kullanılmasıdır. Klinik rehberlerde hedefe yönelik tedavilerle birlikte ya da birlikte olmaksızın FOLFOX, FOLFIRI (5-FU, LV, İrinotekan), XELOX, infüzyonel FU/LV ya da kapesitabin veya FOLFOXIRI şemaları önerilmektedir (85-90).

Tournigand ve ark.'nın FOLFOX-6 ve FOLFIRI'yi karşılaştırdığı çalışmada infüzyonel 5-FU/LV şeması kullanılmış olup gruplar arasında tek fark oksaliplatin veya irinotekan olarak planlanmış, bütün hastaların progresyon halinde diğer rejime geçişine izin verilmiştir. İki grup arasında etkinlik benzer olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışma ile metastatik hastalarda ilk sıra tedavide iki rejimden herhangi biri kabul edilebilir bir seçenek haline gelmiştir (91).

FOLFIRI, bolus IFL ve kapesitabin+irinotekan kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada FOLFIRI kolunda progresyonsuz sağkalım, medyan sağkalım anlamlı yüksek bulunmuştur. Kapesitabin ile kombinasyonda ise kusma, diyare ve dehidratasyon yan etkisi daha çok görülmüştür. Çalışmanın ilerleyen döneminde kapesitabin koluna devam edilmeyek tedavilere bevasizumab eklenmiştir.

Progresyonsuz sağkalım FOLFIRI+bevasizumab kolunda daha uzun saptanmış; ancak ≥ greyd 3 hipertansiyon da diğer gruba göre daha yüksek oranda görülmüştür (92).

XELOX ve FOLFOX rejimlerinin karşılaştırıldığı geniş katılımlı bir randomize çalışmada, XELOX rejiminin FOLFOX'tan daha aşağı olmadığını, kabul edilebilir toksisite oranları ile FOLFOX'un alternatifi olabileceği gösterilmiştir (88).

2.1.8.3.2. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Günümüzde metastatik KRK de tedavi hedefi olarak epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve VEGF/VEGFR sinyal yolağı (antianjiyojenik ilaçlar) ön plana çıkmıştır.

EGFR hedefleyen ilaçlar: Bu grupta setuksimab ve panitumumab yer almaktadır. Setuksimab ve panitumumab EGFR'ye karşı monoklonal antikorlardır. RAS ve BRAF wild tip mutasyonu olan hastalarda FOLFOX veya FOLFIRI ile birlikte ya da tek başına verilebilirler. Setuksimabın sağkalıma olumlu etkisi CRYSTAL çalışmasında gösterilmiştir (93). Başka bir çalışmada KRAS wild tip mutasyonu olan metastatik KRK hastalarında setuksimab ile daha iyi genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve tedavi yanıtı elde edilmitir (94). Setuksimab ve panitumumab aynı etki mekanizmasına sahiptir; ancak setuksimab kimerik yapıda iken panitumumab tamamen insan monoklonal antikorudur ve daha az antijeniktir.

Metastatik KRK hastalarda RAS mutasyon durumu anti-EGFR tedaviden fayda görebilecek hasta seçiminine yardımcı olur. Anti-EGFR monoklonal antikorlar (setuksimab ve panitumumab) sadece RAS mutasyonu wild tip olan hastalarda kullanılmalıdır. KRAS ve BRAF mutasyonu olanlarda RAS-RAF-MAPK sinyal yolu EGFR yoluyla uyarılmaya ihtiyaç duymaksızım aktive olur ve bu hastalar anti-EGFR tedaviye direnç gösterirler. Sadece ekzon 2'de KRAS mutasyonu olması tedaviye yanıtı garanti etmez. Bu nedenle KRAS mutasyonu yerine tüm mutasyonları değerlendirmek tedavi yanıtını ön görmede daha yardımcı olabilir. PRIME çalışmasında daha önce tedavi almamış 1183 hasta FOLFOX+panitumumab ve sadece FOLFOX olmak üzere 2 gruba ayrılmış. KRAS mutasyonu (ekzon 2) olmayan 107 hastanın ekzon 3 ve 4'te de mutasyonu ve NRAS mutasyonu (ekzon 2

ve 3) saptanmış. Bu mutasyona sahip olanların da panitumumaba daha kötü yanıt verdiği progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın daha kötü olduğu saptanmıştır (95).

BRAF mutasyonun anti-EGFR tedavi yanıtsızlığına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (96, 97).

PIK3CA (98, 99), p53 (100), PTEN (101), EGF polimorfizmi (102), IGF-1 yolağındaki genlerin mutasyonu (103, 104) ile anti-EGFR tedavi yanıtı arasındaki ilişkili araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır.

Antianjiojenik tedavi: Bu tedavinin asıl etkisi vasküler endotel hücrelerindeki VEGF sinyalini bloke etmektir. Tümör ile ilişkili vasküler yapı malign özellikte değildir ve tümör hücrelerinde görülen RAS ve BRAF mutasyonunu taşımazlar. Anti-EGFR ile karşılaştırıldığında antianjiojenik tedavi MAPK yolağındaki mutasyon durumundan daha az etkilenir (105). KRK anti-VEGF tedavinin etkisinin kanıtlandığı ilk malignitedir (106). VEGF/VEGFR yolağı tümör anjiojenezinde önemli bir rol oynar. Bu yolak ile ilgili olan VEGF inhibitörü ve VEGFR inhibitörleri çalışılmıştır. VEGF'yi bloke eden ilaçlar başlıca bevasizumab ve ziv-afliberseptir. VEGF inhibisyonu için en iyi araştırılmış ajan bevasizumabdır. Bevasizumab IgG1 yapısında rekombinan humanize bir monokonal antikordur. VEGF'nin tüm izoformlarını tanıma yeteneğine sahiptir. Uygulandıktan sonraki yarı ömrü ortalama 20 gün (11-50 gün) civarındadır. Dolaşımdaki VEGF'yi bağlayarak (ligand miktarını önemli oranda azaltarak reseptör aktivasyonunu engeller) endotel proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu engeller. Aynı zamanda endotel hücrelerinde apoptozisi uyararak var olan damarlarda da regresyon sağlar (107).

Birçok randomize faz II çalışmanın sonuçları havuzlandığında bevasizumabın rezeke edilemeyen metastatik KRK tedavisinde birinci basamak 5-FU/LV'ye eklenmesinin genel sağkalımda artış sağladığı görülmektedir (108).

Bevasizumabın progresyonsuz sağkalımı en çok uzattığı tedavi rejimleri ise oksaliplatin temelli olanlardır (109). Henüz FOLFIRI ve FOLFIRI+bevasizumabı karşılaştıran bir çalışma yoktur; ancak 376 hastanın FOLFOX4+bevasizumab,

FOLFIRI+bevasizumab ve sadece kemoterapi olmak üzere iki gruba ayrıldığı çalışmada medyan progresyonsuz sağkalım bevasizumablı grupta 9.6 ay bevasizumabsız grupta 8.4 ay (HR: 0.86), genel sağkalımda ise fark olmadığı bulunmuştur. FOLFOX ya da FOLFIRI ile bevasizumabın metastatik KRK olgularında 1. basamak tedavi olarak verilebileceği önerilmiştir (110).

Bevasizumabın tedaviye eklenmesiyle objektif bir yanıt elde edilmese bile sağkalım üzerine olumlu etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. IFL+bevasizumab ve IFL kollarına ayrılan bir çalışmada bevasizumab eklenmesinin yanıttan daha çok progresyonsuz ve genel sağkalım üzerine etkisi olduğu görülmüştür (106). Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre bevasizumaba yanıt vermediği kabul edilen grubun bevasizumaba yanıt veren grup kadar bevasizumabdan fayda gördüğü tespit edilmiştir (111).

Bevasizumabın KRK dışında onaylanmış endikasyonları: Persistan, rekürren, metastatik servikal kanser, progresif giloblastoma, lokal ileri ve metastatik non-skuamoz hücreli akciğer kanseri, platin bazlı kemoterapiye dirençli epitelyal over kanseri, fallop tüpü kanseri, primer peritoneal kanser, metastatik renal hücreli kanserdir. Sınırlı sayıda çalışma ve olgu sunumlarında nöroendokrin tümör tanılı hastaların bevasizumab eklendiği tedavilerden fayda görebileceği belirtilmiştir (112-114).

Bevasizumab yan etkileri: Tüm monoklonal antikorlarda olduğu gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Bu nedenle ilk uygulamada yavaş infüzyon önerilmektedir.

Bevasizumab tedavisi altında bildirilmiş en ciddi yan etkiler gastrointestinal perforasyon ve kanama, pulmoner tromboemboli, yara iyileşmesinde gecikme, hipertansif kriz, nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliğidir. Bevasizumab tedavisi sırasında en sık gelişen yan etkiler ise grade 3-4 asteni, ağrı, hipertansiyon, diyare, epistaksis ve proteinüridir. Nadiren, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir (115).

Hipertansiyon gelişen hastalarda tedavide başta ACE inhibitörleri olmak üzere standart antihipertansif tedaviler önerilmektedir ve çoğu kez bu önlemler yeterli

olmaktadır. Kontrol altına alınamayan ağır hipertansiyon ve hipertansif kriz durumunda bevasizumab tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Bevasizumab uygulaması yara iyileşmesini geciktirebildiği için bevasizumabın cerrahi öncesi ve sonrasında en az 4-6 hafta süreyle uygulanmaması önerilmektedir.

Greyd 1 epistaksis %35 oranında görülürken ciddi kanamalar çok nadirdir. Fatal hemoptizi akciğer kanseri tedavisi sırasında bildirilmiştir. Nadiren de olsa gastrointestinal kanama, subaraknoid kanama ve hemorajik inme vakaları da bildirilmiştir.

Nefrotik sendrom gelişme sıklığı %1'den daha azdır. Proteinüri daha sıklıkla görülür.

Çok nadir olmasına rağmen hayatı en fazla tehdit eden komplikasyon %2 oranında görülebilen perforasyondur.

Diğer nadir ama oldukça ciddi yan etki arteriyel trombotik olaylardır. Serebral vasküler olaylar, pulmoner emboli, miyokard infarktı, trans iskemik atak ve anjina gibi arteriyel trombotik olaylar bevasizumab içermeyen kolda %2,5; bevasizumab kolunda %5 oranında saptanmıştır (116).

Arteriyel trombotik olaylara ek olarak yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, bevasizumab kullanılmayan kol ile kıyaslandığında bevasizumab alan kolda %33 daha fazla venöz trombozların görüldüğü saptanmıştır (117).

Bir diğer komplikasyon nadir olarak görülen fistül formasyonudur. Tedavinin kesilmesi ile neredeyse bütün vakaların iyileştiği nadiren fekal diversiyon gerektiği bildirilmiştir (118).

Ziv aflibersept: VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) bağlayan bir füzyon proteinidir. Ziv- Afliberseptin daha önce oksaliplatin rejimi almış ya da dirençli olan metastatik KRK'li hastalarda FOLFIRI kombinasyonu ile birlikte kullanımının sağkalımı uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (119, 120).

KRK l hastalrda etkinliği gösterilen VEGFR inhibitörleri ramusirumab, regorafenib ve nintedanibdir.

Ramusirumab VEGFR-2'yi bloke eden bir monklonal antikordur. RAISE çalışmasında bevasizumab, oksaliplatin ve floropirimidin tedavilerinden sonra progresyon olan hastalar FOLFIRI+ramusirumab ve FOLFIRI+plasebo kollarına ayrılmıştır. Ramirusirumab kolunda medyan sağkalımın daha uzun olduğu saptanmıştır (121).

Regarofenib oral tirozin kinaz inhibitörüdür ve VEGFR 1-3'ü inhibe etmektedir. CORRECT çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında medyan sağkalım ve PFS daha iyi bulunmuştur (122).

Nintedanib platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), VEGFR ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) üzerine etkili potent bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Nintedanibin metastatik KRK'de etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur (123, 124). Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada standart tedavilere dirençli KRK'li hastalarda nintedanibin PSF avantajı sağladığı bildirilmiştir (125).

2.1.9. Prognostik Faktörler

2.1.9.1. Patoloji ile İlgili Faktörler

KRK'de en önemli prognostik faktör tanı anındaki evredir. Hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelerine göre değişmektedir.

Amerikan Patoloji Derneği 2000 yılında kolorektal kanserlerde prognostik ve prediktif olduğu varsayılan faktörlerin doğruluğunu ve kullanılabilirliğini değerlendirilen bir konsensus taslağı (College of American Pathologists Consensus Statement) yayınlamış ve değişkenleri 4 kategoriye ayırmıştır (74).

Kategori-1: Prognostik değeri ispatlanmış faktörlerdir. Bu faktörler TNM evreleme sistemi, kan ve lenfatik damar invazyonu, küratif amaçlı yapılan cerrahi sonrası rezidüel tümör, histopatolojik inceleme ile değerlendirilmese de operasyon öncesi CEA yüksekliğidir.

Kategori-2A: Prognostik ve prediktif değeri çalışmalarda gösterilmiş, güncel patoloji raporlarında belirtilmesi gereken; ancak istatiksel olarak doğruluğu test edilmesi gereken faktörlerdir. Bu kategoride tümör greydi, peritoneal yüzeyi içermeyen

cerrahi materyalin radial sınır durumu ve neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör kalması yer almaktadır.

Kategori-2B'ye dahil edilen fatörler kategori-1 ya da -2A kapsamına göre daha yetersiz verisi olan faktörlerdir. Bu kategoriye histolojik tip, MSI ile ilişkili histolojik özellikler, yüksek derece MSI (MSI-H), 18q heterozigosite kaybı, tümör sınırının konfigürasyonu dahil edilmiştir.

Kategori-3: Prognostik değeri yeterince çalışılmamış faktörleri içermektedir. MSI-H ve 18q heterozigosite kaybı dışındaki bütün diğer DNA ile ilgili moleküler belirteçler, perinöral invazyon, mikrodamar dansitesi, tümör ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiasyon, nükleer kümelenme bölgeleri ve proliferasyon bu kategoriye dahil edilmiştir.

Kategori-4 ise yeterince çalışılmış; ancak prognostik anlam gösterilememiş faktörleri içerir. Tümör boyutu ve tümör kitlesinin konfigürasyonu kategori 4'ü oluşturur.

Tümörün lokal yayılımı sağkalımla ilgili bağımsız bir faktördür. Tümörün serozal tutulum yapması prognozu kötü etkilemektedir. Serozal yayılım 3 şekilde olabilir; tümörün serozal yüzde inflamatuar reaksiyon, erozyon veya ülserasyonla birlikte olması, serozal yüzeye yakın tümör hücreleri ve/veya inflamatuar reaksiyon olması, visseral peritonda ülser ile birlikte peritonda serbest tümör hücrelerinin görülmesi serozal tutulum olduğu anlamına gelmekte ve TNM evlereme sisteminde T4a'ya karşılık gelmektedir. Serozal yüzde serbest tümör hücrelerinin bulunması diğer iki formdan daha kötü prognozludur (74, 126).

Daha önce yapılan çalışmalarda tümör boyutunun ve makroskopik konfigürasyonun prognoza etkisi olmadığı belirlenmişse de yeni veriler tümör boyutunun rektum kanserinde değil ama kolon kanserinde kötü prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. Özellikle tümörün >4.5 cm olması bağımsız olarak kötü bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (127). Tüm lokalizasyondaki tümörler için üst sınır farklı olmakla birlikte sağdan sola doğru azalmaktadır (127).

Bölgesel lenf nodu tutulumu (özellikle kaç lenf nodunun tutulduğu) hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir (128). Aynı zamanda lenf nodu

tutulumu KRK'de adjuvan tedavi gerekliliğini de belirler. Lenf nodu tutulumu tümörün transmural invazyonu ve tümörün histolojik greydi ile de ilişkilidir. Lenf nodu tutulumu olan ve olmayan evrelerde kaç adet lenf nodunun çıkarıldığı da prognoz ile ilişkilidir (129, 130). Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı 12'den az ise olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (131). Tutulan lenf nodu oranın çıkarılan lenf nodu sayısına oranının prognoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla beraber bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (132).

Lenfovasküler, perinöral invazyon, cerrahi sınırların pozitif olması (R1, R2) kötü prognostik faktörlerdir (74, 133).

Primer tümörün loklaizasyonu genellikle lokorejyonel hastalık olarak tanı aldıklarında prognoz açısından pek fark oluşturmasa da metastatik olduklarında ise sağ kolon yerleşimli olanların daha kötü prognozlu olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (134, 135).

KRK'lerde histolojik tipin prognostik önemi tartışmalı olmakla birlikte bazı morfolojik tipler prognostik önem taşır. Örneğin taşlı yüzük hücreli kanserler en agresif adenokarsinom tipi olup en kötü prognoza sahipken; MMR eksikliği ile ilişkili olan medüller tip daha iyi prognoza sahiptir. Birçok tümör müsin üretmektedir. Müsin birikimi ekstrasellüler ya da intrasellüler olabilir. İntrasellüler müsin üreten tip taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılmaktadır ve kötü prognoza sahiptir. Histopatolojik incelemede %50'den fazla müsin görülür ise müsinöz karsinom olarak değerlendirilir. Sekrete edilen müsin tümörün kolon duvarı boyunca ilerlemesine yardımcı olarak lokal yayılımı kolaylaştırabilir (136, 137).

NCCN, American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) kötü diferansiye olmuş histolojik tiplerin evre II hastalıkta kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (75, 133). DSÖ'nün 2010 sınıflamasında ise kötü diferansiasyonun MMR olan olgularda yüksek greyd yerine düşük greyd olduğu belirtilmiştir.

KRK'nin yaklaşık %10'u kısmen kötü diferansiye olmuştur ve fokal NED odakları içerir. Bez yapısı içermeyen, nöroendokrin diferansiasyonu iyi olan nöroendokrin

tümörler (karsinoid) adenokarsinomlardan ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlardan çok daha iyi prognoza sahiptir. Rutin boyamada nöroendokrin diferansiasyon için özel boyalarla (kromogranin-A, nöron spesifik enolaz, sinaptofizin) değerlendirme ile ilgili veriler yetersizdir. Kötü NED yaygın ise genellikle kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmekle birlikte fokal NED'in prognostik önemi tartışmalıdır. Liu Y. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sinaptofizin ve/veya kromogranin A ile boyanan hastalar NED (+); boyanmayan hastalar NED (-) olarak kabul edilmiş; evre II olan hastalarda NED (+) grubun ortalama sağkalım süresi 38.56 ay; NED (-) grubun 53.18 ay olarak saptanmış ve NED evre II hastalar için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (14). Suresh ve ark.'nın çalışmasında 53 adenokarsinom tanılı hastanın 18 tanesinde NED tespit edilmiş. NED; yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, histolojik tip, greyd, evre ve sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır (16).

Evreden bağımsız olarak tümör sınırının konfigürasyonunun prognostik önemi vardır. Özellikle düzensiz, infiltratif patern, ekspansil büyümenin kötü prognostik özellik taşıdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (138, 139).

Mikrodamar yoğunluğu tümörün tetiklediği anjiojenezin göstergesidir. Tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda mikrodamar yoğunluğunun daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140).

Makrofajlar proinflamatuar, tümör supresör makrofajlar (M1) ve aktive makrofajlar (M2) olarak iki ana gruba ayrılırlar. M2 makrofajların aynı zamanda immünsüpresif ve anjiojenezi uyarıcı etkileri de vardır (141). Tümör ilişkili makrofajların çoğunluğu M2 fenotipindedir; ancak fenotip tümör mikroçevresi ve sitokinler tarafından değiştirilebilir (142). Kolorektal kanserlerde TAM'ların VEGF sekrete ederek anjiogenez ve metastaz ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (143). Literatürde TAM'ların kolorektal kanserlerde antitümör etkinliği olduğu ve daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar (144, 145) olduğu gibi tam tersi tümör progresyonu ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır ve bu farklı etkilerin TAM'ın yerleşim yeri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (146, 147). Birçok kanser tipinde tümör ilişkili lenfositlerin iyi prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. CD4+ ve CD25+ T hücrelerin oluşturduğu anti-tümör immün

yanıtın, CD8+ CD45RO+ hücrelerin oluşturduğu yanıttan daha güçlü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca lenfoid infiltrasyonun MMR eksikliği ile ilişkili olduğu bu nedenle de iyi prognostik olduğu düşünülmüştür. Lynch sendromunda da MMR ve MSH-I genlerinde mutasyon vardır ve histopatolojik incelemede lenfoid infiltrasyonlar görülmektedir (148, 149).

2.1.9.2. Klinik ve Laboratuvar ile İlişkili Faktörler

Preoperatif CEA düzeyinin prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir. CEA düzeyinin >5ng/mL olması evreden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Lenf nodu negatif olup CEA düzeyi yüksek olan hastaların, rekürrens riski daha fazla olduğu için eşlik eden diğer risk faktörleri de gözden geçirilerek adjuvan tedavi açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (135, 150).

Birçok çalışma obstruksiyon ve perforasyonun bağımsız olarak kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Obstruksiyon ve perforasyon kliniği ile başvuru acil cerrahi gerektiren durumlardır. Yapılan bir çalışmada perforasyon veya obstruksiyon ile acil opere edilen hastaların tümörlerinin histopatolojik özelliklerinin daha agresif profil ile uyumlu olduğu görülmüştür (151). NCCN ve ESMO rehberleri hem obstruksiyonu hem de perforasyonu kötü prognoz ile ilişkili bulurken ASCO sadece perforasyonu kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirmiştir (75, 133).

2.1.9.3. Moleküler Faktörler

KRK'lerde prognostik değeri olabilecek birçok moleküler belirteç vardır. Yapılan çalışmalarda henüz klinik önemi saptanmış tek belirteç MMR eksikliğidir. MMR eksikliği Lynch sendromunda ve sporadik kanserlerin %10-20'sinde saptanmaktadır. MMR eksiklğinde yüksek oranda DNA replikasyon hatası olur ve bu durum mikrosatellit instabilite (MSI) olarak adlandırılmaktadır (152). MMR eksikliğinin erken evre KRK için iyi bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. MSI'nin metastatik KRK'deki önemi net değildir. Metastatik KRK olgularında MSI yaklaşık %3,5 olarak bulunmuştur (152).

EGFR sinyali kolon kanserinde aktif yolaklardan biridir. RAS ve BRAF onkogenlerinde mutasyon olması sonucu bu yolakta aktivasyon meydana gelir. EGFR bloklanmış olsa bile aktivasyon devam eder. Bu nedenle KRAS mutasyonu

olan hastalar anti-EGFR tedaviye yanıt vermez. RAS (K ve NRAS) mutasyonu anti-EGFR yanıtsızlığı için prediktif gösterge olmakla birlikte prognostik önemi gösterilememiştir (153).

BRAF mutasyonu (özellikle V600E) sporadik KRK'lerin %10'undan daha azında görülür. BRAF mutasyonu MSI olmayan olgularda kötü prognostik faktördür. MSI olan tümörlerde kötü prognostik faktör değildir (154, 155).

Onsekizinci kromozomun uzun kolundaki delesyon KRK'lerde yaygın olarak görülmektedir. Çalışmalarda 18q delesyonu olan hastalarda (lenf nodu negatif veya pozitif) prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (156, 157).

3- GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada 2006-2015 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen ve aşağıdaki kriterlere uyan metastatik KRK tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

-Ölçülebilir lezyonları olan metastatik/nüks KRK tanılı,

-En az 2 kür bevasizumab tedavisi alan (kemoterapi ile kombine olarak),

-Tedavi cevabı radyolojik olarak değerlendirilebilen,

-Histopatolojik değerlendirme için yeterli parafin tümör dokusu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tedavi yanıtları RECIST kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Tam yanıt, tüm lezyonların kaybolması; parsiyel yanıt, lezyonların çaplarında toplamda ≥%30 azalma; stabil hastalık lezyon boyutlarında toplamda ≤%20 artış ya da <%30 azalma; progresif hastalık, lezyon çaplarında >%20 artış olarak belirtilmiştir (158).

3.2. İmmünhistokimyasal incelemeler

Tümör dokusunda NED değerlendirmek için parafin bloklardan alınan kesitler sinaptofizin ve kromogranin A ile ve TAM için de CD68 boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Materyallere ait parafin bloklardan elde edilen rutin Hematoksilen Eozin (H.E) (Resim 1) preparatları tekrar değerlendirilerek tümör içeren bloklardan immünhistokimyasal çalışma için adezivli lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Ventana otomatik boyama cihazı ile Kromogranin A (Ventana klon:LK2H10), Sinaptofizin (Cell Marque klon:MRQ-40) ve CD68 (Ventana klon:KP-1) immünhistokimyasal boyaları ile immünhistokimyasal çalışma yapıldı.

3.2.1. İmmünhistokimyasal Boyanmaların Yorumlanması

3.2.1.1 Kromogranin A ve Sinaptofizin

0: boyanma yok,

+1: % 2'den daha az oranda tümör hücresinde boyanma var (Resim 2),

+2: %2-%9 oranında tümör hücresinde boyanma var (Resim 3),

+3: %10-%29 oranında tümör hücresinde boyanma var olarak değerlendirildi (Resim 4).

Pozitif olan hücreler en aktif boyanmanın olduğu alanlardan en az 500 hücre sayılarak sayısal olarak belirlendi. Pozitif kontrol olarak tüm preperatlarda normal mukozanın ve sinir hücrelerinin sinaptofizin ve kromogranin A ile boyandığı görüldü.

Sinaptofizin ve kromogranin A için 0 boyananlar *NED negatif* olarak alındı. Sinaptofizin ve veya kromogranin ≥ +1 boyananlar *NED pozitif* olarak kabul edildi.

3.2.1.2. TAM

Tümör çevresinde CD68 pozitif hücreler sayıldı

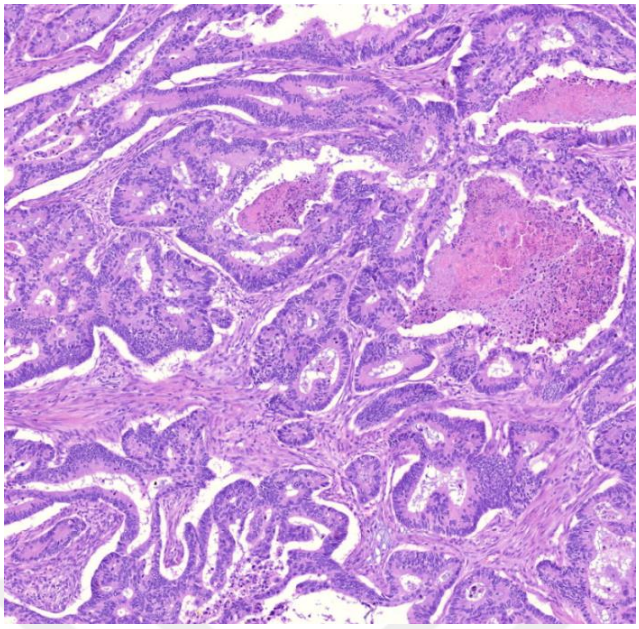
0: Tümör çevresi stromada boyanma yok,

+1: Tümör çevresi stromada %25'den az oranda hücrede boyanma var,

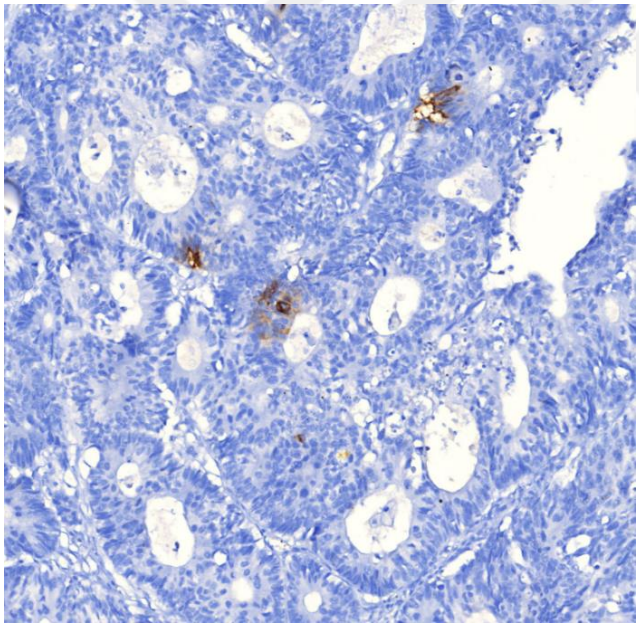
+2: Tümör çevresi stromada %25-%49 oranında hücrede boyanma var,

+3: Tümör çevresi stromada %50-%74 oranında hücrede boyanma var,

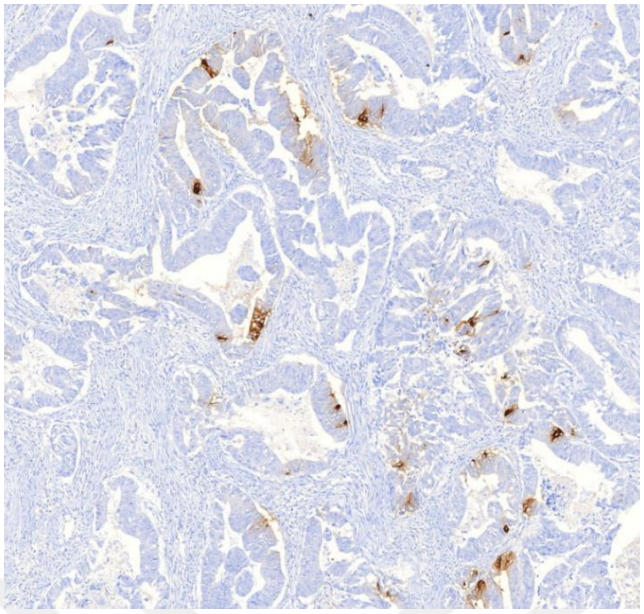
+4: Tümör çevresi stromada %75 ve daha fazla oranda hücrede boyanma var olarak değerlendirildi (Resim 5).



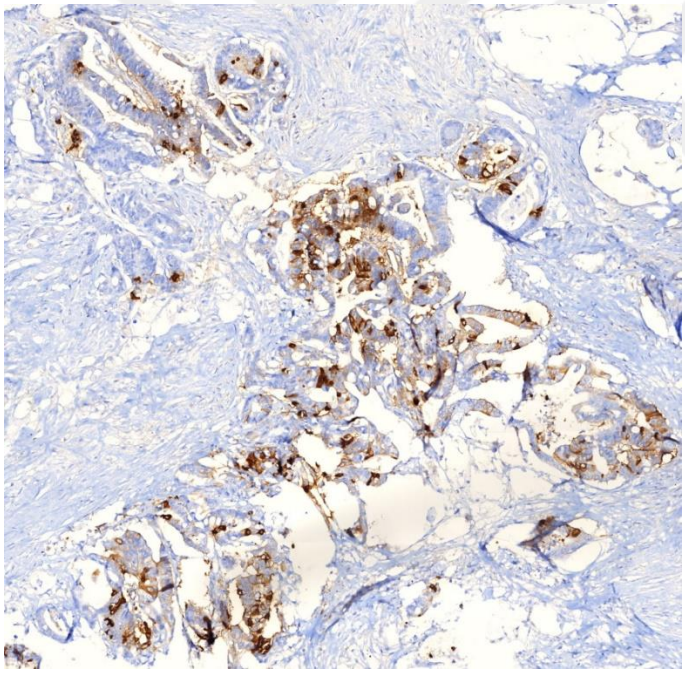
Resim 1: Kolon adenokarsinomu (H.E, x200)



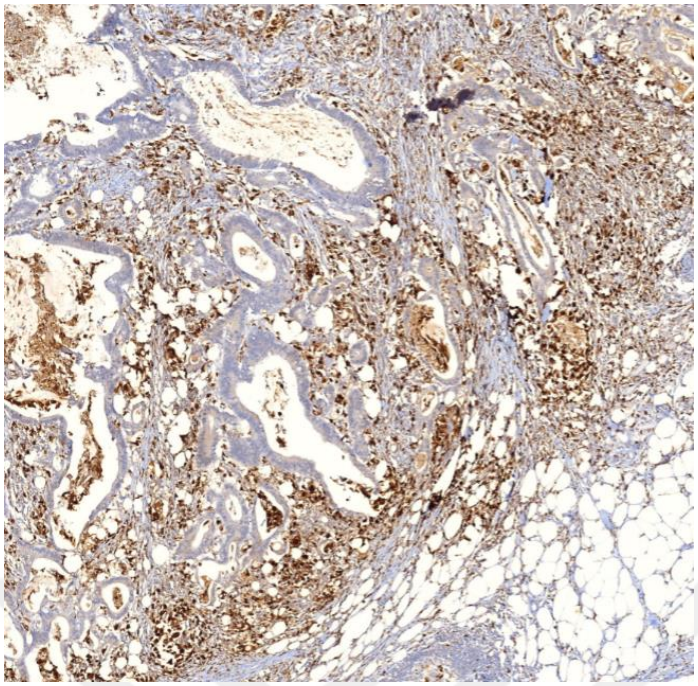
Resim 2: Tümör hücrelerinde +1 kromogranin A boyanması (Kromogranin A, x200)



Resim 3: Tümör hücrelerinde +2 kromogranin A boyanması (Kromogranin A, x200)



Resim 4: Tümör hücrelerinde +3 kromogranin A boyanması (Kromogranin A x200)



Resim 5: Tümör çevresi stromada artmış sayıda gözlenen makrofaj hücreleri (CD68, x200) (+4)

3.3. İstatistiksel analiz

Statistical Package for Social Sciences version 10.0 (SPSS10.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında (GA) değerlendirildi. $P<0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli sağkalım analizleri Log Rank testi ile; çok değişkenli sağkalım analizleri Cox regresyon analizi ile; sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Hasta özellikleri, tedavi özelliklerinin dağılımında Student's T testi kullanıldı.

4-BULGULAR

4.1. Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Toplamda 123 hasta seçildi. Hastaların tanı tarihleri 04.08.1995 ile 21.07.2015 ve bevasizumab başlanma tarihleri 22.03.2006-04.11.2015 arasında idi. Hastaların 102 tanesi ölmüş olup 21 tanesi hayattadır. Çalışmaya alınan hastalardan 23 tanesinin patoloji bloklarına ulaşılamadı. Kalan hastaların 100 tanesinin patoloji bloğu ve H.E. boyama ile tümör dokusu mevcuttu; ancak 4 hastanın teknik nedenlerle sinaptofizin, kromogranin A ve CD68 boyanan preperatlarında tümör dokusuna rastlanamadı. Bir hastanın sadece kromogranin A ile boyamada, 2 hastanın sinaptofizin ve CD68 ile boyamada, 1 hastanın da sadece sinaptofizin ile boyanan preperatta tümör dokusu mevcuttu. Her 3 boya ile değerlendirmede tümör dokusu olan hasta sayısı 92 idi. Hastaların 7 tanesinin 2 kürü tamamlayamadığı için yanıt değerlendirmesi yapılamadı. Bu hastaların 2 tanesi kemoterapiyi tolere edemediği için, 2 tanesi uzamış nötropeni nedeniyle, 1 tanesi intrakraniyal kanama geçirdiği için bevasizumab kesilmiş olup 1 hasta da takipten çıkmıştır.

Çalışmaya alınan 123 hastanın çoğunluğu erkek idi (n=79). Tanıda medyan yaş >50 olan olan hasta sayısı 89 idi. Hastaların tümör lokalizasyonu daha çok sol kolonda idi (n=85). Kolon ve rektum olarak ayrıldığında ise hastaların çoğu kolon kanseri tanılıydı (n=78). Hastaların 90 tanesi tanı anında metastatikti. En çok metastaz karaciğerde (n=103) görülmekle birlikte hastaların çoğunda birden fazla metastaz bölgesi mevcuttu (n=106).

KRAS mutasyonu 58 hastada mutant, 49 hastada wild tip idi. Kalan hastaların KRAS mutasyon durumu bilinmiyordu.

Hastaların çoğunluğunun (n=76) tedavi öncesi CEA yüksekliği mevcuttu.

Hastaların 93 tanesi (%75,6) irinotekan tabanlı (FOLFIRI, IFL, IRI), 23 tanesi (%18,7) oksaliplatin tabanlı (FOLFOX, XELOX, FOLFIRINOX), 7 tanesi (%5,7) floropirimidinli (kapesitabin) rejimlerle birlikte bevasizumab almıştı. Metastatik kolorektal kanseri tedavisinde bevasizumabı hastaların 43 tanesi 1. basamakta; 53 tanesi 2. basamakta; 16 tanesi 3. basamakta; 8 tanesi 4. basamakta; 2 tanesi 5. basamakta; 1 tanesi de 6. basamakta almıştı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hasta özellikleri

Parametre	N (%)
Kadın/Erkek	44/79
Medyan yaş (dağılım)	57 (30-76)
<50	34
>50	89
Primer tümör lokalizasyonu	
Sağ kolon	38
Sol kolon	85
Primer tümör lokalizasyonu	
Kolon	78
Rektum	45
Tanıda metastaz	90
Nüks	33
Metastaz bölgeleri	
Karaciğer	103
Akciğer	44
Periton-omentum-mezenter	25
Lenf nodu ve yumuşak doku	23
Sürrenal bez	11
Santral sinir sistemi	9
Kemik	9
Dalak	2
Pankreas	2
KRAS mutasyon durumu	
Mutant	58
Wild tip	49
Bilinmeyen	16
Tanıda CEA düzeyi	
Yüksek	76
Normal	47
Bevasizumabın uygulandığı basamak	
1. Basamak	43
2. Basamak	53
3. Basamak	16
4. Basamak	8
5. Basamak	2
6. Basamak	1
Bevasizumab ile birlikte uygulanan kemoterapi şemaları	
Oksaliplatin tabanlı	23 (18,7)
İrinotekan tabanlı	93 (75,6)
Floropirimidin	7 (5,7)

4.2. Tedavi etkinliği

Hastaların medyan takip süresi 47,4 aydı. Medyan bevasizumab kür sayısı 4,5 idi. Bevasizumablı rejim altında hastaların 1 tanesinde (%0,9) tam yanıt, 30 tanesinde parsiyel yanıt (%25,6), 52 tanesinde stabil hastalık (%44,4) ve 34 tanesinde (%29,1) progresyon saptandı. Objektif yanıt oranı %26,5 idi.

Hastaların medyan PFS süresi 7,1±0,6 ay (6,0 – 8,4), medyan OS süresi 15,1±1,6 ay (12,0 – 18,1) olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Tedavi sonuçları

Parametre	
Medyan Bevasizumab kür sayısı (dağılım)	4,5 (1-18)
Yanıt Tam yanıt Parsiyel yanıt Stabil hastalık Progresyon	 1 (0,9) 30 (25,6) 52 (44,4) 34 (29,1)
Medyan yanıt süresi (%95 GA)	5,3 (3,7–6,8)
Medyan PFS süresi, Ay (%95 GA)	7,1±0,6 (6,0 – 8,4)
Medyan OS süresi (%95 GA)	15,1±1,6 (12,0 – 18,1)

PFS: progresyonsuz sağkalım; OS: genel sağkalım; GA: Güven aralığı

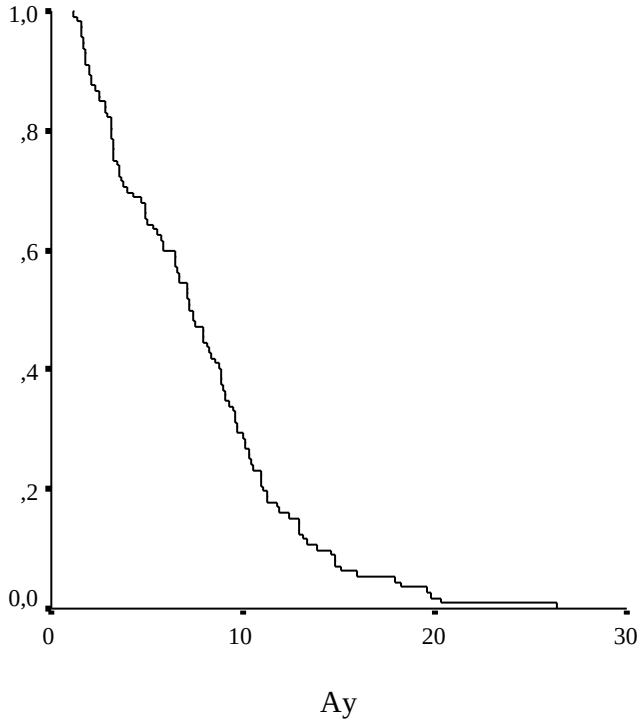
4.3. Progresyonsuz Sağkalım (PFS) ve Genel Sağkalımı (OS) Etkileyen Faktörler

Klinikopatolojik özellikler (yaş, cinsiyet, primer tümörün yerleşimi, tanı anında metastaz durumu, KRAS mutasyonu), tedavi öncesi CEA düzeyi, NED ve TAM'ın OS ve PFS üzerine etkileri değerlendirildi. CEA düzeyinin >5 ng/ml olması yüksek; ≤5 ng/ml olması düşük olarak kabul edildi. NED derecesi sinaptofizin ve kromogranin A ile boyanma durumuna göre belirlendi. Tümör dokusundaki hücrelerin her iki boya ile boyanmaması NED negatif, en az biri ile ≥ +1 boyanması NED pozitif kabul edildi. TAM infiltrasyonu CD68 antikor boyası ile değerlendirildi. CD68 ile +1 ve +2 boyanma (< %50) TAM düşük; +3 ve +4 boyanma (≥ %50) TAM yüksek olarak kabul edildi.

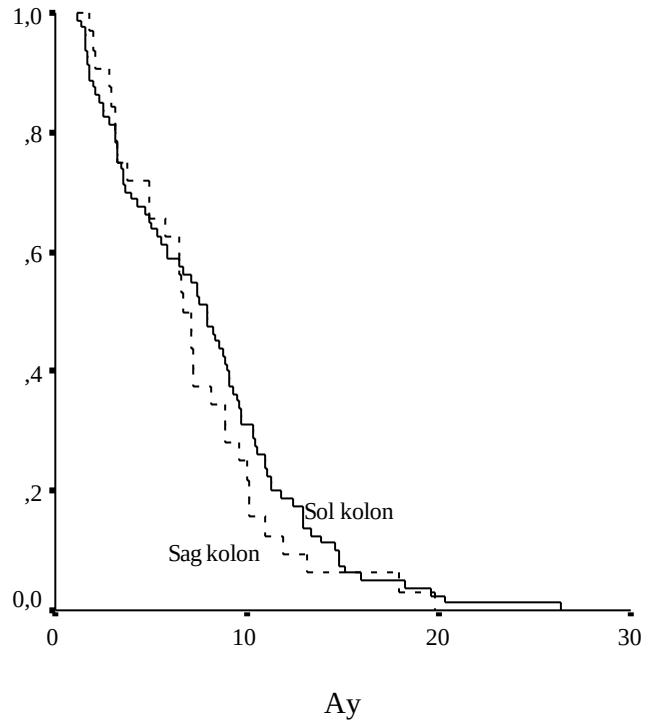
Çalışmamızda medyan PFS olarak 7,1±0,6 ay olarak bulunmuştur (Şekil 4.1) PFS'yi etkileyen faktörler tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde (Tablo 4.3) tümör lokalizasyonu (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3), yaş, cinsiyet (Şekil 4.4), tanı anında metastaz durumu, CEA düzeyi, KRAS durumu (Şekil 4.5), bevasizumabın birlikte uygulandığı kemoterapi protokolleri anlamlı bulunmadı.

PFS sinaptofizin ile pozitif boyananlarda 4,9±1,6 ay (1,6–8,1) boyanmayanlarda 8,3±1,3 ay (5,7–10,8) olarak saptandı (Şekil 4.6) ve istatiksel olarak anlamlıydı (p= 0,0113). Kromogranin A ile pozitif boyananlarda PFS 5,8±1,9 ay (2,1–9,5) iken boyanmayanlarda 7,4±1,0 ay (5,5–9,4) olarak saptandı (Şekil 4.7); ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,6553). NED pozitif olanlarda PFS 5,5±1,4 ay (2,7–8,3) NED olmayan olgularda ise 8,3±1,0 ay (6,3–10,9) olarak saptandı (Şekil 4.8) ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.0085).

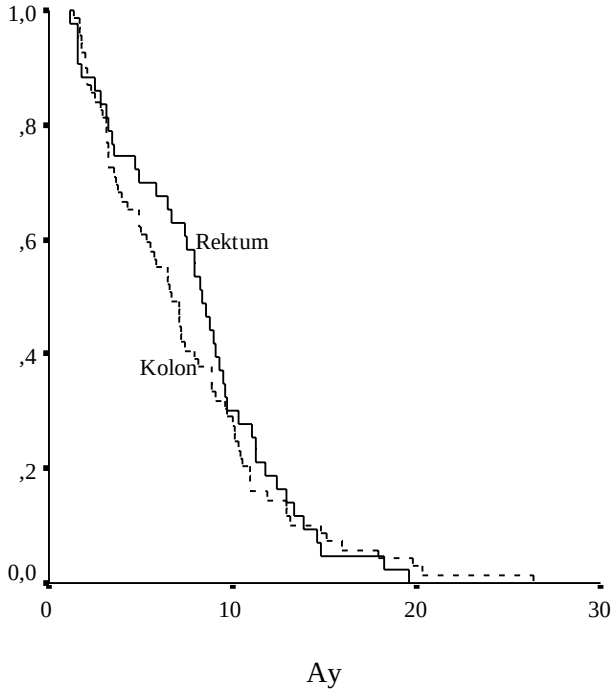
TAM yoğunluğu düşük olanlarda PFS 9,3±1,8 ay (5,8–12,8) iken yüksek olanlarda 6,5±1,2 ay (4,9–8,8) idi (Şekil 4.9) ve istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0272) (Tablo. 4.3)



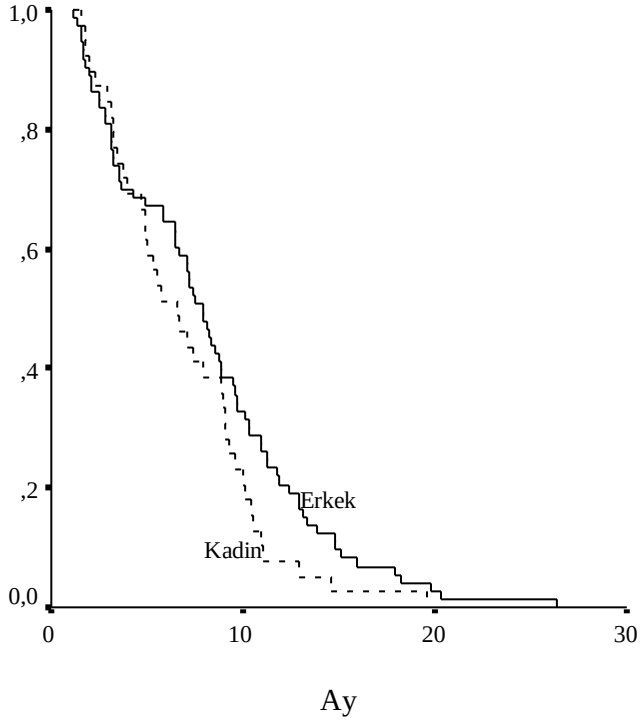
Şekil 4.1 Tüm grubun progresyonsuz sağkalımı eğrisi



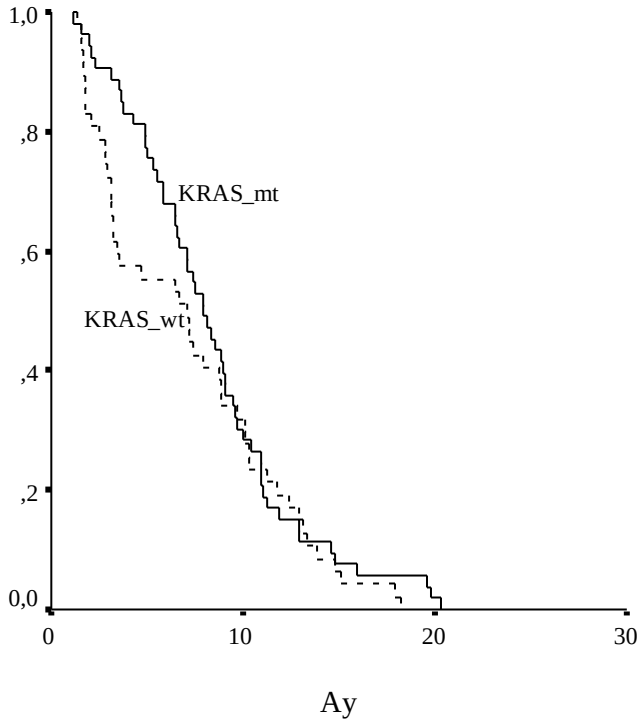
Şekil 4.2 Primer tümör lokalizasyonuna göre sağkalım eğrileri (sağ kolon-sol kolon)



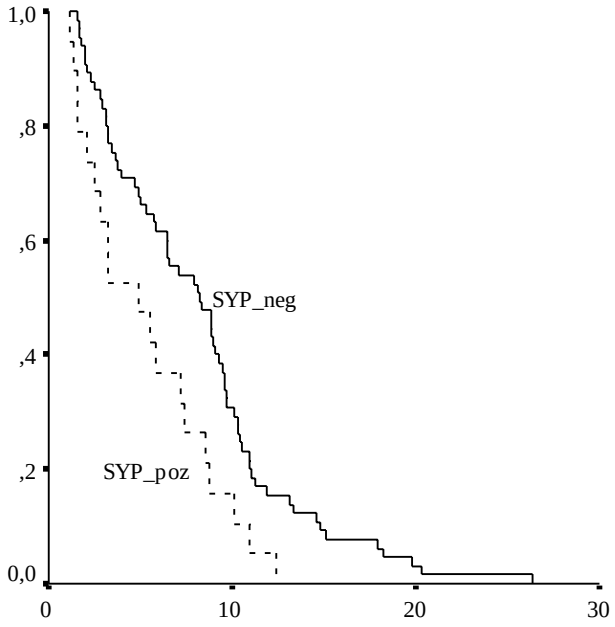
Şekil 4.3 Primer tümör lokalizasyonuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri (kolon-rektum)



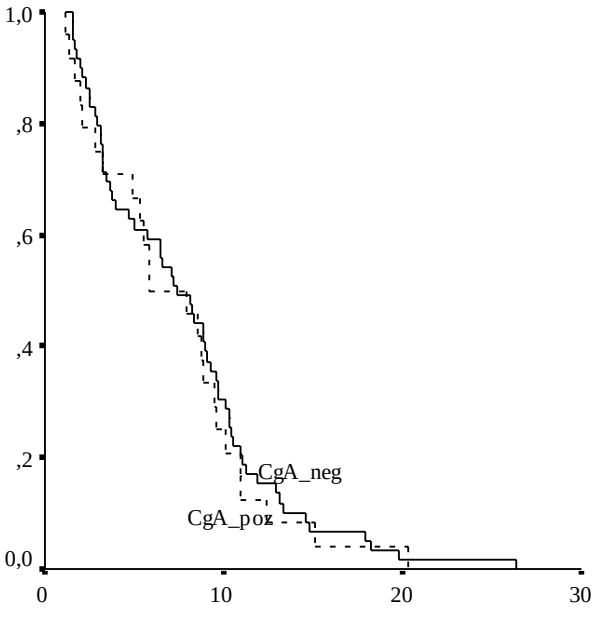
Şekil 4.4 Cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım eğrileri



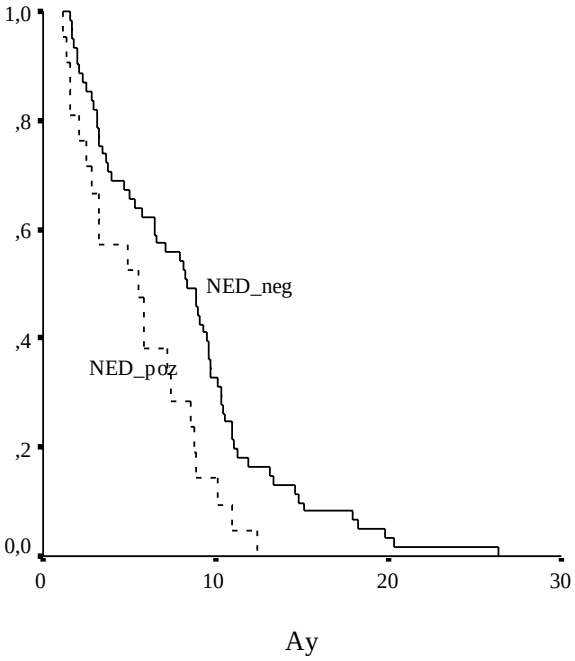
Şekil 4.5 KRAS mutasyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri



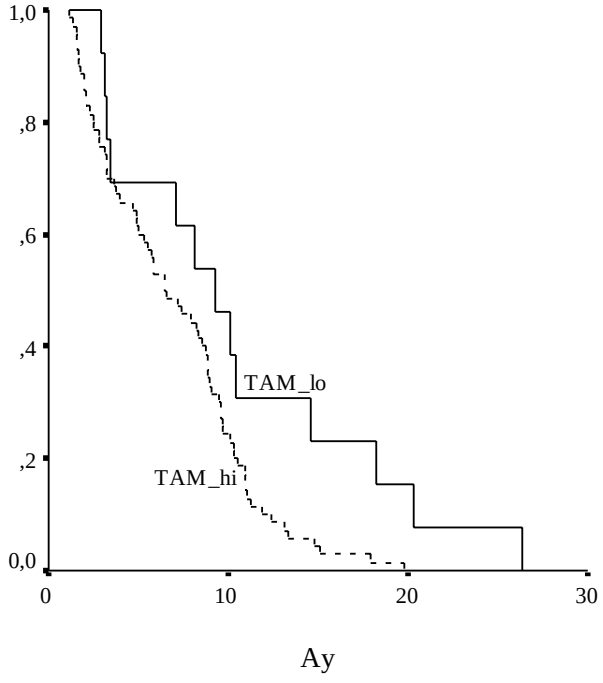
Şekil 4.6 Tümör dokusunda Sinaptofizin ile boyanma durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 4.7 Tümör dokusunda Kromogranin A ile boyanma durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 4.8 Tümör dokusunda NED durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 4.9 Tümör dokusunda TAM yoğunluğuna göre progresyonsuz sağkalım eğrileri

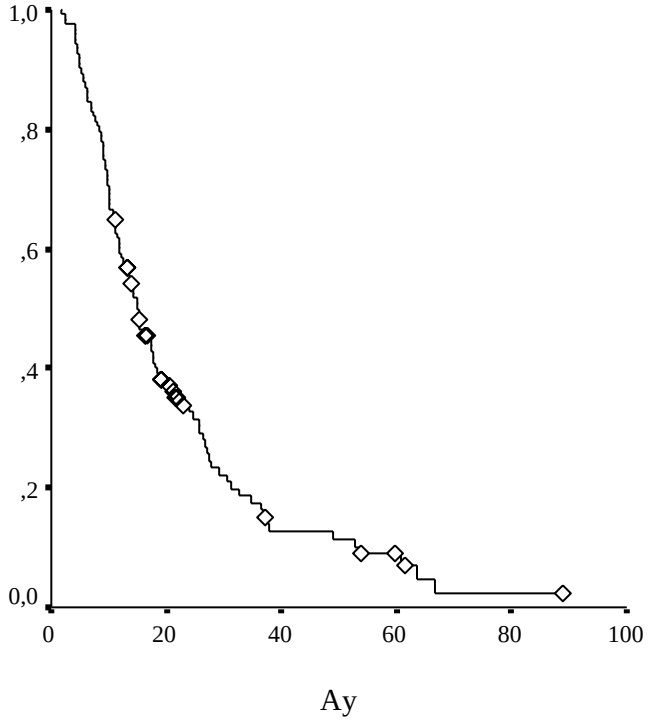
Tablo 4.3 Tek değişkenli analizde PFS'yi etkileyen faktörler

Parametre	Medyan PFS (%95 GA)	P
Primer tümör lokalizasyonu		
Sağ kolon	6,7±0,5 (5,7–7,6)	0,3702
Sol kolon	7,9±0,7 (6,5-9,2)	
Primer tümör lokalizasyonu		
Kolon	6,7±0,8 (5,1–8,2)	0,6858
Rektum	8,3±0,6 (7,2-9,4)	
Yaş		
≤ 50	7,2±1,7 (5,9–10,4)	0,5978
>50	7,4±0,8 (5,9-9,0)	
Tanıda metastaz durumu		
Tanıda metastatik	7,2±0,7 (5,9–8,5)	0,7148
Nüks	7,4±1,0 (5,5-9,4)	
Tedavi öncesi CEA düzeyi		
≤5.0 ng/ml	7,1±0,5 (6,2–8,1)	0,4973
>5.0 ng/ml	7,1±1,4 (4,4 -9,8)	
Kras DURUMU		
Mutant	8,0±0,8 (6,5–9,5)	0,3335
Wild tip	7,1±1,7 (3,8–10,4)	
Bevasizumab + KT protokolü		
Oksaliplatin tabanlı	7,4±0,7 (6,1 – 8,8)	
İrinotekan tabanlı	7,9±0,7 (6,5 – 9,4)	0,7876
SYP		
Negatif	8,3±1,3 (5,7–10,8)	0,0113
Pozitif	4,9±1,6 (1,6–8,1)	
CgA		
Negatif	7,4±1,0 (5,5–9,4)	0,6553
Pozitif	5,8±1,9 (2,1–9,5)	
NED derecesi		
Negatif	8,3±1,0 (6,3 – 10,9)	0,0085
Pozitif	5,5±1,4 (2,7 – 8,3)	
TAM		
Düşük	9,3±1,8 (5,8–12,8)	0,0272
Yüksek	6,5±1,2 (4,9–8,8)	

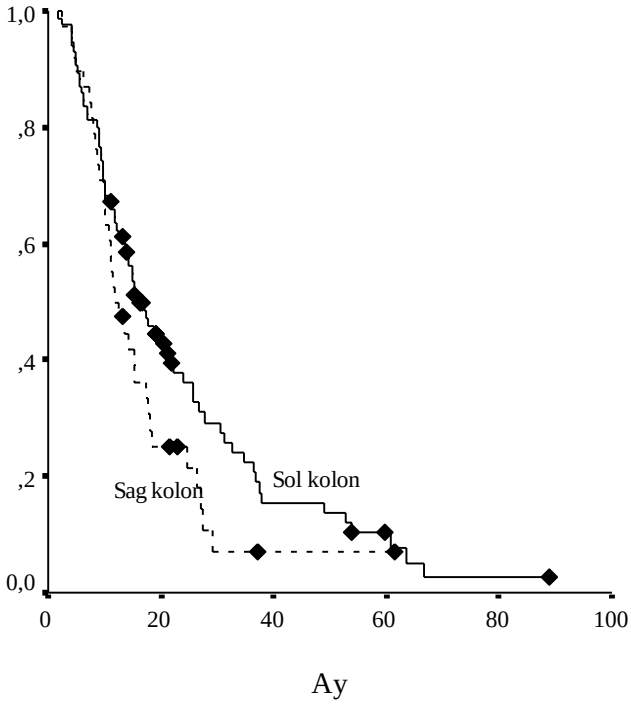
Çalışmamızda OS 15,1±1,6 ay olarak bulunmuştur (Şekil 4.10). OS'yi etkileyen tek değişkenli analize bakıldığında (Tablo 4.4) primer tümörün sağ kolon ya da sol kolonda olması arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla 11,7±1,7 (8,4–14,9) ve 16,2±2,0 (%95 GA: 12,3–20,1) ay; p=0,09) (Şekil 4.11). Ancak OS kolon kanserinde 12,4±1,6 (%95 GA: 9,3 – 15,4) ay iken rektum kanserinde 20,9±3,7 (%95 GA: 13,7–28,1) ay olarak saptandı (Şekil 4.12) ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,014). Yaş, cinsiyet, tanı anında metastatik olması, tedavi öncesi CEA düzeyi, KRAS mutasyon durumu, bevasizumabın birlikte uygulandığı kemoterapi protokolleri OS açısından istatiksel olarak anlamlı faktörler olarak bulunmadı (Tablo 4.4). Sinaptofizin ile pozitif boyananlarda OS 10,2±0,5 (%95 GA: 9,3–11,2) ay iken boyanmayanlarda 17,0±1,9 ay (13,3–20,7) idi (Şekil 4.13); ancak aradaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,1410). Yine Kromogranin A ile pozitif boyananlarda OS 15,2±3,0 (%95 GA: 9,3–21,1) ay iken boyanmayanlarda 15,3±2,4 (%95 GA: 10,6–19,9) ay idi (Şekil 4.14) ve fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,7724). NED pozitif olan hastalarda OS 10,6±2,4 (%95 GA: 5,9–15,4) ay ve negatiflerde 15,4±2,0 (%95 GA: 11,4–19,4) ay idi; ancak aradaki fark istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,5474). TAM infiltrasyonu düşük olanlarda OS 26,7±8,8 (%95 GA: 9,5–43,9) ay iken yüksek olanlarda ise 14,1±1,7 (%95 GA: 10,8 – 17,4) ay idi (Şekil 4.15) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,0076).

Tablo 4.4 Tek değişkenli analizde genel sağkalımı (OS) etkileyen faktörler

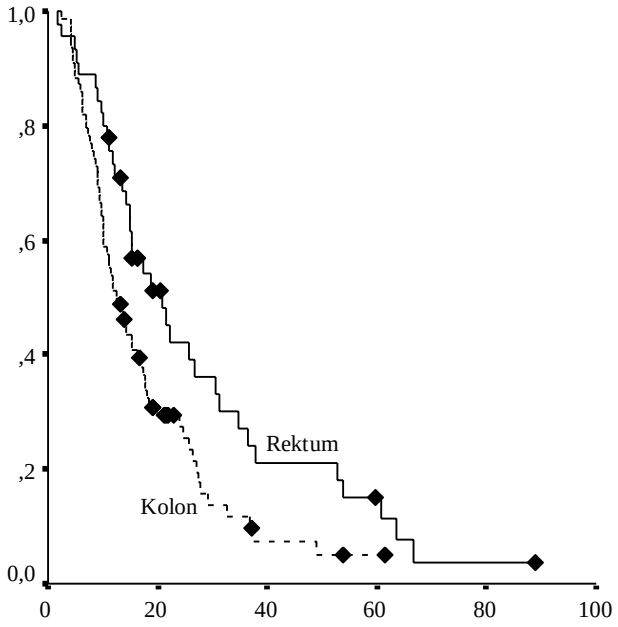
Parametre	Medyan OS (%95 GA)	P
Primer tümör lokalizasyonu		
Sağ kolon	11,7±1,7 (8,4–14,9)	0,0944
Sol kolon	16,2±2,0 (12,3–20,1)	
Primer tümör lokalizasyonu		
Kolon	12,4±1,6 (9,3–15,4)	0,014
Rektum	20,9±3,7 (13,7–28,1)	
Yaş		
≤ 50	16,2±4,6 (7,1–25,3)	0,7555
>50	14,8±1,2 (12,4–17,2)	
Tanıda metastaz durumu		
Tanıda metastatik	13,4±1,6 (10,4–16,5)	0,6283
Nüks	17,9±3,2 (1,7–24,0)	
Tedavi öncesi CEA düzeyi		
<5.0 ng/ml	15,2±4,5 (6,4–24,0)	0,9580
>5.0 ng/ml	13,8±1,5 (10,8–16,8)	
KRAS mutasyon durumu		
Mutant	16,2±1,4 (13,4–19,0)	0,4096
Wild tip	12,4±2,0 (8,4–16,3)	
Bevasizumab + KT protokolü		
Oksaliplatin tabanlı	14,8±2,8 (9,3-20,4)	
İrinotekan tabanlı	15,4±1,7 (12,0-18,7)	0,9639
SYP		
Negatif	17,0±1,9 (13,3–20,7)	0,1410
Pozitif	10,2±0,5 (9,3–11,2)	
CgA		
Negatif	15,3±2,4 (10,6–19,9)	0,7724
Pozitif	15,2±3,0 (9,3–21,1)	
NED derecesi		
Negatif	15,4±2,0 (11,4–19,4)	0,5474
Pozitif	10,6±2,4 (5,9–15,4)	
TAM infiltrasyonu		
Düşük	26,7±8,8 (9,5–43,9)	0,0076
Yüksek	14,1±1,7 (10,8–17,4)	



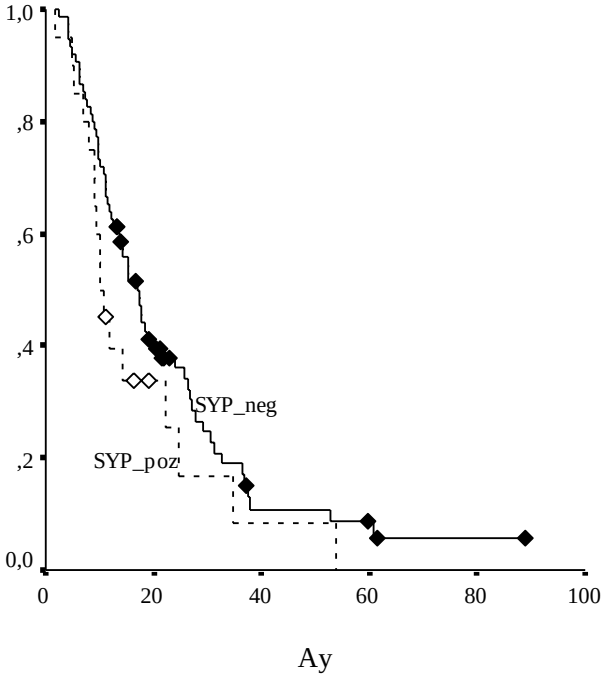
Şekil 4.10 Genel sağkalım eğrisi



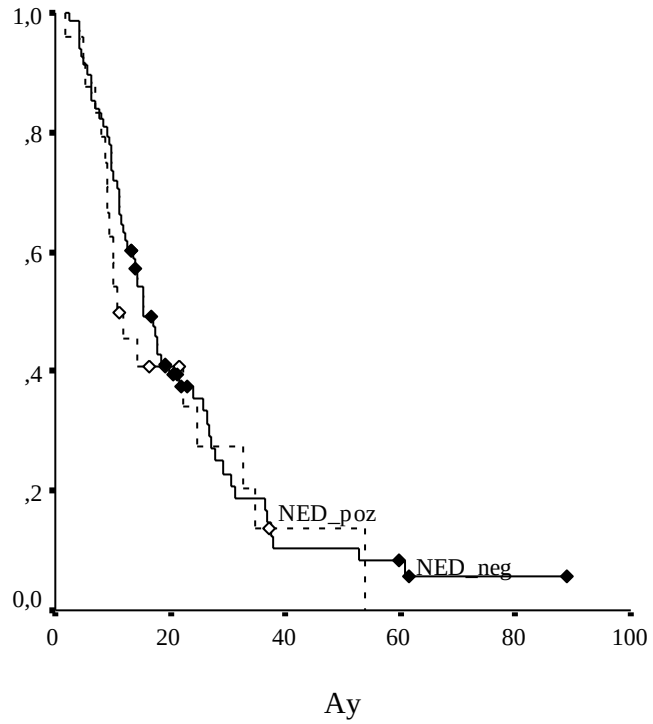
Şekil 4.11 Primer tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrileri (sağ kolon-sol kolon)



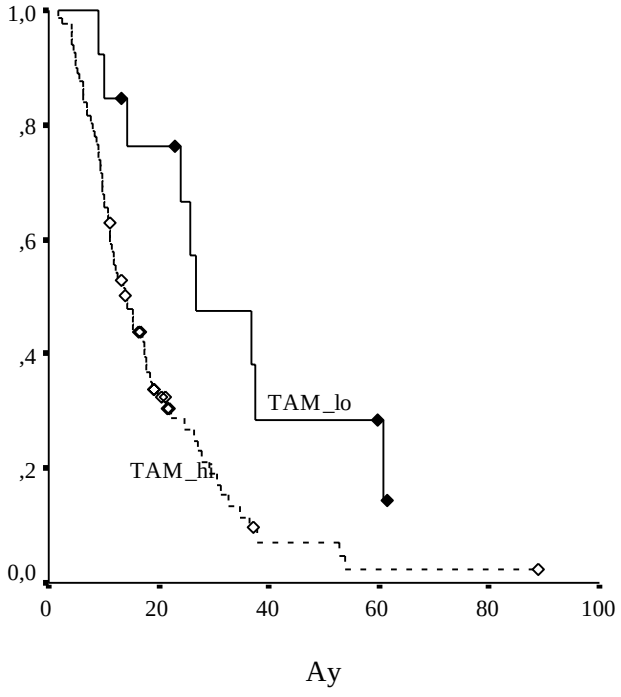
Şekil 4.12 Primer tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım eğrileri (kolon-rektum)



Şekil 4.13 Tümör dokusunda Sinaptofizin boyanma durumuna göre genel sağkalım eğrileri



Şekil 4.14 Tümör dokusunda NED derecesine göre genel sağkalım eğrileri.



Şekil 4.15 Tümör dokusunda TAM yoğunluğuna göre genel sağkalım eğrileri

PFS'yi etkileyen faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde (Tablo 4.5); tümör lokalizasyonu, yaş, KRAS mutasyon durumu, CEA düzeyi arasında istatiksel anlamlı farklılık yoktu. TAM infiltrasyonu; düşük vs yüksek HR=0,437 GA %95 iken p=0,074 bulundu. NED pozitif vs negatif HR=0,542, GA %95, p=0,042 istatiksel anlamlı bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Çok değişkenli analizde PFS'yi etkileyen faktörler.

Parametre	HR (%95 GA)	P
TAM (Düşük vs Yüksek)	0,437 (0,176–1,085)	0,074
NED (Negatif vs. Pozitif)	0,542 (0,300–0,0979)	0,042
Tümör lokalizasyonu (kolon vs rektum)	0,771 (0,443–1,341)	0,357
Yaş (<50 vs >50)	0,961 (0,491–1,878)	0,907
KRAS (Mutant vs Wild tip)	0,802 (0,475–1,355)	0,411
CEA (Yüksek vs düşük)	1,142 (0,648–2,013)	0,646

HR: Hazard (risk) oranı; GA: güven aralığı

OS'yi etkileyen faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde (Tablo 4.6); yaş, KRAS mutasyon durumu, CEA yüksekliği ile istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Tümör dokusunda TAM infiltrasyonun düşük olmasının sağkalımı belirgin olarak arttırdığı bulundu (HR=0,301 (0,102–0,892); p=0,03). Tümör dokusunda NED olmasının ise genel sağkalım açısından önemli bir değişken olmadığı buundu (HR:1,053 (0,102–0,892); p=0,86). Primer tümörü kolonda lokalize olan hastalarda genel sağkalım belirgin olarak daha kısa idi (HR= 1,869 (1,012–3,452); p=0,046) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Çok değişkenli anaizde genel sağkalımı etkileyen faktörler

Parametre	HR (%95 GA)	P
TAM (Low vs High)	0,301 (0,102–0,892)	0,030
NED (Negatif vs. Pozitif)	1,053 (0,570–1,943)	0,869
Tümör lokalizasyonu (kolon vs rektum)	1,869 (1,012–3,452)	0,046
Yaş (<50 vs >50)	0,916 (0,485–1,729)	0,787
KRAS (Mutant vs Wild tip)	0,723 (0,425–1,228)	0,230
CEA (Yüksek vs düşük)	0,924 (0,524–1,630)	0,786

HR: Hazard (risk) oranı; GA: güven aralığı

5-TARTIŞMA

İlerlemiş kolorektal kanserli (KRK) hastalarda standart kemoterapi seçeneklerine (irinotekan veya oksaliplatin tabanlı kombinasyon tedavileri veya floroprimidinlere) bevasizumab eklenmesi hastaların sağkalımlarında önemli ilerleme sağlamıştır. Metastatik kolon kanserinde bevasizumablı rejimlerin kullanıldığı çalışmalarda; IFL+bevasizumab alan grupta PFS 10.6 ay, OS 22,2 ay (106); FL/LV+bevasizumab ile yapılan çalışmada PFS 9,2 ay, OS 16,6 ay (108); FOLFIRI+bevasizumab ve FOLFOX+bevasizumab ile yapılan çalışmada bevasizumab almış olan hastalarda PFS 9,6 ay, OS 20,8 ay olarak bulunmuştur (110). Genellikle birinci basamakta FOLFIRI veya FOLFOX şemalarına bevasizumab eklenmesiyle elde edilen medyan sağkalım süreleri 20-22 ay arasında değişirken ikinci basamakta bevasizumab kullanılan çalışmalarda bu süre 15-18 ay civarındadır (108, 110, 159) Çalışmamızda PFS 7,1±0,6 ay ve OS 15,1±1,6 ay olarak bulunmuştur ve literatürde 2. basamak çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızda yer alan hastaların çoğunluğu bevasizumabı 2. basamakta kullanmış idi (%57, Tablo 4.1).

İlerlemiş KRK'li hastalarda bevasizumabın kemoterapiye eklenmesinin katkısı nispeten sınırlı düzeyde olmaktadır. Nitekim birinci basamak çalışmalarında bevasizumab eklenmesinin sağkalım avantajı %30 civarındadır (108, 110, 159). Tedavide getirdiği maliyet artışının yanı sıra hastalarda bevasizumaba bağlı başta hipertansiyon, kanama ve istestinal perforasyonlar olmak üzere ciddi komplikasyonların izlenmesi bu tedaviden yarar görebilecek hastaların seçilerek hastalara uygulanmasında yarar vardır. Bugüne kadar bevasizumabdan yarar görebilecek hastaları seçebilmek için çeşitli klinikopatolojik parametrelerin yanı sıra biyomarkerlar da çalışılmıştır. İlerlemiş KRK'li hastalarda bevasizumab tedavisi için prediktif değeri çalışılan klinikopatolojik faktörlerden primer tümörün lokalizasyonu (160), kan basıncı yükselmesi (161), tümör dokusunda VEGF ekspresyonu (162), tümör dokusu mikrodamar yoğunluğu (163) ile bevasizumab tedavi cevapları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bevasizumab alan KRK'li hastalarda çeşitli biyomarkerların prediktif değeri yoğun olarak araştırılmıştır. Serum VEGF ve diğer proanjiojenik (PlGF, VEGFR gibi) faktörlerle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (164, 165).

DNA MMR genlerinde defekt olan hastalarda bevasizumabın adjuvan FOLFOX tedavisine eklenmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir (166). Ayrıca dolaşımdaki endotel hücreleri (167), tümör dokusundaki VEGFR1, mRNA (168), IL-6, IL-8, bFGF ve PDGF-BB ile yapılan çalışmalarda (169) bevasizumab etkinliği açısından anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. CEA düzeyi ve bevasizumab arasında ilişkiyi araştıran çalışmada ise yüksek CEA düzeyi olan grubun bevasizumaba tedavi yanıtı, PFS ve OS CEA düzeyi normal olan gruba göre daha kötü bulunmuştur (170). Yine bir başka çalışmada metastatik kolorektal kanser tanılı karaciğer metastazektomisi planlanan ve neoadjuvan bevasizumab içeren tedavi alan hastalarda CEA düşüşü >%50 olan grupta OS ve tedavi yanıtları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (171). Çalışmamızda değerlendirilen klinikopatolojik parametrelerden (yaş, primer tümör lokalizasyonu, tedavi öncesi CEA, KRAS mutasyonu) sadece tümör lokalizasyonunun bevasizumab alan hastalarda hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde sağkalımı anlamlı olarak etkilediği bulundu (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6). Distal kolon ve rektum kanserli hastalarda kemoterapiye bevasizumab eklenmesi sağkalımı belirgin olarak arttırmaktadır.

Kolorektal kanserde NED'in prognostik önemini araştıran çalışmalarda; Pooja Kundapur Suresh ve ark.'nın yaptığı 53 vakalık bir çalışmada NED'in prognoza olumlu veya olumsuz bir etkisi saptanmamıştır (16). Bu çalışmada çoğunluğu evre III ve kötü diferansiye olan histolojik özelliklere sahip olarak seçilmiştir. Başka bir çalışmada ise Evre II kötü diferansiye kolorektal kanserlerde NED yaygın olarak saptanmış ve kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur (14). Ancak bu çalışmalarda NED ile bevasizumab etkinliği arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Literatürde kolorektal kanserli hastalarda NED'in bevasizumaba yanıtı öngörüp görmeyeceğini değerlendiren çalışma olmamakla birlikte nöroendokrin tümör tanılı hastaların bevasizumaba yanıtını araştıran çalışmalar ve olgu sunumları mevcuttur. Bir olgu sunumunda birinci basamak kemoterapi sonrası progresif yant alınan kolon nöroendokrin karsinom tanısı olan hastada FOLFOX+bevasizumab tedavisi sonrası parsiyel yanıt elde edilmiştir (17). Bir başka olgu sunumunda ise kolonda mikst adenonöroendokrin karsinom tanısı olan hastaya cerrahiden 8 ay sonra metastaz saptanması nedeniyle FOLFOX+bevasizumab rejimi verilmiş; ancak tedavi altında hastalık progrese olmuştur (172). Bir metaanalizde nöroendokrin tümör tanılı

hastalara XELOX+bevasizumab ve FOLFOX+bevasizumab verilen iki çalışma analiz edilmiştir. Her iki çalışmada da radyolojik yanıt ve daha önce progrese olmuş hastalarda stabil yanıtın korunduğu saptanarak nöroendokrin tümörlerde bevasizumablı rejimlerin faydalı olabileceği düşünülerek ileri çalışmalar önerilmiştir (112). Bizim çalışmamızda ilerlemiş KRK'li hastaların hepsi bevasizumab içeren tedavi protokolleri almıştır. NED pozitif hastalarda ortanca PFS 5.5 ay iken NED negatif olanlarda 8.3 ay bulduk. Tek yönlü analizde aradaki fark anlamlı bulunmuşken çok yönlü analizde de NED bevasizumab alan hastalarda PFS açısından bağımsız bir değişken olarak bulundu (Tablo 4.5). Ancak genel sağkalım ile NED arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tümör dokusunda TAM infiltrasyonun prognostik önemini belirlemek için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Farklı kanser türlerinde TAM'ın prognostik değerini inceleyen bir metaanalize göre TAM infiltrasyonunun meme kanseri, glioblastom, serviks kanseri ve mesane kanserinde kötü prognostik; mide kanserinde ise iyi prognostik faktör olduğu saptanmıştır (11). TAM ve kolorektal kanser arasında ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Kırk dört kolon karsinomu biyopsisi ve 15 polipektomi materyalinin CD68 ve F-VIII ile makrofaj infiltrasyonu ve mikrodamar açısından incelendiği bir çalışmada makrofaj infiltrasyonu malign vakalarda benign poliplerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda yüksek TAM infiltrasyonu ile TNM ileri evre ve hipervaskülarite arasında korelasyon saptanmıştır (173). Bu az sayıdaki çalışma TAM infiltrasyonun daha çok kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bevasizumab alan KRK'li hastalarda TAM'ın rolünü araştıran çalışma çok azdır. Bu ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada hastaların örneklerinden elde edilen genomik DNA analiz edilmiş. Sekiz gende 12 fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi saptanmış. TAM yoğunluğundan bağımsız olarak TAM ilişkili gen polimorfizminin tedavi etkinliğini veya prognozu predikte edebileceği saptanmıştır (174). Bizim çalışmamızda bevasizumab alan metastatik hastaların tümör preperatları CD68 ile boyanarak incelendi ve tümör çevresindeki tümör asosiye makrofaj yoğunluğuna göre gruplandırıldı. TAM yoğunluğu düşük olan grupta PFS ve OS daha uzun bulundu (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). TAM infiltrasyonu düşük olan hastalarda PFS ve OS'nin daha uzun olması özellikle bevasizumabın immünolojik

bir mekanizma ile de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışma dizaynı bu konuda daha fazla yorum yapmayı mümkün kılmamaktadır.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Metastatik kolorektal kanserlerde bevasizumabın birinci basamakta kemoterapi ile kombine olarak kullanılması önerilen tedavi seçeneğidir. Ancak bevasizumabın tedavi etkinliğine katkısı sınırlıdır. Henüz bevasizumab etkinliğini ön görebilecek bir belirteç bulunmamaktadır. Literatürde TAM ve NED ile ilgili az sayıda ve çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Bevasizumab ve NED ile ilgili çalışma henüz yoktur. NED değerlendiren çalışmalarda sonuçlar ya kötü prognostik ya da prognoza etkisi olmadığı yönündedir. TAM çalışmalarında ise hem iyi hem de kötü yanıt verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda NED pozitif olan hastalarda bevasizumab etkinliğinin daha kötü olduğu; TAM yoğunluğu düşük olan grupta ise prognozunun daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ilerlemiş KRK'li hastaların primer tümör dokusunda NED pozitif olması ve tümör mikroçevresinde TAM yoğunluğunun yüksek olması bu hasta grubunda bevasizumab etkinliğinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Yine primer tümörü sağ kolonda yerleşik olan hastalarda bevasizumab etkinliği daha düşük bulunmuştur.

Sonuçlarımız ilerlemiş KRK'li hastalardan NED olmayan tümör dokusunda TAM infiltrasyonu düşük olan ve primer tümörü distal kolon/rektum olan hastaların daha çok yarar görebileceğini göstermektedir. Prospektif çalışmalar ile desteklenmesi durumunda bu faktörler bevasizumab tedavisi için prediktif belirteçler olarak kullanılabilecektir.

ÖZET

Bevasizumab Alan Metastatik Kolon Kanserli Olgularda CEA ve Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Amaç: Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada antianjiojenik tedavi almış olan KRK'li hastalarda klinikopatolojik özellikler, CEA düzeyi, nöroendokrin diferansiasyon, tümör ilişkili makrofaj infiltrasyonu yoğunluğunun, prognozla ve antianjiogenik tedaviye yanıt ile ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve metot: Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 22.03.2006-04.11.2015 tarihleri arasında bevasizumab tedavisi başlanmış metastatik kolorektal kanser tanılı 123 hastanın dosyaları geriye yönelik tarandı. Yeterli tümör dokusu bulunan 96 hastanın parafin bloklarından kesitler alınarak sinaptofizin, kormogranin A ve CD68 ile boyandı. Hastaların tedavi yanıtları, progresyonsuz sağkalım süreleri, genel sağkalım süreleri ve nöroendokrin diferansiasyon, tümör ilişkili makrofaj yoğunluğu, CEA düzeyi ve diğer klinikopatolojik özellikler ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: CEA düzeyi ile PFS ve OS arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Distal kolon/rektum tümörlerinde hem PFS hem de OS anlamlı olarak daha uzun bulundu. Tek değişkenli analizde PFS NED pozitif olanlarda negatiflere göre anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla 5,5±1,4 ay ve 8,3±1,0 ay ; p=0.0085) iken OS açısından anlamlı bir farklılık (sırasıyla 10,6±2,4 ay ve 15,4±2,0 ay; p=0,5474) izlenmedi. Tümör dokusunda TAM yoğunluğu yüksek olanlarda düşük olanlara göre hem PFS (sırayla 6,5±1,2 ay ve 9,3±1,8 ay; p=0,0272) hem de OS (sırasıyla 14,1±1,7 ay ve 26,7±8,8 ay; p=0,0076) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Çok değişkenli analizde ise NED negatifliği PFS açısından bağımsız prediktif faktör (HR=0,542, p=0,042) olarak bulunurken; genel sağkalım açısından tümör dokusunda TAM infiltrasyonunun düşük olması olumlu bir prediktif faktör (HR=0,30; p=0,030) iken primer tümörün kolonda lokalize olması kötü bir prediktif faktör (HR:1,869, p=0,046) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda primer tümör lokalizasyonu, tümör dokusunda NED derecesi ve tümör çevresinde TAM yoğunluğu ile bevasizumab etkinliği arasında bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamız özellikle primer tümörde TAM infiltrasyonu derecesi ve tümör lokalizasyonu bevasizumab tedavisinden yarar görebilecek hastaların seçiminde kullanılabileceğini öngörmekle birlikte bu konuda kesin bir sonuca ulaşabilmek için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kromogranin A, kolorektal kanser, nöroendokrin diferansiasyon, sinaptofizin, tümör ilişkili makrofaj

SUMMARY

The Evaluation of Histopathological Features and CEA Level of Patients with Metastatic Colon Cancer Who Received Bevacizumab

Objective: In this study, CRC patients who received antiangiogenic therapy are examined about clinicopathologic features, CEA level, neuroendocrine differentiation (NED), tumor associated macrophage (TAM) infiltration to determine whether there is a relationship with prognosis and antiangiogenic treatment efficacy.

Patients and Methods: We retrospectively analyzed the treatment efficacy, progression free survival (PFS), overall survival (OS), pre-treatment CEA level and clinicopathologic features of one hundred twenty three patients with metastatic colorectal cancer who administered bevacizumab therapy at the Department of Medical Oncology in Ankara University Faculty of Medicine between 22.03.2006 and 04.11.2015. Ninety-six patients had adequate timur tissue material. Tumor tissue sections were stained with synaptophysin, chromogranin A and CD68 antibodies. We examined the relationship between CEA level, clinicopathologic features, NED, TAM and progression free survival (PFS), overall survival (OS) and treatment efficacy.

Results: There is no correlation with CEA level and PFS, OS. PFS and OS have been found significantly longer in patients with distal colon and rectal tumor. Median PFS and OS were respectively 5,5±1,4 and 10,6±2,4 months in NED (+) group; 8,3±1,0 and 15,4±2,0 months in NED (-) group (p=0.0085 vs p=0,5474). Median PFS and OS were respectively 6,5±1,2 and 14,1±1,7 months in TAM high group ; 9,3±1,8 and 26,7±8,8 months in TAM low group (p=0,0272 vs p= p=0,0076). In the multivariate analysis only absence of NED was found as independent favorable predictive factor for PFS (HR: 0,542; p=0,042). However, lower TAM infiltration in tumor tissue (HR=0,30; p=0,030) and distal tumor localization (rectum) were favorable independent predictive factors for OS in multivairate analysis (HR:1,869, p=0,046).

Conclusion: In this study we found a correlation between location of primary tumor, the degree of neuroendocrine differentiation, infiltration of tumor associated macrophages survival in patients with advanced CRC who treated with bevacizumab plus combination chemotherapy. Our results suggest the use of primary tumor location and degree of the infiltraiton of TAM in primary tumor tissue as predictive factors for bevacizumab treatment in patients with advanced CRC. However, further randomized trials are needed to enlighten the predictive role of these parameters for anti-angiogenic treatments.

Key words: Chromogranin A, colorectal cancer, neuroendocrine differentiation, synaptophysin, tumor associated macrophage

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
2. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis. 2007;22(6):699-704.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Kohne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer. 2006;42(14):2212-21.
4. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? Ann Surg Oncol. 2007;14(2):766-70.
5. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. BMC Surg. 2010;10:27.
6. Simkens LH, Tol J, Terstappen LW, Teerenstra S, Punt CJ, Nagtegaal ID. The predictive and prognostic value of circulating endothelial cells in advanced colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy and bevacizumab. Ann Oncol. 2010;21(12):2447-8.
7. Weickhardt AJ, Williams DS, Lee CK, Chionh F, Simes J, Murone C, et al. Vascular endothelial growth factor D expression is a potential biomarker of bevacizumab benefit in colorectal cancer. Br J Cancer. 2015;113(1):37-45.
8. Pohl M, Werner N, Munding J, Tannapfel A, Graeven U, Nickenig G, et al. Biomarkers of anti-angiogenic therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): original data and review of the literature. Z Gastroenterol. 2011;49(10):1398-406.
9. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, Sullivan LA, Dellinger MT, Sadegh L, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. Mol Cancer Ther. 2009;8(7):1761-71.
10. Lu-Emerson C, Snuderl M, Kirkpatrick ND, Goveia J, Davidson C, Huang Y, et al. Increase in tumor-associated macrophages after antiangiogenic therapy is associated with poor survival among patients with recurrent glioblastoma. Neuro Oncol. 2013;15(8):1079-87.
11. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. J Pathol. 2002;196(3):254-65.
12. Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. Cancer Res. 1998;58(16):3491-4.
13. Nagorsen D, Voigt S, Berg E, Stein H, Thiel E, Loddenkemper C. Tumor-infiltrating macrophages and dendritic cells in human colorectal cancer: relation to local regulatory T cells, systemic T-cell response against tumor-associated antigens and survival. J Transl Med. 2007;5:62.
14. Liu Y, Xu J, Jiao Y, Hu Y, Yi C, Li Q, et al. Neuroendocrine differentiation is a prognostic factor for stage II poorly differentiated colorectal cancer. Biomed Res Int. 2014;2014:789575.

15. Grabowski P, Schindler I, Anagnostopoulos I, Foss HD, Riecken EO, Mansmann U, et al. Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(4):405-11.
16. Suresh PK, Sahu KK, Pai RR, Sridevi HB, Ballal K, Khandelia B, et al. The Prognostic Significance of Neuroendocrine Differentiation in Colorectal Carcinomas: Our Experience. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015;9(12):EC01.
17. Tanabe H, Takase T, Morimoto D, Tanaka Y, Shibata A, Yaguchi T. [Effective chemotherapy with bevacizumab/FOLFOX4 for neuroendocrine carcinoma of the ascending colon - a case study]. Gan To Kagaku Ryoho. 2014;41(5):661-4.
18. Türkiye Kanser İstatistikleri. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf. Erişim tarihi: 07.11.2016.
19. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. Dis Colon Rectum. 1982;25(6):558-62.
20. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. Cancer. 1999;85(8):1670-6.
21. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin. 2009;59(6):366-78.
22. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1990;113(5):373-84.
23. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? J Am Coll Surg. 2011;213(3):352-61.
24. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. J Adolesc Young Adult Oncol. 2014;3(4):176-84.
25. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2013;24(6):1207-22.
26. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. Endocrine. 2013;44(3):634-47.
27. Klatsky AL, Li Y, Nicole Tran H, Baer D, Udaltsova N, Armstrong MA, et al. Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. Perm J. 2015;19(2):28-34.
28. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol. 2011;106(11):1911-21; quiz 22.
29. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(11):3223-6.
30. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. Am J Transplant. 2007;7(9):2140-51.
31. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet. 2004;41(11):801-7.
32. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(35):5783-8.
33. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, Tops CM, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. CA Cancer J Clin. 2006;56(4):213-25.

34. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. J Med Genet. 2005;42(6):491-6.
35. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. 2006;101(2):385-98.
36. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 2004;127(2):444-51.
37. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. Gastroenterology. 2000;119(3):854-65.
38. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. Hematology/oncology clinics of North America. 2002;16(4):775-810.
39. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988;319(9):525-32.
40. Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, et al. Constitutive transcriptional activation by a β-catenin-Tcf complex in APC−/− colon carcinoma. Science. 1997;275(5307):1784-7.
41. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(9):1967-79.
42. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2002;16(4):775-810.
43. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Lu C, Kitaoka A, Matsuyama K, et al. Tumor angiogenesis and mode of metastasis in patients with colorectal cancer. Cancer Res. 1997;57(6):1043-6.
44. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. Nat Rev Cancer. 2010;10(7):505-14.
45. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. Genes Dev. 1999;13(9):1055-66.
46. Unger EF, Banai S, Shou M, Lazarous DF, Jaklitsch MT, Scheinowitz M, et al. Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. Am J Physiol. 1994;266(4 Pt 2):H1588-95.
47. Muhlhauser J, Merrill MJ, Pili R, Maeda H, Bacic M, Bewig B, et al. VEGF165 expressed by a replication-deficient recombinant adenovirus vector induces angiogenesis in vivo. Circ Res. 1995;77(6):1077-86.
48. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. Endocr Rev. 2007;28(1):20-47.
49. Benckert C, Jonas S, Cramer T, Von Marschall Z, Schafer G, Peters M, et al. Transforming growth factor beta 1 stimulates vascular endothelial growth factor gene transcription in human cholangiocellular carcinoma cells. Cancer Res. 2003;63(5):1083-92.
50. Ravindranath N, Wion D, Brachet P, Djakiew D. Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. J Androl. 2001;22(3):432-43.
51. von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, Schafer G, Schirner M, Oberg K, et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. J Natl Cancer Inst. 2003;95(6):437-48.
52. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. Cancer Res. 2000;60(2):203-12.

53. Alishekevitz D, Gingis-Velitski S, Kaidar-Person O, Gutter-Kapon L, Scherer SD, Raviv Z, et al. Macrophage-Induced Lymphangiogenesis and Metastasis following Paclitaxel Chemotherapy Is Regulated by VEGFR3. Cell Reports. 2016;17(5):1344-56.
54. De Vita F, Orditura M, Lieto E, Infusino S, Morgillo F, Martinelli E, et al. Elevated perioperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colon carcinoma. Cancer. 2004;100(2):270-8.
55. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology. 1997;112(2):594-642.
56. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: A meta-analysis of twenty four cohort studies. Colorectal Dis. 2011.
57. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. MedGenMed. 2005;7(2):60.
58. Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, Coleman HG, Schoen RE, Hayes RB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol. 2013;31(19):2450-9.
59. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. Semin Oncol. 1999;26(5):556-60.
60. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006;24(33):5313-27.
61. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. JAMA. 1976;235(18):1975-9.
62. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem. 2001;47(4):624-30.
63. Liu F, Yang WJ, Sun Z, Cao J. [Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen level in patients with stage I-III colorectal cancer]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2016;36(9):1281-5.
64. Symonds EL, Pedersen SK, Baker RT, Murray DH, Gaur S, Cole SR, et al. A Blood Test for Methylated BCAT1 and IKZF1 vs. a Fecal Immunochemical Test for Detection of Colorectal Neoplasia. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7:e137.
65. Song L, Li Y. SEPT9: A Specific Circulating Biomarker for Colorectal Cancer. Adv Clin Chem. 2015;72:171-204.
66. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. Semin Oncol. 1991;18(2):99-110.
67. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. Am Surg. 1999;65(3):205-8.
68. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2000;43(6):759-67; discussion 67-70.
69. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer. 2001;37(7):862-9.
70. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer. 2000;88(10):2228-38.
71. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471-4.

72. Yoh T, Yamamichi K, Oishi M, Iwaki R, Motohiro T. [A case of effective neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced sigmoid colon cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2011;38(6):1021-4.
73. Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. Eur J Surg Oncol. 2012;38(8):677-82.
74. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(7):979-94.
75. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2004;22(16):3408-19.
76. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD007046.
77. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. European journal of cancer. 2010;46(6):1049-55.
78. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol. 2011;29(28):3768-74.
79. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, 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(16):2198-204.
80. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015;33(32):3733-40.
81. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9215):1588-96.
82. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Jr., Erlichman C, Shepherd L, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J Clin Oncol. 1998;16(1):295-300.
83. Dencausse Y, Hartung G, Sturm J, Kopp-Schneider A, Hagmuller E, Wojatschek C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer with 5-fluorouracil and levamisole versus 5-fluorouracil and leucovorin. Onkologie. 2002;25(5):426-30.
84. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005;352(26):2696-704.
85. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz J, Molitor J, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). European Journal of Cancer. 1999;35(9):1338-42.
86. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(2):229-37.
87. Esquivel J. Colorectal Cancer With Peritoneal Metastases: A Plea for Cooperation Between Medical and Surgical Oncologists. Oncology (Williston Park, NY). 2015;29(7).

88. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(12):2006-12.
89. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(11):2084-91.
90. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(13):1670-6.
91. Hebbar M, Tournigand C, Lledo G, Mabro M, Andre T, Louvet C, et al. Phase II trial alternating FOLFOX-6 and FOLFIRI regimens in second-line therapy of patients with metastatic colorectal cancer (FIREFOX study). Cancer Invest. 2006;24(2):154-9.
92. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(30):4779-86.
93. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. New England Journal of Medicine. 2009;360(14):1408-17.
94. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. Journal of Clinical Oncology. 2011:JCO. 2010.33. 5091.
95. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(11):1023-34.
96. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2015;51(5):587-94.
97. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2015;112(12):1888-94.
98. Mao C, Yang ZY, Hu XF, Chen Q, Tang JL. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(6):1518-25.
99. Tian S, Simon I, Moreno V, Roepman P, Tabernero J, Snel M, et al. A combined oncogenic pathway signature of BRAF, KRAS and PI3KCA mutation improves colorectal cancer classification and cetuximab treatment prediction. Gut. 2013;62(4):540-9.
100. Oden-Gangloff A, Di Fiore F, Bibeau F, Lamy A, Bougeard G, Charbonnier F, et al. TP53 mutations predict disease control in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab-based chemotherapy. Br J Cancer. 2009;100(8):1330-5.
101. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol. 2009;27(35):5924-30.

102. Garm Spindler KL, Pallisgaard N, Rasmussen AA, Lindebjerg J, Andersen RF, Cruger D, et al. The importance of KRAS mutations and EGF61A>G polymorphism to the effect of cetuximab and irinotecan in metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2009;20(5):879-84.
103. Winder T, Zhang W, Yang D, Ning Y, Bohanes P, Gerger A, et al. Germline polymorphisms in genes involved in the IGF1 pathway predict efficacy of cetuximab in wild-type KRAS mCRC patients. Clin Cancer Res. 2010;16(22):5591-602.
104. Huang F, Xu LA, Khambata-Ford S. Correlation between gene expression of IGF-1R pathway markers and cetuximab benefit in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(4):1156-66.
105. Custodio A, Barriuso J, de Castro J, Martinez-Marin V, Moreno V, Rodriguez-Salas N, et al. Molecular markers to predict outcome to antiangiogenic therapies in colorectal cancer: current evidence and future perspectives. Cancer Treat Rev. 2013;39(8):908-24.
106. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335-42.
107. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nature reviews Drug discovery. 2004;3(5):391-400.
108. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2005;23(16):3697-705.
109. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(12):2013-9.
110. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Ann Oncol. 2015;26(6):1201-7.
111. Grothey A, Hedrick E, Mass R, Sarkar S, Ramanathan R, Hurwitz H, et al., editors. Response rate using conventional criteria is a poor surrogate for clinical benefit on progression-free (PFS) and overall survival (OS) in metastatic colorectal cancer (mCRC): A comparative analysis of N9741 and AVF2107. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2006.
112. Kunz PL, Balise RR, Fehrenbacher L, Pan M, Venook AP, Fisher GA, et al. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. Pancreas. 2016.
113. Bendell JC, Zakari A, Lang E, Waterhouse D, Flora D, Alguire K, et al. A Phase II Study of the Combination of Bevacizumab, Pertuzumab, and Octreotide LAR for Patients with Advanced Neuroendocrine Cancers. Cancer investigation. 2016:1-7.
114. Kakuta S, Takayama W, Kou T, Satou M, Sugaya M. [A Case of Descending Colon Adenocarcinoma with Neuroendocrine Differentiation Successfully Treated with FOLFIRI plus Bevacizumab]. Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy. 2016;43(1):129-32.
115. Eryılmaz MK, Mutlu H, Salim DK, Musri FY, Coşkun HŞ. Fatal posterior revesible leukoencephalopathy syndrome associated coma induced by bevacizumab in metastatic colorectal cancer and review of literature. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2015:1078155215611048.
116. Skillings J, Johnson D, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Holmgren E, et al., editors. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2005.

117. RANI NALLURI S, CHU D, KERESZTES R, XIAOLEI Z, SHENHONG W. Risk of Venous Thromboembolism With the Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-analysis. JAMA, the journal of the American Medical Association. 2008;300(19):2277-85.
118. Ganapathi AM, Westmoreland T, Tyler D, Mantyh CR. Bevacizumab-associated fistula formation in postoperative colorectal cancer patients. J Am Coll Surg. 2012;214(4):582-8; discussion 8-90.
119. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. Biologics. 2014;8:13-25.
120. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506.
121. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(5):499-508.
122. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-12.
123. Van Cutsem E, Tabernero J, Yoshino T, Sassi M, Oum'Hamed-Mansour Z, Studeny M, et al. 610TiPLUME-COLON 1: DOUBLE-BLIND, RANDOMISED PHASE III STUDY OF NINTEDANIB (BIBF 1120) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS (PTS) WITH REFRACTORY COLORECTAL CANCER. Annals of Oncology. 2014;25(suppl 4):iv208-iv.
124. Capdevila J, Carrato A, Tabernero J, Grande E. What could Nintedanib (BIBF 1120), a triple inhibitor of VEGFR, PDGFR, and FGFR, add to the current treatment options for patients with metastatic colorectal cancer? Critical reviews in oncology/hematology. 2014;92(2):83-106.
125. Van Cutsem E, Yoshino E, Lenz H-J, Lonardi S, Falcone A, et al Nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for the treatment of patients (pts) with colorectal cancer (CRC) refractory to standard therapies: Results of the phase III LUME-colon 1 study [press release]. 2016.
126. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. Gastroenterology. 1997;112(4):1096-102.
127. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. Am J Clin Oncol. 2011;34(1):43-9.
128. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007;99(6):433-41.
129. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol. 2003;10(1):65-71.
130. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. Ann Surg. 2006;244(4):602-10.
131. Choi HK, Law WL, Poon JT. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. BMC Cancer. 2010;10:267.

132. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. Ann Surg Oncol. 2010;17(11):2847-55.
133. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012;23(10):2479-516.
134. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? Cancer. 2015;121(6):830-5.
135. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. Dis Colon Rectum. 1988;31(1):33-41.
136. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol. 2012;19(9):2814-21.
137. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Jr., Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? Dis Colon Rectum. 1993;36(1):49-54.
138. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. J Clin Pathol. 1989;42(2):162-6.
139. Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, Mino-Kenudson M, Hornick JL, Yamauchi M, et al. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(6):1944-53.
140. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. Br J Cancer. 2006;94(12):1823-32.
141. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. Immunity. 2010;32(5):593-604.
142. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends in immunology. 2002;23(11):549-55.
143. Barbera-Guillem E, Nyhus JK, Wolford CC, Friece CR, Sampsel JW. Vascular endothelial growth factor secretion by tumor-infiltrating macrophages essentially supports tumor angiogenesis, and IgG immune complexes potentiate the process. Cancer Res. 2002;62(23):7042-9.
144. Forssell J, Oberg A, Henriksson ML, Stenling R, Jung A, Palmqvist R. High macrophage infiltration along the tumor front correlates with improved survival in colon cancer. Clin Cancer Res. 2007;13(5):1472-9.
145. Nakayama Y, Nagashima N, Minagawa N, Inoue Y, Katsuki T, Onitsuka K, et al. Relationships between tumor-associated macrophages and clinicopathological factors in patients with colorectal cancer. Anticancer research. 2001;22(6C):4291-6.
146. Erreni M, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer. Cancer Microenviron. 2011;4(2):141-54.
147. Herbeuval JP, Lelievre E, Lambert C, Dy M, Genin C. Recruitment of STAT3 for production of IL-10 by colon carcinoma cells induced by macrophage-derived IL-6. J Immunol. 2004;172(7):4630-6.
148. Jass JR, Do KA, Simms LA, Iino H, Wynter C, Pillay SP, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. Gut. 1998;42(5):673-9.
149. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24(15):2359-67.

150. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. J Am Coll Surg. 1997;185(1):55-9.
151. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U, Low-Risk Colorectal Cancer Study G. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. World J Surg Oncol. 2013;11:133.
152. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. Science. 1993;260(5109):816-9.
153. Rui Y, Wang C, Zhou Z, Zhong X, Yu Y. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis. Hepatogastroenterology. 2015;62(137):19-24.
154. Seppala TT, Bohm JP, Friman M, Lahtinen L, Vayrynen VM, Liipo TK, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. Br J Cancer. 2015;112(12):1966-75.
155. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. Cancer Res. 2005;65(14):6063-9.
156. Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, Hitchcock CL, Boland CR. Prognostic significance of allelic lost at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. Gastroenterology. 1998;114(6):1188-95.
157. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Remvikos Y, Asselain B, Melot T, et al. Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. Gastroenterology. 1992;102(4 Pt 1):1136-41.
158. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(3):205-16.
159. Lievre A, Samalin E, Mitry E, Assenat E, Boyer-Gestin C, Lepere C, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study. BMC Cancer. 2009;9:347.
160. Boisen M, Johansen J, Dehlendorff C, Larsen J, Østerlind K, Hansen J, et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. Annals of oncology. 2013;24(10):2554-9.
161. Cidon EU, Alonso P, Masters B. Markers of Response to Antiangiogenic Therapies in Colorectal Cancer: Where Are We Now and What Should Be Next? Clinical Medicine Insights Oncology. 2016;10(Suppl 1):41.
162. Heymach JV, Hanrahan EO, Mann H, Langmuir P, Natale RB, Johnson BE, Herbst RS, Ryan AJ. Baseline VEGF as a potential predictive biomarker of vandetanib clinical benefit in patients with advanced NSCLC. ASCO Meet Abstr. 2008;26:8009.
163. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(12):883-93.
164. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. J Clin Oncol. 2009;27(18):3020-6.
165. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, Holmgren EB, Tobin P, Guerrero AS, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2006;24(2):217-27.

166. Pogue-Geile K, Yothers G, Taniyama Y, Tanaka N, Gavin P, Colangelo L, et al. Defective mismatch repair and benefit from bevacizumab for colon cancer: findings from NSABP C-08. J Natl Cancer Inst. 2013;105(13):989-92.
167. Willett CG, Boucher Y, Duda DG, di Tomaso E, Munn LL, Tong RT, et al. Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23(31):8136-9.
168. Sobrero AF, Bruzzi P. Vatalanib in advanced colorectal cancer: two studies with identical results. J Clin Oncol. 2011;29(15):1938-40.
169. Bruhn MA, Townsend AR, Khoon Lee C, Shivasami A, Price TJ, Wrin J, et al. Proangiogenic tumor proteins as potential predictive or prognostic biomarkers for bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer. International journal of cancer. 2014;135(3):731-41.
170. Prager GW, Braemswig KH, Martel A, Unseld M, Heinze G, Brodowicz T, et al. Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer. Cancer Sci. 2014;105(8):996-1001.
171. Stremitzer S, Stift J, Graf A, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, et al. CEA change after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab and clinical outcome in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 2015;22(4):1315-23.
172. Kusakabe J, Miki A, Kobayashi H, Uryuhara K, Hashida H, Mizumoto M, et al. [A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the transverse colon]. Gan To Kagaku Ryoho. 2014;41(12):1826-8.
173. Badawi MA, Abouelfadl DM, El-Sharkawy SL, El-Aal WE, Abbas NF. Tumor-Associated Macrophage (TAM) and Angiogenesis in Human Colon Carcinoma. Open Access Maced J Med Sci. 2015;3(2):209-14.
174. Sunakawa Y, Stintzing S, Cao S, Heinemann V, Cremolini C, Falcone A, et al. Variations in genes regulating tumor-associated macrophages (TAMs) to predict outcomes of bevacizumab-based treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from TRIBE and FIRE3 trials. Ann Oncol. 2015;26(12):2450-6.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bevacizumab alan metastatik kolorektal kanserli olgularda CEA ve histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:12-493-15	Tarih: 27 Temmuz 2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Mühübe SUTAY	İşletme	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bevacizumab alan metastatik kolorektal kanserli olgularda CEA ve histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhıye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hakan AKBULUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Laboratuar Çalışması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza: