

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

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
THSD7A BOYANMASININ ANTİ-VEGF İLAÇLARIN
ETKİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. CEREN KARAÇALIK ÜNVER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTUĞ ÜNER

ANKARA-2020

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

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
THSD7A BOYANMASININ ANTİ-VEGF İLAÇLARIN
ETKİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. CEREN KARAÇALIK ÜNVER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTUĞ ÜNER

ANKARA-2020

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ceren KARAÇALIK ÜNVER
Baba Adı	Eyüp
Doğum Yeri/Tarihi	Çankaya/ 18.10.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	21/07/2015 / 13-2015-193064
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng)
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Metastatik Kolon Kanserli Hastaların Patoloji Preparatlarında “Anti-Thrombospandin Type-1 Domain Containing 7a” boyanmasıyla Klinik Özelliklerin ve anti-VEGF ajanların Etkilerinin İlişkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Ceren Karaçalık Ünver’in “Metastatik Kolon Kanserli Hastaların Patoloji Preparatlarında “Anti-Thrombospandin Type-1 Domain Containing 7a” boyanmasıyla Klinik Özelliklerin ve anti-VEGF ajanların Etkilerinin İlişkisi “ isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Ahmet ÖZET
Gazi Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. Tes. No: 67133
ÜYE

BAŞKAN
Prof. Dr. Aytağ ÜNER
Gazi Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. Tes. No: 67133
ÜYE

Prof. Dr. Hakan AKBAĞ
Gazi Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. Tes. No: 67133
ÜYE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren, tezin oluşturulduğu süreçte, çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında her aşamada bana destek olan, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Aytuğ ÜNER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlığı yapan Prof.Dr.İlhan YETKİN ve Prof.Dr.Turgay ARINSOY başta olmak üzere, Prof.Dr.Galip GÜZ, Prof.Dr.Ülver DERİCİ ve tüm değerli hocalarıma,

Tezimin her basamağında sabırla bana yanıt veren, zorda kaldığımda hep yardımcı olan Onkoloji yan dal araştırma görevlileri Uzm.Dr. Bediz KURT İNCİ ve Uzm.Dr. Fatih GÜRLER'e

Bu süreçteki tüm değerli uğraşları için Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr.Elif KOLAY ve Doç.Dr.Özgür EKİNCİ'ye

Her konuda olduğu gibi tez sürecinde de hep yanımda olan, varlığı kıymetli Uzm.Dr. Hasan YETER'e,

11 yıla sığdırdığımız her şey ve daha paylaşacağımız tüm anlar için Uzm.Dr. Esra ERASLAN'a ve asistanlık hayatımda beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma,

Farklı hayatlarda, farklı şehirlerde de olsak hep beraber olduğumuzu bildiğim; varlıklarından hep güç aldığım Gizem YÜKSEL ve Aslı BOSTANOĞLU KARAÇİN'e

Hayatta hep benimle üzülüp benimle sevinen, en büyük şanslarım annem Gül KARAÇALIK, babam Eyüp KARAÇALIK ve kardeşim İrem Beril KARAÇALIK'a,

Varlığıyla hep devam etmemi sağlayan, beraber büyüdüğüm, yanında kendim olduğum hayatımı güzelleştiren hayat arkadaşım Hasan ÜNVER'e

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	4
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.1.2.1. Herediter KRK Sendromları.....	6
2.1.2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	9
2.1.2.3.Abdominopelvik Radyasyon Maruziyeti.....	10
2.1.3. Koruyucu Faktörler	10
2.1.4. Kolorektal Kanserlerin Patogenezi	10
2.1.5. Tümör Anjiogenezi	14
2.1.5.1. THSD7A (Trombospondin tip-1 domain-containing 7A).....	16
2.1.6. Klinik Bulgular	19
2.1.7. Tarama	20
2.1.8. Tanı ve Takip	22
2.1.9. Evreleme	24
2.1.10. Prognostik Faktörler.....	27
2.1.10.1. Tümör özellikleri.....	27
2.1.10.2. Rejyonel Lenf Nodları.....	28
2.1.10.3. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Tümörde Gerileme	28
2.1.10.4. Lenfovasküler İnvazyon	29
2.1.10.5. Histolojik tip, diferansiasyon ve müsin varlığı	29

2.1.10.6. Tümör Yeri	29
2.1.10.7. Klinik Özellikler	30
2.1.10.8. Moleküler Faktörler	30
2.1.11. Tedavi	31
2.1.11.1. Lokalize Kolorektal Kanserlerde Tedavi	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışmanın Tasarımı	40
3.2. Olguların Seçilmesi	41
3.3. Hasta Verilerinin Toplanması	42
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	42
3.5.İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi:	43
3.6. İstatistiksel Analiz	46
4.BULGULAR	47
4.1. Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Bulgular	47
4.2. Hastalar ve Tümör ilişkili Klinikopatolojik Özellikler	47
4.3. Hastaların Tedavi ve Sağkalım Bilgileri	48
4.4. Boyanma Durumu ile Klinik Özelliklerin İlişkisi	50
4.5. Boyanma Durumu ve Sağkalım Eğrileri	55
5.TARTIŞMA	58
6.SONUÇLAR	66
7.ÖZET	68
8.ABSTRACT	70
9.KAYNAKLAR	72
ETİK KURUL	81
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Herediter Kolorektal Kanser Sendromları	7
Tablo 2. Kolorektal Kanser TNM Evrelemesi	25
Tablo 3. Hastaların Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Özellikleri.....	48
Tablo 4. Tedavi ve Sağkalım Bilgileri	49
Tablo 5. Boyanma Durumu ile Klinik Özelliklerin İlişkisi.....	51
Tablo 6. Korelasyon Analizi	53
Tablo 7. Metastatik Sağkalım için Lineer Regresyon Analizi	53
Tablo 8. Genel Sağkalım için Lineer Regresyon Analizi.....	54
Tablo 9. Primer Histoskor için Lineer Regresyon Analizi.....	54
Tablo 10. Boyanma Şiddeti için Lineer Regresyon Analizi.....	54
Tablo 11. Boyanma Durumu için Tek Değişkenli Binary Regresyon Analizi.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kolorektal anatomi.....	3
Şekil 2. Kolorektal kanser patogenezi.....	11
Şekil 3. Kolorektal Kanser Gelişim Yolakları.....	12
Şekil 4. THSD7A ve FAK yolağı ilişkisi.....	17
Şekil 5. THSD7A ve PFS eğrisi	56
Şekil 6. THSD7A ve Genel Sağkalım Eğrisi	56
Şekil 7. THSD7A ve Metastatik Sağkalım Eğrisi	57

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Kolorektal Adenokarsinom Mikroskopik Görüntüsü.....	44
Resim 2. THSD7A ile IHK yolla boyanmış kolorektal karsinom 1	44
Resim 3. THSD7A ile IHK yolla boyanmış kolorektal karsinom 2.....	45
Resim 4. THSD7A ile normal kolon epitelı	45

KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5-flurourasil
5-FU/FA	: 5-flurourasil / Folinik Asit
5-FU/LV	: 5-flurourasil / Lökoverin
Anti-PLA2R	: Anti Fosfolipaz A2 Reseptör
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CIMP	: ve CpG adacık metilatör fenotip
DSÖ GLOBOCAN	: Dünya Sağlık Örgütü Global Cancer
EGFR	: Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü
FAK	: Fokal Adhezyon Kinaz
FAP	: Ailesel Adenömatöz Polipozis
FDA	: Food and Drug Administration
GGK	: Gaitada Gizli Kan
İHK	: İmmünhistokimya
KRK	: Kolorektal Kanser
MAP	: MUTYH ilişkili Polipozis
mKRK	: Metastatik Kolorektal Kanser
MN	: Membranöz Nefropati
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	: Mikrosatellit instabilite
OS	: Genel Sağkalım
PDGFR	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü Reseptörü
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
THSD7A	: Thrombospondin type-1 domain containing 7a
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal Kanserler (KRK)ı sık görülen ve mortal seyreden kanserler arasındadır (1). Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2018(2) verilerine göre, kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü en sık tanı konan kanserdir. 2018 içinde 1.8 milyon yeni tanı konarken, yaklaşık 861 000 kişi bu nedenle hayatını kaybetmiştir. Türkiye’de hem kadınlarda hem erkeklerde en sıküçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 23.1, kadınlarda ise yüz binde 14.4 sıklığında görülmektedir. Tanı anında hastaların yüzde 23’ünün uzak metastazı bulunmaktadır (3). Evre 2 ve 3 hastalığı bulunanların definitif cerrahi tedaviye karşın 5 yıllık nüks oranı %20-30 arasındadır (4).

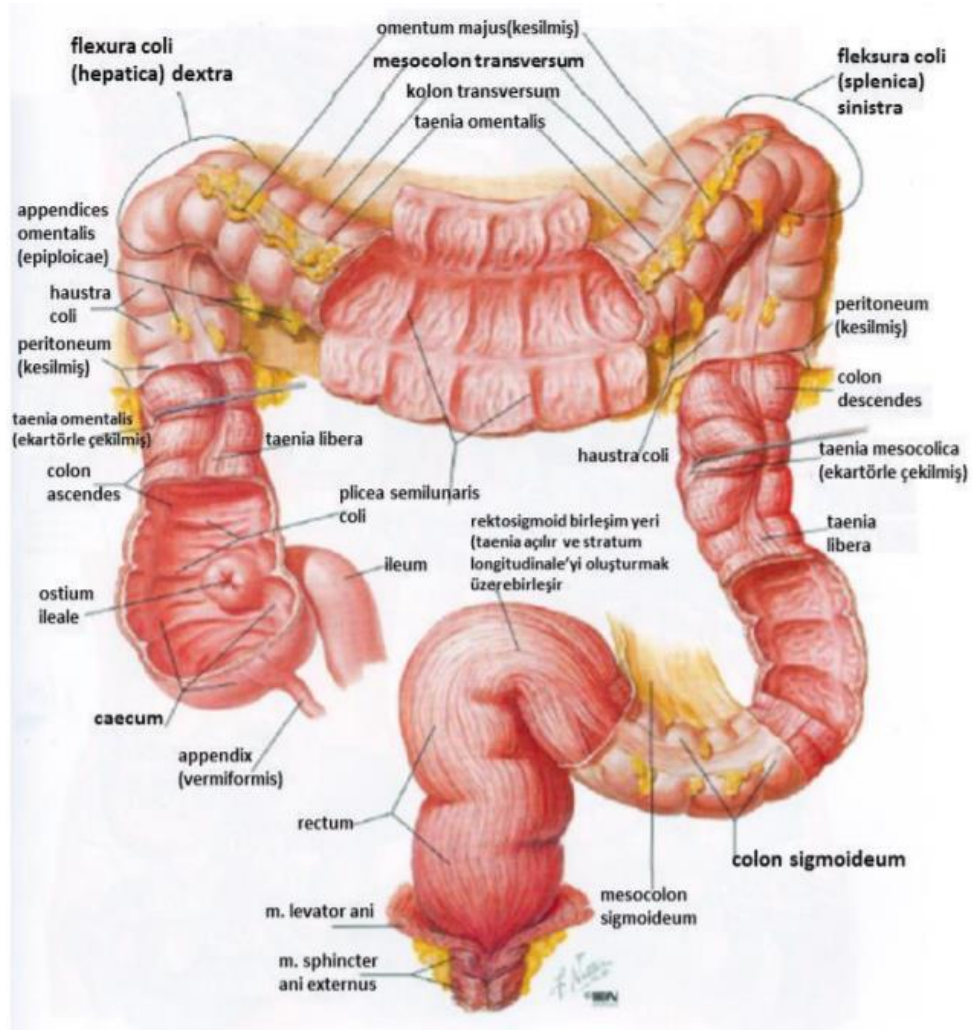
Son 10-15 yılda metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavide büyük gelişmeler olmuştur. Önceden kemoterapide sadece flouorimidin bazlı rejimler kullanılırken, tedaviye yeni konvansiyonel sitotoksik kemoterapötikler, anjiogenez ve epidermal büyüme faktörü reseptörü üzerine etkili biyolojik ajanların eklenmesiyle sağkalımda belirgin uzama izlenmiştir. Bu ajanlar anti - VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) antikorlar (bevacizumab, aflibercept), anti- EGFR (epitelial büyüme faktör reseptörü) antikorları (setüksimab, panitumumab) ve multi-kinaz inhibitörü regorafenibdir (5).

En sık kullanılan molekül olan bevasizumaba Food and Drug Administration (FDA) tarafından renal hücreli karsinom, glioblastoma multiforme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve metastatik kolon kanseri (mKRK) endikasyonları için kullanım onayı verilmiştir, anti- VEGF-A monoklonal antikoru olarak görev yapmaktadır, tümör içi damar yoğunluğunun artmasını, neoplastik damar oluşumunu engellemekte ve bu etkilerden bağımsız olarak da kendi sitotoksik etkisini göstermektedir (6) . Bevacizumab bazı hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağ kalımı (OS) uzatırken, bazı hastalarda ise etkili bulunmamıştır(7, 8). Çok sık olmamakla birlikte endotel üzerinden etki göstermesine bağlı ilaca bağlı toksisiteler de mevcuttur. Gastrointestinal perforasyon, kanama, tromboz, inme, hipertansiyon görülen yan etkilerden bazılarıdır(6). Yarar zarar oranını doğru yaparak bevasizumab tedavisinin en iyi etki edeceği hasta grubunu seçmek adına prediktif belirteç arayışı halen devam etmektedir. Ancak çalışmalar sonucunda henüz pratiğe yansıyan net bir belirteç bulunmamıştır (9).

Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada, Thrombospondin type-1 domain containing 7a (Thsd7a) adlı fokal adhezyon kinaz (FAK) yolağı üzerinden anjiogenez üzerine etkili bir soluble glikoprotein bevasizumab alan mKRK hastalarının patoloji preparatlarında boyanmasının bevasizumab tedavisi sonrası PFS ve OS üzerine etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Kolon, ileumun devamında ileoçekal valv ile anüs arasında bulunan, 1-1,5 metrelik bölgedir. Çekum, appendix vermiformis, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, rektum ve anal kanaldan oluşur. Şekil 1’de gösterilmiştir (10).



Şekil 1. Kolorektal anatomi

Çekum, kalın bağırsağın ilk parçasıdır. Sağ alt kadranda, iliak fossada yer alan, yaklaşık 7,5 cm uzunluk ve genişlikte, kör bir kesedir. Gaz ve dışkı ile gerildiğinde karnın anterolateral duvarında palpe edilebilir. Tümüyle peritona sarılmıştır; ancak mezentersizdir.

Appendix vermiformis, kör bir bağırsak divertikülüdür. 6-10 cm uzunluktadır. Yeri değişmekle birlikte, en sık retroçekal yerleşim gösterir.

Çıkan kolon, karnın sağ tarafında, çekumdan yukarıya doğru karaciğerin sağ lobuna doğru uzanır. Karnın arka duvarının sağ tarafında retroperitoneal olarak bulunur. Lümeni çekumdan daha dardır. Omentum majus ile karnın anterolateral duvarından ayrılır.

Transvers kolon, yaklaşık 45 cm uzunluğunda, kalın bağırsağın en büyük ve en hareketli parçasıdır. Çok hareketli olduğu için değişik pozisyonlarda olabilir. İnen kolon olarak devam eder. Retroperitonealdır, Sol iliak fossaya iner, burada sigmoid kolon olarak devam eder. Yaklaşık 40 cm uzunluğundadır, S harfi biçimindedir. Anüsün yaklaşık 15 cm yukarısında, S3 hizasında rektosigmoid birleşim yerinde sonlanır. Rektumun üst 1/3'ünün ön ve lateral yüzeylerini, orta 1/3'ünün yalnızca ön yüzeyini örter. Rektumun alt 1/3'ü ise subperitoneal yerleşimlidir(11).

2.1. KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

KRK sıklığı dünya üzerinde değişmekle birlikte, DSÖ GLOBOCAN (Dünya Sağlık Örgütü Global Cancer) verilerine göre hastalık erkeklerde en sık tanı alan üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanserdir. Sıklığı erkeklerde daha fazladır. 2018 yılında 1.8 milyon yeni tanı konurken, 861 milyon kişi hayatını kaybetmiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans ve mortalite yavaş yavaş azalmaktadır. ABD'de yıllık yaklaşık 147 950 hasta KRK tanısı almaktadır, bunların 104 610'u kolon, geri kalanlar rektum kanseridir. Yıllık 53 bin ölüm olmakta, bu sayı toplam kansere bağlı ölümlerin %8'ini oluşturmaktadır(12).

Hastalık sıklığı ülkeler arasında 10 kata kadar fark gösterebilmektedir. En yüksek sıklığın görüldüğü ülkeler Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ülkeleri ve Kuzey Amerika'dır. En az görüldüğü ülkeler ise Afrika ve Güney-Orta Asya'dır(13). Bu coğrafik farklılıklar genetik yapıya ek olarak çevresel ve diyet ilişkili etkenlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. ABD'deki son çalışmalarda 50 yaş altında insidansın arttığı dikkat çekmektedir. Bunda tarama programlarının 50 yaş altını kapsamamasının rol oynadığı düşünülmektedir (14). Ülkemizde, birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip, ülseratif kolit, Crohn Hastalığı ya da kalıtsal polipozis veya polipozis dışı sendrom öyküsü olan bireyler yüksek riskli olarak sayılmakta ve bu kişilere tarama 40 yaşında başlanmaktadır. Ek risk faktörü olmayan bu kişiler semptomatik olduklarında tanı aldıkları için hastalık genelde ileri evrede olmaktadır (15). Ülkelerdeki sıklık farklılıkları kadar yaş dağılımları da farklılık göstermektedir. Örneğin Avrupa ve Amerika'da 40 yaş altı sıklığı %2-8 iken, Suudi Arabistan'da %38'lerdedir (16).

Bütün gelişmelere rağmen KRK bir sağlık sorunu olarak ciddiyetini korumaktadır. DSÖ önümüzdeki 10 yılda tanıda %77, ölümden %80lere varan artışlar öngörmektedir(17) .

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Risk faktörleri tarama planını değiştiren ve değiştirmeyen olarak sınıflanabilir. Tarama planını değiştirenler; herediter KRK sendromları, kişide ve ailesinde kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olması, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn ve Ülseratif Kolit) ,kistik fibrosis, abdominopelvik radyasyon öyküsü iken değiştirmeyenler ; ırk, akromegali, renal transplant öyküsü, obezite, diyabet, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi , sigara, alkol , androjen deprivasyon tedavisi-postmenapozal kadında hormon tedavisi kullanımı, kolesistektomi örnek verilebilir.

Yaş, sporadik gelişen KRKlarda önemli bir risk faktörüdür. 40 yaş altında nadir görülmekle birlikte, 40 yaşından sonra her 10 yılda risk artmaktadır.

2.1.2.1. Herediter KRK Sendromları

Tüm KRKlı kişilerin %25inde ise aile öyküsü mevcuttur ancak bu hastalıklarda her zaman tanımlandığı şekilde klinik ya da mutasyon saptanmamaktadır. 1.derece yakında hastalık olması durumunda kişinin hasta olma riskinin yaklaşık 2 kat arttığı söylenmektedir (18). Ailede hasta olan kişi sayısı arttıkça risk de artmaktadır, bu kişilerde tarama programı daha erken yaşta başlamaktadır.

Tüm KRKli hastaların sadece %10undan azında mevcut mutasyonlar saptanabilmektedir. Bazı hastalıklar polipler üzerinden ilerlemektedir. Adenomatöz poliplerle giden sendromlar; ailevi adenomatöz polipozis sendromları (FAP, Gardner, Turcot Sendromları), MUTYH ilişkili polipozis (MAP) iken, hamartomatöz poliplerle giden Peutz-Jeghers, juvenile poliposis, fosfataz ve tensin homolog [PTEN] hamartom tümör (Cowden) sendromudur. Herediter nonpolipozis koli (HNPCC, Lynch Sendromu) ise polipler olmadan ilerleyebilir. Tüm bu hastalıklar KRK açısından yüksek risklidir. Bu mutasyonları taşıyan kişiler ve aileleri, tarama ve olası profilaktik cerrahi seçeneği açısından bilgilendirilmelidir. Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Herediter Kolorektal Kanseri Sendromları

Sendrom	Gen	Histolojik tip	Polip Dağılımı	Malignite Potansiyeli	İlgili Lezyonlar
Ailesel Adenomatöz Polipozis	APC / Otozomal Dominant	Adenom	Kolon başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistem	%100	Desmoid tümör, Tiroid, beyin tümörleri
MUTYH ilişkili polipozis	MUTYH / Otozomal Resesif	Adenom	Kolon, gastrik, duodenal polipler	Sık	Over, mesane, tiroid, cilt kanserleri Desmoid tümör, dental Kistler
Peutz- Jeghers Sendromu	STK11 / Otozomal Dominant	Hamartom	En sık ince bağırsakta olmakla birlikte tüm gastrointestinal sistem	%37-93	Meme, over, serviks kanserleri
Lynch Sendromu	Mismatch Tamir Genleri MLH1 / MSH2 / MSH6 / PMS2 /	Adenom	Kolon	%30	Endometrium, over
Juvenil Polipozis	SMAD4 / Otozomal Dominant	Hamartom, nadiren adenom	Kolon, ince bağırsak, mide	Nadir	Konjenital anomaliler
Cowden Sendromu	PTEN / Otozomal Dominant	Hamartom	Kolon, duodenum, mide	Nadir	Meme, tiroid ,genitoüriner kanserler, mukokutanöz lezyonlar

Ailesel adenomatöz polipozis, gastrointestinal sistemde yaygın adenomatöz poliplerle giden, otozomal dominant kalıtılan nadir bir hastalıktır. Aile öyküsü olmayan kişilerde spontan mutasyonla da gelişebilir. 5. Kromozomun uzun kolundaki APC geninin de olduğu alanda delesyon meydana gelir. Bu nedenle son ürün olan normalde tümör süpresör olarak görev alan proteinlerin oluşumu bozulur. Semptomlar ortalama 16 yaş civarında ortaya çıkar. *Gardner Sendromu*; bu polipozis tablosuna ek yumuşak doku ve kemik tümörlerinin, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, dezmoid tümörler, periampuller bölge tümörlerinin de olduğu tablodur. *Turcot Sendromu'nda* ise eşlik eden santral sinir sistemi tümörleri olur. Bu tablolarda kolonik poliplerin ergenlikten önce ortaya çıkması nadirdir, genelde 20li yaşlardan itibaren saptanır olurlar. Cerrahi uygulanmazsa neredeyse bütün hastalarda 40 yaşından önce malignite gelişir. Polipozis durumu mukozal bir sorun kaynaklıdır; proliferasyon kontrol edilemez ve DNA tamir mekanizmaları bozuktur. Bu nedenle multiple polipler saptandığı zaman total kolektomi yapılmalıdır. Bu kişilerin çocuklarına da 35 yaşından itibaren yıllık fleksible sigmoidoskopi ile tarama yapılmalıdır. Gaitada gizli kan (GGK) yetersiz bir tarama yoludur.

MYH-ilişkili polipozis, MUT4H genindeki bialelik mutasyon ile gelişen nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Bu hastalık FAP gibi ilerleyebileceği gibi, genç kişilerde polip olmadan KRK gelişmesi ile de tanı alabilir.

Hereditör non-polipozis koli (Lynch Sendromu), genelde ailede biri birinci derece akraba olmak üzere en az 3 kişide KRK tanısı olması ile şüphelenilen otozomal dominant bir durumdur. Tanıdaki ortalama yaş normal

popölasyonndan 10-15 yaşı küçüktür. Normal sıklığın aksine proksimal kolon tümörleri daha yaygındır. Prognozları kötü diferansiye, müsinöz yapıda olmalarına rağmen benzer yaşı tanı alan sporadik tümörlere göre daha iyidir. HNPCC'li ailelerde multiple primer tümör sıktır, endometrium ve over kanseri açısından da tarama yapmak gerekir(19).

KRK ve adenom açısından kişisel öyküsü veya aile öyküsü pozitif kişilerin KRK geliştirme açısından riskleri daha yüksektir. Daha önce KRK nedeniyle operasyon öyküsü olan bir kişinin post-operatif ilk 5 yılda metakron bir kolorektal tümör geliştirme riski %1,5-3 arasındadır(20, 21).

1 cm'den büyük adenomatöz polip, yüksek gradeli displazi, villöz-tübülövilöz patoloji ve poliplerin çok sayıda olması malignleşme potansiyelini artıran özelliklerdendir (22)

2.1.2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

KRK, uzun süreli inflamatuvar bağırsak hastalıklarında korkulan bir tablodur. Bu risk ülseratif kolitte crohna göre daha fazladır. Hastalığın ilk 10 yılında belirgin bir artış yoktur; ancak sonrasında riskin her yıl %0,5-1 arttığı görölmektedir. 25 yılda %8-30'a kadar çıkmaktadır. Bu durumda hastalık aktivitesi, tutulum yeri ve süresi önemli belirleyicilerdir. Pankolitte risk normal popölasyona göre 5-15 kat artmıştır. Pankolitte risk 8-10 yılda artmışken, sol kolona sınırlı hastalıkta 15-20 yılı bulmaktadır. Ülseratif kolit ve beraberinde primer sklerozan kolanjit olması durumunda malignite riski daha da artmıştır(23).

2.1.2.3. Abdominopelvik Radyasyon Maruziyeti

Çocukluk çağında ya da erişkin dönemde abdominopelvik bölgeye radyoterapi almış olmak başta KRK olmak üzere gastrointestinal malignite riskini artırmaktadır(24). Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu her 5 yılda bir ya da 30 yaşından itibaren bu kişilere kolonoskopi önermektedir. Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda da prostat kanseri riski artmıştır.

2.1.3. Koruyucu Faktörler

Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivite, lifli diyet ve bazı ilaçların KRK gelişimini engellediği görülmektedir. Fiziksel inaktivite, nedeni bilinmemekle beraber yapılan metaanalizlerde hem proksimal hem distal KRK riskini benzer düzeylerde artırmaktadır(25)

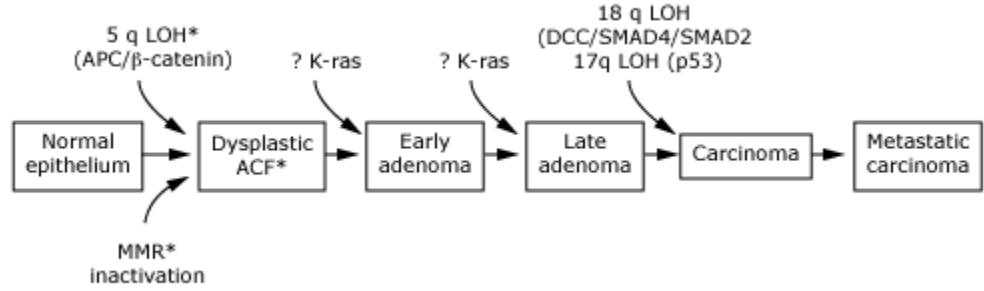
Sebze ve meyveden zengin beslenme tarzı, yapılan bazı çalışmalarda total KRK gelişim riskini azaltmazken, bazı çalışmalarda distal kolon kanserini azalttığı görülmüştür. Vejetaryen beslenme tarzının ise KRK riskini azalttığına dair veriler vardır(26).

Primer korumada; aspirin, non-steroid antiinflatuarlar, östrojen, folat ve kalsiyumun normal epitelden karsinoma giden çeşitli evrelerde gelişim üzerine etkili oldukları görülmüştür(27).

2.1.4. Kolorektal Kanserlerin Patogenezi

Kolorektal kanserlerin çoğu etiyolojiden bağımsız olarak adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Polip mukozal yüzeyde meydana gelen, patolojik

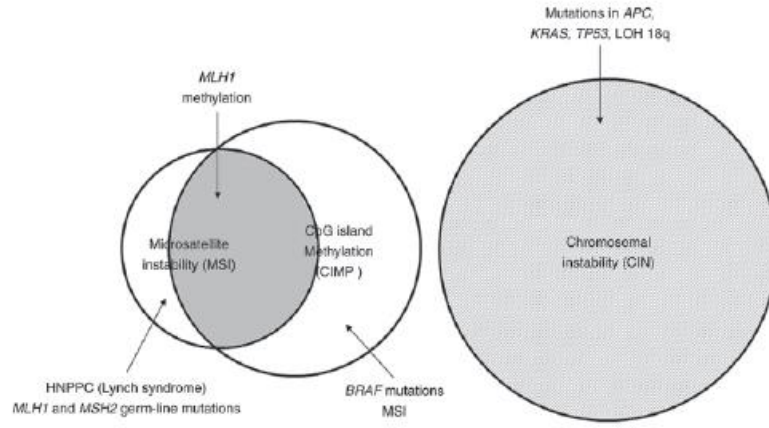
olarak hamartomatöz, hiperplastik ve adenomatöz olarak sınıflanabilen yapılardır. Adenomatöz polipler, orta-yaşlıların %30'unda, ileri yaşlıların %50'sinde bulunur; ancak bunların %1'i malignleşir. Çoğu polip asemptomatiktir, tanı konulmaz(19). KRK kanser gelişiminde adenomdan kansere etkili olan çeşitli mutasyonlar vardır. Bu süreçte genetik ve epigenetik değişimlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir(28) 1990'da ilk defa Fearon ve Vogelstein kolonik mukozal epitelin kansere dönüşümünün çok basamaklı bir süreç olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir(29). Şekil 2'de özetlenmiştir(30)



Şekil 2. Kolorektal kanser patogenezi

Nokta mutasyonlara ek olarak; Dna metilasyon defektleri, gen amplifikasyonları, rearanjmanları, delesyon ve overekspresyonları da bu süreçte etkilidir. Son zamanlarda adenom-karsinom yolağından farklı olarak serrated polipler üzerinden (hiperplastik polipler,serrated adenomlar) de gelişim olması üzerinde durulmaktadır.

Günümüzde KKK gelişiminde üzerinde durulan 3 moleküler yolak mevcuttur. Bunlar: Kromozomal instabilite yolu, Mikrosatellit instabilite (MSI) yolu ve CpG adacık metilator fenotip (CIMP) yoludur. Şekil 3'te özetlenmiştir(31).



Şekil 3. Kolorektal Kanser Gelişim Yolakları

Kromozomal instabilite yolağı, en sık görülen genomik instabilitedir. Sporadik kanserlerin %85'inden sorumludur. Kromozomal kayıp ve artış hızını artırır. Bunun sonucunda anöploidi, subkromozomal genomik amplifikasyonlar gelişir, onkogenlerde ve spesifik tümör süpresör genlerde mutasyonlar olur, bu da KKK gelişimine neden olan yolakları başlatır. Ailevi adenomatoz polipozisten sorumlu APC geni buna örnektir. Bu şekilde gelişen KKKlar daha çok distalde görülür. Evre ve tedaviden bağımsız olarak daha kötü prognozludur (32).

Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağı, sporadik KKK'ların %10-15'inden sorumludur. DNA'nın tamirinden sorumlu proteinleri kodlayan genlerde biriken mutasyonlar sonucu oluşur. Mikrosatellit deneni bozulmuş kısa nükleotid

dizilerinin yüzlerce tekrarı bu duruma neden olmaktadır. MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, MLH3, MSH3, PMS1 ve Exo1 tamir sistemini oluşturan genlerden bazılarıdır. Lynch Sendromu bu genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Sporadik KRK'lerde ise genelde MLH1 kaynaklı mutasyonlar görev alır. Mikrosatellit instabilitesi yüksek olan tümörler yaşlı kadınlarda daha sıktır, proksimal kolonu daha sık tutar, daha sık lenfatik invazyon yapar, müsinöz prognoz yaygındır, daha kötü diferansiyedir. Alkilleyici ajanlara ve sisplatine yanıtı daha az olmasına rağmen evreden bağımsız olarak daha iyi prognozludur(33) (34).

CpG adacık metilatör fenotip (CIMP) yolu, CpG adalarının metilasyonu ile karakterizedir. Genin promoter bölgesinin metilasyonu genin sessiz kalmasına sebep olur, süreç sonucunda tümör süpresör genler inaktive olur(35). APC, MCC, MLH1, MGMT DNA hipermetilasyonu sonucunda inaktive olan genlerden bazılarıdır. Örneğin, MLH1'in sessizleşmesi MSI-yüksek sporadik KRK gelişimine neden olmaktadır. Sigara içmek gibi çevresel faktörler ve ileri yaşın artmış metilasyonla ilişkili olduğu görülmüştür(36). CIMP tümörlerin farklı klinik, patolojik, moleküler profilleri vardır. Sıklıkla ileri yaşta, proksimal lokalizasyonda, az diferansiyelerdir. Yaban tip p53, mikrosatellit instabilite (genelde MLH1 metilasyonuna bağlı) ve B tipi Raf mutasyonu (BRAF) görülür. CIMP, HNPCC'yi (Lynch Sendromu) sporadik KRK'lardan ayırt etmede önemlidir. HNPCC ilişkili KRK'lar KRAS mutasyonu ile var olurken, BRAF mutasyonu olmaz(37). Sporadik KRKlarda ise BRAF mutasyonu ve MLH1 metilasyonu görülür, serrated adenomlardan geliştikleri düşünülmektedir(38). BRAF mutant tümörlerin kendilerin özgü metastatik paternleri vardır, daha fazla

peritoneal metastaz yaparlar, uzak lenf nodu metastazı yaparlar; ancak daha nadir akciğer metastazı yaparlar(28). 5- FU(flurourasil) bazlı kemoterapilere yanıtları daha azdır(39).

2.1.5. Tümör Anjiogenezi

Anjiogenez vücuttaki damar ağacından yeni damarlar oluşmasıdır. Bu hem fizyolojik hem patolojik süreçlerde, anne karnından hayatın sonuna kadar gelişir. Vücuttaki metabolik aktif bütün dokular kılcal damarlarla çevrilidir, oksijen ve besin ihtiyacı bu damarlanma için belirleyicidir. Anjiogenezi kontrol etmek uzun yıllardır çeşitli hastalıkların tedavilerinde denenmektedir. İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve yara iyileşmesinde anjiogenezi artırmak hedefken; kanser, oftalmolojik hastalıklarda azaltmak hedeflenmektedir(40). Tarihte bu süreçten ilk olarak 1794'te bahseden İskoç bir anatomist ve cerrah olan John Hunter'dır. Modern anlamda tümör gelişiminin anjiogenez ile ilişkili olduğu hipotezini ilk ortaya koyan ise 1971'de Judah Folkman'dır(41).

Büyüyen tümör hücresinin enerji ve oksijen gereksinimi arttıkça anjiogenez artar. Büyüme faktörlerinin kontrolünde gelişir. Büyüme faktörleri, hücre proliferasyonunu ve/veya diferansiasyonunu uyaran geniş bir gruptur. Neovaskülarizasyonu indükleyen moleküller, endotelial hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu sonucu bu hedefe ulaşır. Dominant büyüme faktörü VEGF'dir. VEGF'nin, VEGF-A (önceden vasküler permeabilite faktör olarak bilinen), VEGF-B, VEGF-C , VEGF-D, VEGF-E ve PLGF (plasental büyüme faktörü) gibi alt tipleri vardır(42). VEGF-A, farmakolojik olarak en çok hedef alınan

moleküldür. Bunun nedeni, VEGF-A'nın in-vitro ve in-vivo anjiogenezi başlatabilmesi, sonrasındaki her süreçte aktif rol oynayabilmesidir. Hem normal hem patolojik süreçlerde görev aldığı için tedavi seçenekleri için önemli bir hedeftir. VEGF-A'nın ekspresyonu özellikle hipoksi ile düzenlenir, dokudan sağlanan geribildirimlerle yeni damar oluşumu uyarılır. Hipoksi ile uyarı HIF (hypoxia- inducible transcription factors) ailesi ile sağlanır(43). Malign dokularda VEGF-A normal dokudan daha kompleks yapıda damarlanmaya sebep olur. Tümör hücreleri, stroma, endotelial hücreler tarafından üretilir. Tümör büyüdükçe merkezdeki hücreler hipoksik kalıp VEGF'yi tetikler. Bu süreç hem tümörün büyümesi hem de metastazlar için gereklidir. Bazı tümörlerde kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. VEGF inhibisyonu; tümör endotel oluşumunu engelleyerek, vasküler yapıyı normalleştirerek, ödemi azaltarak olumlu etkilerini gösterir.

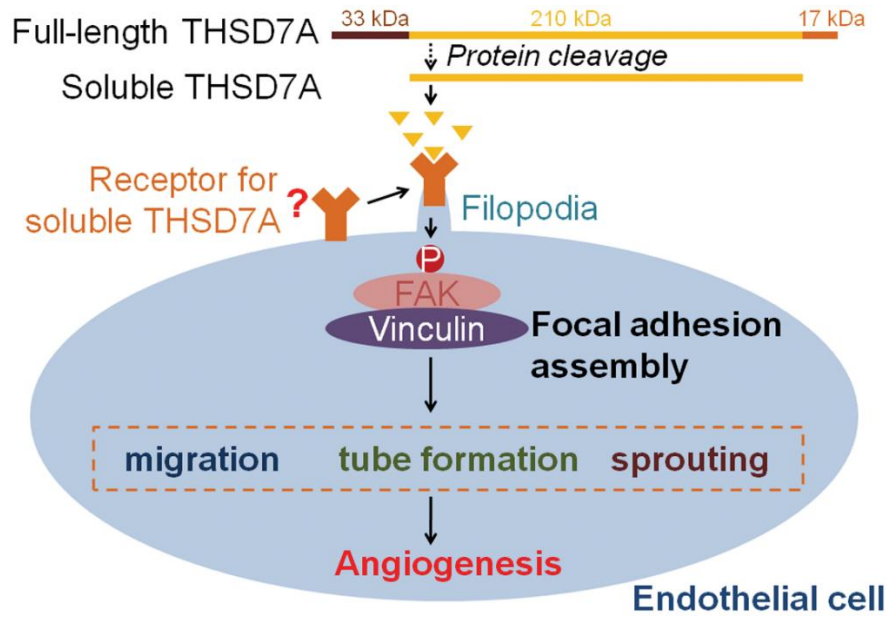
Anjiogenezi ve antianjiogenezi, bu mekanizmalara yönelik farmakolojik araştırmalar sürerken rutin klinik kullanımda etkiyi öngörmeye yarayacak biomarker araştırmaları da sürmektedir(44). Antianjiogenik ilaçlar geçici olarak tümör damar ağını normalize eder, böylece tümör mikroçevresine oksijen ve ilacın iletimi artar(45). VEGF-A spesifik nötralizan antikorlar preklinik modellerde tümör anjiogenezi ve büyümesini efektif bir şekilde baskırlar. VEGF-A spesifik humanize monoklonal antikorlardan bevasizumab, FDA onayını Şubat 2004'te almıştır(46). Diğer antianjiogenezi ilaçlar küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri olan; sorafenib, sunitinib ve pazopanibdir. Bu ilaçlar aynı zamanda VEGFR, PDGFR, c-kit ve c-fms gibi tirozin kinaz reseptörleri de inhibe

eder. Bu tedaviler hastaliksız ve total sağkalım üzerine etkilidir ancak bazı hastalarda benzer etkileri göstermemektedir. O nedenle VEGF-A dışında yollardan da anjiogenez olduğu unutulmamalıdır. Bunun dışında ilaçlara karşı bazı direnç mekanizmaları üzerinde durulmaktadır. Kimi sebepler kişi alakalı iken, kimi sebepler doz ve ilaç zamanlaması alakalıdır. Üzerinde durulan direnç mekanizmalarından bazıları endotelial hücre heterojenitesi, tümör hücrelerindeki heterojenite, tümör mikroçevresinde hayatta kalmaya yönelik moleküllerin varlığı, hipoksiye yönelik başka kompanzatuvar yolaklardır. Preklinik çalışmalarda ilacın optimum etkisi için düşük dozlarda uzun süreli maruziyetin ideal olduğu gösterilmiştir. Tümöre etki ederken, büyük damarların yok olması çok beklenen bir durum değildir; tümör büyümesini ve metastaz gelişimini engellemek daha olası durumlardır. Bu nedenle anjiogenez inhibitörlerinin en çok mikrometastatik hastalıkta başarılı olduğu düşünülmektedir. Tümör boyutu büyüdükçe büyüme hızı azalır. Tümör plato boyutuna ulaşır. Tümörün büyüme hızını yavaşlatıp plato tümör boyutunu düşürdükleri ve mikrometastatik durumun devamını sağladıkları düşünülmektedir(47).

2.1.5.1. THSD7A (Trombospondin tip-1 domain-containing 7A)

THSD7A son zamanlarda tanımlanan, gelişim sürecinde endotelial migrasyon ve vasküler oluşum üzerine etkileri bulunan bir nöral proteindir. Membran-assosiyeli bir protein olan THSD7A'nın moleküler ağırlığı 260 kDa'dır, hücre zarındaki 17 kDa'lık karboksil-terminal ucunu bırakarak soluble formu oluşur. Çalışmalarda umbilikal vena tüp oluşumu ve endotelial hücre

göçü yaptığı gösterilmiştir. Yeni oluşan damarlarda dallanma noktalarını artırdığı ve filopodi oluşumunu artırdığı görülmüştür. Vinkülin ve fosforile fokal adhezyon kinazın dağılım paternlerini de etkilemiştir. Bu nedenle fokal adhezyon kinaz(FAK) yolağında da rol oynadığı bilinmektedir. Aynı zamanda üretildikten sonra ekstrasellüler alana da salınan bu proteinin in vitro ve in vivo çalışmalarında da nöroanjiojenik etkisinin güçlü olduğu görülmüştür(48). THSD7A ve FAK yolağı ilişkisi Şekil 4'te özetlenmiştir(48).



Şekil 4. THSD7A ve FAK yolağı ilişkisi

FAK; nonreseptör tirozin kinaz özelliği gösteren 125kDa'lık bir proteindir. 8.kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanır(49). Ekstraselüler matriks ile sitoplazmik iskeleti bağlayan, multi-protein yapılar olan fokal adhezyon bileşenlerinde bulunur. Hücre, kümeleşmiş integrinler ve diğer büyüme faktörleri

ile aktifleştiğinde uyarılır. Vinkülin ve paksilin gibi diğer fokal adhezyon bileşenleri tarafından da uyarılabilir(48). FAK yolağının uyarılması, N-terminal uçtaki Y-397'nin otofosforilasyonu ile olur. Bu uca, src, PI-3 kinaz ve grb-7 gibi sinyal proteinleri ve EGFR, VEGFR, P53 ve karsinogeneizde rolü olan başka proteinler de bağlanır(49). Bu protein ilk olarak meme ve kolon tümörlerinde bulunmuştur. FAK geninin promoter bölümü klonlandığında, p53 için bağlanma bölgeleri içerdii görölmüştür. İn vivo ve in vitro çalışmalarda p53 ve FAK'ın bağlandıkları görölmüştür, tümörogenezisdeki etkileri hala araştırılmaktadır.

Çalışmalarda, FAK proteininin fazla eksprese edilmesinin tümörün invaziv özellikleri ve metastaz potansiyeli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle FAK inhibisyonu onkoloji açısından ilaç geliştirilmekte olan alanlardandır. FAK inhibisyonu açısından araştırmalarda gen transfeksiyonu ve viral vektörlerin kullanımı geliştirilmiştir; ancak güvenilirlik eksikliği nedeniyle başka alternatifler araştırılmaktadır. Devamında spesifik olarak FAK kinazı inhibe etmek için küçük moleküler inhibitörler geliştirilmiştir. Potansiyel toksisiteyi azaltmak için FAK'ın Y397, Y15 gibi spesifik bölgelerini hedefleyen ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. (50).

THSD7A, son zamanlarda membranöz nefropatiye (MN) yaklaşım konusunda klinik pratikte kendine yer bulmaktadır. Primer membranöz nefropati ayırıcı tanısında kullanılan PLA2R gibi, podositler tarafından sentezlenmektedir(51). Primer MN'lerin %3'ünde sorumlu antijen THSD7A iken, anti- PLA2R negatif primer MN'lerin %10'unda THSD7A sorumlu

antijendir(52). THSD7A ilişkili MN, Japonlarda daha sıkken; Amerikan ve Avrupalılarda daha nadirdir(53).

THSD7A'nın aynı zamanda bazı malignite ilişkili MN'lerin de patogeneğinde olduğu düşünülmektedir. Bir olgu sunumunda, anti-PLA2R negatif MN tanısı konan ve eşzamanlı safra kesesi adenonörokarsinom tanısı alan hastanın tümör hücrelerinde de THSD7A antijen saptanmıştır(54). Kemoterapi sonrası plazmadaki anti-THSD7A antikorlarının kaybolduğu ve proteinürinin azaldığı görülmüştür. 40 vakalık bir seride ise THSD7A pozitif MN tanısı alan 40 hastanın %20'sinin ortalama 3 ay sonra malignite tanısı aldığı görülmüştür(55). Bir başka çalışmada ise THSD7A ilişkili MN'si olan 31 hastanın sadece yüzde 6'sında takiplerde malignite saptanmıştır(56).

2.1.6. Klinik Bulgular

KRK'li kişiler genelde 3 şekilde tanı alırlar. Şüpheli semptom ve şikayetleri olabilir, asemptomatik olup rutin taramada tanı alabilirler ya da intestinal obstrüksiyon, peritonit ve akut gastrointestinal kanama ile acil başvurusu tanı almalarını sağlayabilir. Tarama programları sonucunda tanı alan erken evre hastalığı olan hastaların genelde şikayeti yoktur. Bu programlarla tanı sıklığı git gide artmakla birlikte yine de yeni tanı alan kişilerin %70-90'ı semptomların ortaya çıkmasından sonra ancak tanı alabilmektedir. Semptomlar tümörlerin lümene doğru büyümesi sonucunda ve komşu yapıları etkilemesi sebebiyle oluşur.

Lokal tümör kaynaklı olan semptomlardan en sık olan bağırsak alışkanlıklarında değişikliktir. Bunun dışında rektal kanama, rektal doluluk, demir eksikliği anemisi, karın ağrısı da sık belirtilerdendir. Rektum kanserlerinde ana şikayet rektal kanamadır, kabızlık ve karın ağrısı da olabilir. Sağ kolon tümörleri daha çok ülserojejan oldukları ve çapı daha geniş olduğu için obstrüksiyon daha nadirdir, kronik kan kaybı sonucunda demir eksikliği anemisi ve buna bağlı semptomlar görülür. Bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, obstrüksiyon sol kolon kaynaklı tümörlerde daha sık görülür(57).

ABD’de hastaların yaklaşık %20’sinin tanı anında uzak metastazı vardır. Hastalık lenfojen, hematojen ve transperitoneal yolla yayılabilir. En sık metastaz yaptığı bölgeler, lenf nodları, akciğerler, karaciğer ve peritondur. Yayılım olan bölge ilişkili semptomlar olur; sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyma, supraklaviküler lenf nodu, periumbilikal nodüller genelde metastatik hastalığın işaretleridir. İntestinal traktın venöz drenajı portal sistem üzerinden gerçekleştiği için, hematojen yayılımının olduğu ilk bölge karaciğerdir. Sonra akciğer, kemik, beyin de dahil olmak üzere çeşitli bölgelerle devam eder. Ancak rektum distalinden kaynaklanan tümörler, inferior rektal venden drene olduğu için ilk olarak akciğere metastaz yapar.

2.1.7. Tarama

KRK, sık görülen ve ölümcül hastalıklardandır. Hastalığın erken evrede tanısı prognoz ve sağkalımı değiştirmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı açısından tarama programları dünya çapında önem taşımaktadır. Taramada daha

sık kullanılan testler gaita bazlı ve endoskopik tetkiklerdir. Test seçiminde spesifite ve sensitivitenin yanında; efektiflik, güvenilirlik, ulaşılabilirlik ve maddiyat da önemlidir.

Gaita bazlı testler, gaitada hemoglobin veya DNA tespitine yönelik testlerdir. Gaitada hemoglobin tespiti iki farklı yöntemle olur. Bir yöntemde fekal immüno kimyasal tetkiklerle tespit edilirken, diğer yöntem Türkiye’de daha sık kullanılan guaiac bazlı gaitada gizli kan (GGK) tespitidir. Fekal immüno kimyasal yöntemin sensitivitesi daha yüksektir, bir kez uygulanması yeterlidir ve kantitatif sonuç vermektedir. Ancak bu tetkikler sağ kolon yerleşimli tümörler için daha az duyarlıdır. Bu testlerin olumlu yönleri arasında girişimsel olmamaları ve öncesinde bağırsak temizliği, ilaç kesilmesi ya da özel diyet gerektirmemeleri sayılabilir. Ancak özellikle adenomların tespitinde kanama daha az görüldüğü için girişimsel yöntemlere göre daha geride kalmaktadırlar(58). Bazı ülkelerde yıllık, bazı ülkelerde 2 yılda bir olmak üzere tarama programındadır.

Kolonoskopi, deneyimli bir klinisyen tarafından fleksible fiberoptik endoskopi ile yapılan rektum, kolon ve terminal ileumun bir bölümünün görüntülendiği invaziv bir tetkiktir. İncelemede lezyon saptanırsa çıkarılır ya da biyopsi alınır. Testin zorlukları öncesinde diyet, bağırsak temizliği gerektirmesi ve antiagregan, antikoagülan ilaçların kesilmesi durumudur. Kanama, enfeksiyon ve perforasyon riski, yaş ve komorbiditeler arttıkça artmaktadır. Tek tetkikte hem görüntüleme hem tanı ve tedavi yapılabilirdiği için altın standarttır. Uygun teknikle yapılan güvenilir bir kolonoskopi negatif ise tekrarı 10 yıl sonra önerilir. Ancak sağ kolon tümörleri açısından 10 yılın uzun olduğu düşünülmektedir.

Sigmoidoskopide ise splenik fleksuraya kadar ulaşılabilir. Sol kolondaki poliplerin tespiti, çıkarılması açısından yeterli olabilir.

Bilgisayarlı tomografi-kolonoskopi (CTC) , invaziv olmayan, ancak radyasyona maruz kalınan bir işlemdir. Hazırlık gerektirir, pozitif bir bulgu olması durumunda devamında kolonoskopi ihtiyacı olur.

PILLCAM 2 denen bir kapsül ise kolonoskopinin tamamlanamadığı, ancak beraberinde obstrüksiyonun eşlik etmediği durumlarda kullanılır. Taramada yeri tartışmalıdır.

Tarama stratejileri risk faktörlerine göre şekillenmektedir. Ortalama risk grubundaki hastalara, kadın erkek fark etmeksizin 50 yaşında tarama yapılmaya başlanır. Taramada GGK ve kolonoskopi kullanılır. Ülkemizde 2 yılda bir GGK ve 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir. Son 2 GGK testi negatif gelen hastalarda 70 yaşında tarama kesilir. Yüksek riskli olarak ise birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip olan, ülseratif kolit, crohn hastalığı ya da kalıtsal polipozis veya polipozis dışı sendrom öyküsü olan bireyler belirlenmiştir(59). Bu kişilerde taramaya 40 yaşında başlanmaktadır, birinci derece akrabanın hastalık yaşından 10 yıl erken başlamak da öneriler arasındadır.

2.1.8. Tanı ve Takip

Tanıda hikaye, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri yol göstericidir. Hikayede kilo kaybı, dışkılama alışkanlığında değişiklikler, rektal kanama ve aile öyküsü detaylı sorgulanmalıdır. Kolonoskopi hem görüntüleme hem doku tanısı sağlaması açısından da önemlidir. Senkron

tümörler açısından da tanı sürecinde muhakkak olmalıdır. Eğer ameliyat öncesi yapılamadıysa da post-operatif süreçte ilk 3-6 ayda yapılmalıdır. Senkron tümörü olan hastaların prognozu tek tümörü olanlarla aynıdır. Metakron tümör ise 5 yıllık takipte %3'ken, on yıllar geçtikçe %9'a kadar çıkabilir. Laboratuvar testlerinde, demir eksikliği anemisi (60) yönlendirici olabilir; ancak olmaması dışlamaz. Bunun dışında olası metastaz durumunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar meydana gelebilir(61).

Tümör belirteçlerinden karsinoembriyjenik antijen (CEA) hem erken evrede düşük sensitivitede olması hem diğer benign durumlarda da yükselebilmesi açısından tanıda kullanılmamaktadır. Yapılan bir meta-analizde sensitivitesi %46 olarak bulunmuştur(62). Benzer şekilde karbonhidrat kökenli antijenlerden CA 19-9'un da sensitivitesi benzerdir. CEA'yı yükselten kanser dışı nedenlerden bazıları gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, KOAH ve başka inflamatuvar durumlardır. CEA düzeyi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir(63). CEA'nın tanıda değil; post-operatif takipte ve tanı sonrası prognozu değerlendirmede kullanılması önerilmektedir. CEA'nın preoperatif olarak 5'in üzerinde olması, her evrede kendi içinde değerlendirilmek üzere, kötü prognozludur. Post- operatif düşüş olmaması durumu ise persistan hastalık açısından ileri inceleme gerektirir(64). Tanıdan sonra ilk 5 yılda metastatik hastalık ve nüks açısından risk olabileceğinden belli aralıklarla tümör belirteçlerinin takibi gerekir. CEA da artış saptanması durumunda radyolojik tetkik planlamak gerekir. CEA'daki artış özellikle karaciğer metastazlarının daha

erken saptanabilmesini sağlamaktadır. Bir diğer göz önünde bulundurulması gereken ise CEA'nın düşük saptandığı ileri evre KRK'lardır (65).

Görüntüleme yöntemleri de tanıda ve takipte önemlidir. Özellikle uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi ve tedaviye yanıt açısından tanı sonrası genelde direkt grafi ve ultrason yetersiz kalmakta ve BT(bilgisayarlı tomografi) tercih edilmektedir. Rektum kanserinde ise invazyon, lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde, evrelemede MRI (manyetik rezonans görüntüleme) daha çok kullanılmaktadır. Takipte de BT daha yapısal, anatomik bir tetkik olarak değerlendirilirken; MRI daha fonksiyoneldir. Bu nedenle bazı tedavilerin yanıtları daha erken değerlendirilebilmektedir(66).

2.1.9. Evreleme

Standart bir değerlendirme patoloji preparatıyla başlamaktadır. Cerrahi ya da endoskopik biyopsi sonrası preparat deneyimli bir patolog tarafından, uygun şartlarda taşınarak incelenmelidir. Tümörün alındığı bölge, tümör boyutu, tümör perforasyonunun olup olmaması, histolojik tip, grade, komşu organlara ve bağırsak duvarına invazyon durumu (T) , rezeke edilen sınırlara uzaklığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu (N) ve uzak organ metastazı varlığına (M) göre TNM sınıflaması yapılır. Doku tanısı konulduktan sonra metastatik hastalık açısından araştırmalara başlanmalıdır. Fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri metastatik hastalığı dışlamak adına gözden geçirilmelidir. Bu amaçla laboratuvar değerlerinin normal olması dışlamayacağı için genelde ultrason, hatta mümkünse BT tercih edilmesi daha

uygun olacaktır. Ancak BT'nin peritoneal implantları tespit ederken duyarlılığı düşüktür ve implantların boyutlarından etkilenmektedir(67). MRI , lokal ileri evre tümörlerde ve tedavi almamış kişilerde karaciğer metastazlarını değerlendirmede birinci basamak tetkiktir. 10 milimetre altındaki lezyonları saptamada daha iyidir(68) . Rutin olarak akciğer tomografisi ise önerilmemektedir. Benzer şekilde PET (pozisyon emisyon tomografi) de tanı ile eş zamanlı önerilmemektedir. Hastaların çok büyük bir kısmında tedavi planını değiştirmemektedir. Cerrahi evrelemede lenf nodu tespiti önemlidir. Evrelemenin yapılabilmesi için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır. Bu özellikle evre 2 ve 3'ün ayrımı açısından önemlidir.

American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemini önermektedir. Duke klasifikasyonunu artık önermemektedir. TNM evrelemesinin kullanılan son hali 2017'de güncellenmiştir(69) .

Tablo 2. Kolorektal Kanser TNM Evrelemesi

Primer Tümör

Tx	Tümör değerlendirilememiştir.
T0	Tümör kalıntısı yok
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , intramukozal karsinoma Lamina propriaya invaze, muscularis mukozaya yayılım yok
T1	Tümör muskularis mukoza üzerinden submukozaya invaze; muskularis propriaya değil
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör muskularis propria üzerinden perikolorektal dokulara invaze
T4	Tümör visseral periton veya komşu organ / yapılara invaze
T4a	Tümör visseral peritona invaze
T4b	Tümör komşu organ / yapılara invaze

Rejyonel Lenf Nodları

NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilememiştir.
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 lenf nodu pozitif Lenf nodunda tümör $\geq 0,2$ mm veya tüm lenf nodları negatifken tümör depozitleri saptanmışsa
N1a	1 lenf nodu pozitifse
N1b	2-3 lenf nodu pozitifse
N1c	Rejyonel lenf nodu pozitif değil, ancak bu bölgelerde tümör depozitleri varsa; ▪ Subseroza ▪ Mezenter ▪ Periton dışı perikolik, perirektal/mesorektal dokular
N2	4 veya daha çok lenf nodu pozitifse
N2a	4-6 lenf nodu pozitifse
N2b	7 veya daha çok lenf nodu pozitifse

Uzak Metastaz

M0	Görüntülemelerde uzak organ metastazı yok
M1	1 veya daha fazla uzak bölgeye,organa yayılım olması veya peritoneal metastaz olması
M1a	1 bölge ya da organa metastaz olması (peritoneal tutulum olmaksızın)
M1b	2 veya daha fazla bölge ya da organa yayılım olması (peritoneal metastaz olmadan)
M1c	Tek başına ya da diğer organ metastazı ile birlikte olan peritoneal metastaz

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1c	IVC

2.1.10. Prognostik Faktörler

Prognozun en önemli belirleyicisi prezentasyon zamanındaki patolojik evredir. Yıllık sağkalım oranları TNM evrelemesine göre ortaya konmaktadır(70). Operasyon sonrası 5 yıllık sağkalım evre 1 hastalarda %85-95; evre 2 hastalarda %60-80 ; evre 3 hastalarda %30-60'tır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedavi sonrası evreleme, tedavi öncesinden daha doğru bir yol göstericidir. Tanıdaki patolojik evre dışında, KRK'nin en önemli prognostik belirleyicileri ektramural tümör depoziti varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, diferansiasyon, preoperatif CEA değeri, mikrosatellit instabilite (MSI) ve RAS ve BRAF mutasyonlarıdır. Bunların dışında evrenin yanısıra hastayla ilgili faktörler, komorbiditeler de etkilidir. Örneğin adjuvan kemoterapi önerilen evre 3 KRK ve ek risk faktörü olan evre 2 KRK'lı hastaların tedaviye verdikleri yanıt farklı derecelerde olmaktadır. Bu nedenle her risk değerlendirme durumunda hastanın yaşı, performans durumu, ek hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır(57).

2.1.10.1. Tümör özellikleri

Tümörün boyutu, derinliği evreden bağımsız olarak sağkalımı etkilemektedir. Patolojik olarak serozal tutulum büyük önem taşımaktadır, ancak değerlendirmesi de güçtür. Serozaya yakın fibroinflamatuvar değişiklikler olması, aşık bir periton tutulumu olmasa da peritoneal tutulumla ilişkili olabilir. Tümörün fibroinflamatuvar doku reaksiyonuna yakın olması (≤ 1 mm), peritoneal tutulum ile çok yakından ilişkilidir. Seroza ile fibrin ya da kanama alanı

arasındaki peritümöral abseler de peritoneal tutulumu düşündürmelidir. Bu tip derin invazyon düşündüren bulgular tümörü pT4a yapmaktadır(71). Boyutun >4,5 cm olması evreden bağımsız olarak kötü prognozludur, ancak boyutla alakalı sınır sağ kolondan sol kolona değişmektedir.

Operasyon sonrası tümör kalıntısı olması kötü prognostiktir. T4 tümörü bulunan, 152 kişide yapılan çalışmada nüks olmadan 10 yıllık sağkalım, tümörü tam olarak çıkarılabilen hastalarda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur(72). Cerrahi sınır pozitifliği tedavi kararını değiştirebilmektedir.

2.1.10.2. Rejyonel Lenf Nodları

Rejyonel lenf nodu tutulumu, cerrahi sonrası prognoz açısından en önemli belirteçlerdendir. Uzak metastaz riskini azaltmak amacıyla kolon ve rektal kanserlerde adjuvan tedavi kararı için bir endikasyondur. Genelde venöz ve lenfatik yolla uzak metastaz yapan KRK'larda lenf nodu tutulumu uzak metastaz potansiyelini yansıtmaktadır(73). Metastatik lenf nodlarının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına oranı ile bulunan, "lenf nodu oranı" denilen bu oran sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(74).

2.1.10.3. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Tümörde Gerileme

Neoadjuvan tedaviye uygun görülen kişilerde tedavi sonrası evre prognoz hakkında en önemli fikri vermektedir(75).

2.1.10.4. Lenfovasküler İnvazyon

Tümörlerin özellikle postkapiller lenfatiklere veya venüllere invazyonu önemli bir prognostik belirleyicidir. Malign polipler de dahil olmak üzere tüm tümörlerde özellikle belirtilmelidir. Kılavuzlara göre evre 2 kolon kanserinde yüksek risk kriterlerinden sayılmakta, adjuvan kemoterapi kararını etkilemektedir(76).

2.1.10.5. Histolojik tip, diferansiasyon ve müsin varlığı

Histolojik tip, genel bir kural olarak kötü diferansiye ve taşlı yüzük gibi tipler istisna olmak üzere prognozla doğrudan ilişkili değildir. Diferansiasyonun değerlendirilmesi, subjektif bir husustur ve bu amaçla kullanılan tek bir sistem yoktur(77). Değerlendirme tümörün tamamına göre yapılabildiği gibi, en kötü alana göre de yapılabilir. Müsin üreten tümörler, bu içeriği hücre içinde de tutabilir, salgılaya da bilir. Ekstrasellüler müsin salgısı, tümörün lokal yayılımını kolaylaştırır. Tümör kütesinin %50'sinden fazla müsin içeren tümörler müsinöz tümör olarak adlandırılır(78). Taşlı yüzüğün prongoz üzerine kötü etkisi bilinmekle birlikte, ekstrasellüler müsin salgısının etkisi net olarak bilinmemektedir.

2.1.10.6. Tümör Yeri

Çoğu çalışmada primer tümör lokasyonunun KRK açısından bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. 66 çalışmalık, 1 427 846 hasta içeren bir metaanalizde sol kolon tümörlerinin evreden, ırktan, adjuvan kemoterapiden

bağımsız olarak ölüm oranının daha az olduğu gösterilmiştir(79). Tümörün yeri aynı zamanda moleküler biyoloji için de bir göstergedir. Örneğin, BRAF veya KRAS(daha kötü prognoz ile ilişkili) sağ kolon tümörlerinde daha sıktır, sol kolon tümörleri genelde non-mutasyonedir.

2.1.10.7. Klinik Özellikler

Preoperatif serum CEA düzeyi, çoğu çalışmada prognozla ilişkili bulunmuştur; ancak sınır değeri tartışmalıdır. Evrelemede yeri olmamakla birlikte tanıda bakılması önerilmektedir. Preoperatif yüksek olması, operasyon sonrası yüksekliğin devamı metastaz ve nüks açısından yakın takip gerektirir(64).

Çoğu çalışmada, obstrüksiyon ve perforasyon kötü prognozla ilişkilidir. Acil cerrahi gerektiren durumlar olmasının yanı sıra histopatolojik profilleri de diğer elektif vakalardakine göre daha agresiftir. NCCN ve ESMO'ya göre yüksek risk özelliklerindendir, adjuvan kemoterapi kararında etkilidir.

2.1.10.8. Moleküler Faktörler

KRK'de çalışılmış ve kabul edilmiş prognostik değerleri olan moleküler belirteçler mevcuttur. Klinik takipte karar vermede etkisi olan ilk faktör MMR eksikliğidir. Bunun dışında EGFR'yi hedef alan ilaçlara yanıtı değerlendirmek açısından RAS mutasyonları ve prognostik değeriyle BRAF mutasyonlarına da bakılmaktadır. Kılavuzların önerisi, prognostik değerlendirme ve/veya Lynch Sendromu için yüksek riskli hastalarda MMR'nin değerlendirilmesidir. Anti-EGFR tedavi planlanan hastalara KRAS ve NRAS'ı içeren geniş RAS mutasyonları bakılmalıdır. BRAF V600 mutasyon analizi, MMR eksikliği olan

tümörlerde Lynch Sendromu riskini değerlendirmek için yapılmalıdır. Analiz sonuçlarının anti-EGFR tedavi yanıtı açısından prediktif olduğu da tartışmalıdır(80). BRAF mutasyonunun güçlü negatif bir prognostik belirteç olduğu bilinmektedir(81).

2.1.11. Tedavi

Tedavi kararında hastanın evresi en önemli belirleyicidir. Beraberinde prognoz üzerine etkili diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalı, risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Seçenekleri değerlendirirken yaş, ek hastalıklar, performans durumu gibi faktörler de dikkate alınmalıdır(82).

2.1.11.1. Lokalize Kolorektal Kanserlerde Tedavi

2.1.11.1.1. Cerrahi

KRK'ların yaklaşık %80'i kolon duvarına ve/veya bölgesel lenf nodlarına lokalizedir. Malign poliplerde mutlaka endoskopik polipektomi uygulanmalıdır. Kötü histolojik bulgular, lenfatik ve venöz invazyon, evre 3 diferansiasyon , evre 4 invazyon ve eksizyon sınırının tutulmuş olması olarak sayılabilir. Polipte bu bulgular var ve cerrahi riski yüksek değilse kişiye rezeksiyon önerilmektedir(57). Lokalize KRK'da tek kesin tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahideki amaç tümörün tamamının, beslendiği damar ağının, lenfatik yolağının ve etkilenen kolon segmentinin tamamen çıkarılmasıdır(83). Bazı operasyonlarda primer anastomoz ile bağırsak devamlılığı sağlanabilirken, diffüz peritonit ya da perforasyon

varlığında, kişi stabil değilse ve obstrükte olan sol kolon operasyonlarında geçici kolostomi ya da ileostomi gerekebilir.

Laparoskopik cerrahi, açık kolektomidense obstrüksiyonu ve perforasyonu olmayan, lokal ileri tümörü olmayan ve daha önce abdominal cerrahi öyküsü olmayan hastalarda tercih edilir. Avantajları arasında daha az ağrı, hastane yatışının kısalması, ileus süresinin kısalması sayılabilir. Sağ kolon ameliyatlarında anastomozun elle yapılması gerekliliği daha sık olduğundan açık ameliyat gerekebilmektedir. Yapılan bir çalışmada uzun dönem onkolojik sonuçlar laparoskopi ile konvansiyonel yöntemler arasında benzerdir(84).

Uzak organ tutulumu olmayan evre 1,2 ve 3 hastalarda geniş cerrahi rezeksiyon ve anastomoz gerekir. Rezeksiyon tümörün her tarafından en az 5 cm içermelidir. Evre 2 ve 3 arasında net karar vermek ve lenf nodu tutulumunu eradike edebilmek için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır.

2.1.11.1.2.Kemoterapi

Evre 0 hastalarda polipektomi sonrası ve evre 1 hastalarda rezeksiyon sonrası medikal tedavi önerilmemektedir. Evre 2 hastalarda ise yüksek riskli hastalara, adjuvan – cerrahi sonrası- kemoterapi önerilmektedir. Yüksek riskli demek için; vasküler, perinöral, lenfatik invazyon olması, kötü diferansiye olması, pT4 tümör evresi, obstrüksiyon ve perforasyon ile başvuru, <12 lenf nodu çıkarılmış olması özelliklerinden en az birinin olması gerekir.

Evre 3 hastalarda ameliyat sonrası standart yaklaşım, oxaliplatin ve fluropirimidin bazlı bir ikili kemoterapi rejiminin verilmesidir. Kombinasyon rejimleri, tek başına 5-FU/FA 'ya üstündür. Oxaliplatinin kontrendike olduğu durumlarda infüzyonla veya oral fluropirimidin bolus 5 FU/LV'ye tercih edilmelidir(57).

MOSAIC çalışmasında, 6 aylık süreyle adjuvan 5-FU/LV 'ye oxaliplatin eklenmesinin (FOLFOX şeması) 3 ve 6 yıllık sonuçlarda hastalıksız sağkalımı artırdığı, nüks riskini %23 azalttığı gösterilmiştir. Evre 3 hastalarda ek olarak OS'yi uzattığı görülmüştür(85) . NSABP C-07 çalışmasında, oxaliplatin ve bolus 5-FU (FLOX protokolü) tek başına FU/LV ile karşılaştırılmış olup hastalıksız sağkalım oranları benzer bulunmuştur. FLOX'un grade 3-4 diare toksisitesi FOLFOX'tan daha siktir. FOLFOX'ta ise grade 3 nöropati daha sık görülmektedir. FLOX protokolü, toksisiteden ve OS'de fayda göstermediği için pratikte kullanılmamalıdır(86). X-ACT çalışmasında, kapesitabinin hem daha az toksisite yapması hem de iv 5-FU'ya göre maddi boyutunun daha olumlu olması önemlidir. 4,3 yıllık takipte, evre 3 hastalarda hastalıksız sağkalımda oral ve damardan tedavi arasında fark bulunmamıştır(87). Yüksek düzeyde mikrosatellit instabilitesi olan veya bir veya daha fazla MMR gen eksikliği(dMMR) olan tümöre sahip hastalarda tek başına floroprimidinlerin kullanılması önerilmez. İrinotekan ile ilgili negatif sonuçlanan çalışmalar mevcuttur. CALGB-89803 çalışmasında irinotekan + 5-FU kolunda mortalite arttığı için çalışma erken sonlandırılmıştır. Hastalıksız sağkalımı ve OS'yi uzatmadığı gibi, ölümcül ve

ölümcül olmayan toksisiteler artmıştır.(88). Bu nedenle adjuvan kemoterapi aşamasında irinotekanın rutin kullanımı önerilmez.

Hedefe yönelik tedavilerin adjuvan kemoterapi olarak güncel literatürde yeri bulunmamaktadır. Bevasizumab ve setuksimab ile yapılan çalışmalarda sonuçlarda fark olmamıştır. Bu durumun yaygın hastalıkta değişebilen biyolojik özellikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(60, 89).

2.1.11.1.3. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Tedavi

KRK'li hastaların yaklaşık %25'i tanı anında metastatiktir ve neredeyse %50'sinde süreç içinde metastaz gelişebilmektedir. Karaciğer, akciğer, lenf nodları ve periton sık görülen metastaz bölgeleridir. Sadece akciğer ve karaciğer metastazı olanlar rezeksiyondan fayda görürler. Cerrahi ile kür sağlanabilir. Rezeksiyon mümkün olmadığı durumda ya da kemoterapi ile rezektabl hale gelebilecekse kemoterapi verilir. Tedavideki amaç hayat kalitesini artırmak ve sağkalımı uzatmaktır. Tedavi kararını verirken, hastanın genel durumu ve eşlik eden hastalıkları en önemli belirteçlerdendir. Geniş abdominal ya da torasik bir operasyon planlanıyorsa, hasta gerekirse başka metastatik odak açısından FDG-PET ile tetkik edilmelidir. Primer tümör veya şüpheli metastatik odak için kemoterapi öncesi mutlaka doku tanısı gerekmektedir. Metakron metastazlarda, atipik prezentasyon ve 3 yılı geçkin zaman sonra gelişmesi durumunda doku tanısı tekrarlanmalıdır. Eğer metastaz olduğu düşünülen lezyon rezektabl ise rezeksiyon öncesi doku tanısı gerekmez(90).

2.1.11.1.4. Cerrahi ve Lokal Tedavi

Metastatik kolon kanseri tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren bir süreçtir. Klinik veya biyokimyasal şüphe olması durumunda BT, MRG, ultrason ya da FDG-PET ile değerlendirme gerekir. Çoğu metastatik hastalık rezeksiyona uygun değildir. Ancak uygun olması,izole karaciğer veya akciğer lezyonları olması durumunda FDG-PET özellikle onun dışında bir lezyon olup olmadığını doğrulamak açısından önem taşır. Metastatik lezyonlarda o an için rezeksiyona uygun olmayan ancak uygun kombinasyon tedavisi sonrasında rezektabl olabilecekleri belirlemek büyük önem taşır. Bu hasta grubunda tedavi hedefi budur(90). Karaciğerdeki lezyonlarda cerrahi rezeksiyon sağladığı uzun progresyonsuz sağkalım sebebiyle altın standart olmakla birlikte karaciğer metastazları için, termal ablasyon, hepatik intraarteryal kemoterapi, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve radyoterapi gibi seçenekler de mevcuttur(91).

2.1.11.1.5. Kemoterapi

20 yıl öncesine kadar mKRRK'da kullanılan tek kemoterapötik 5-fluorouracil (5-FU) iken, hem yeni kemoterapötiklerin hem de hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin artmasıyla beklenen yaşam süresi 11-12 aydan 3 yıla kadar uzadı. 2000'den itibaren irinotekan, oxaliplatinin kullanılmaya başlanması, oral 5-FU içeren kapesitabin, S-1, and tegafur ve urasil (UFT), nükleozid analog trifluridin içeren oral sitotoksik ajan trifluridin-tipirasil (TAS-102); VEGF'ye (bevasizumab), VEGF reseptörlerine(ramucirumab), EGFR reseptörlerine karşı

(setuksimab, panitumumab), VEGF 1-2 reseptörlerine bağlanan VEGF-A,B ve plasenta büyüme faktörünü etkisizleştiren aflibercept, anjiogenezden sorumlu tirozin kinazları inhibe eden oral formdaki regorafenib gibi monoklonal antikörlerin geliştirilmesi gibi tedaviyi değiştiren gelişmeler olmuştur.

Kemoterapideki ilk basamak oral ya da intravenöz 5-FU içeren bir protokol olmalıdır. 5-FU/lökoverinin infüzyonla verilmesi daha az toksik olduğu için tercih edilmelidir. 5-FU/lökoverinin oxaliplatin ya da irinotekan ile kombinasyonları, daha iyi yanıtlar, daha uzun progresyonsuz sağkalım ve daha kaliteli bir sağkalım sağlar(92). FOLFOX (5-FU/lökoverin ve oxaliplatin) ve FOLFİRİ (5-FU/lökoverin ve irinotekan) benzer etkinliktedirler; ancak yan etki profilleri farklıdır. İrinotekan daha fazla alopesi, daha fazla ishal yaparken; oxaliplatin ise daha fazla polinöropati yapar (93). Farklı biyolojiklerle etkileşirler. Her iki protokolde de 5-FU infüzyon olarak 46-48 saatte verilir. Randomize çalışmalarda, kombinasyon tedavisinin OS'yi uzatmada sıralı tedaviye üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Kırılgan hastalarda tedaviye sadece flupirimidin türeviyle başlamak düşünülebilir(94). Ancak kombinasyon tedavileri tümör büyümesi üzerine daha fazla etki gösterdiğinden mümkün oldukça tercih edilmelidir. Bu konuda seçim için net kriterler yoktur. Kullanılan üç sitotoksik ajanın da sıralı kullanımı en uzun sağkalımda rol almaktadır(92). Kapesitabin ve oxaliplatin kombinasyonu, kapesitabin ve irinotekana göre daha az toksik olduğu için daha fazla kullanılmaktadır. İkinci basamak tedavi performans durumu ve organ fonksiyonları iyi olan hastalarda tercih edilmelidir. İrinotekan bazlı bir

rejime direnç olması durumunda oxaliplatin bazlı bir rejim; oxaliplatine direnç olması durumunda irinotekan bazlı bir rejim kullanılmalıdır(90).

2.1.11.1.6. Hedefe Yönelik Ajanlar

Seçim; hastanın performans durumuna, RAS ve BRAF mutasyonlarına ve MSI-H /dMMR durumuna ve tümörün yerine göre yapılır. dMMR/MSI-H tümörler ilk olarak pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler. Bundan sonra dikkat edilmesi gereken RAS ve BRAF mutasyon durumudur; mutant olan ve/veya sağ kolon tümörlerinde setuksimab ve panitumumab kullanılmaz. Anti-EGFR grubunda olan bu ilaçların kras yolağı üzerinden etki ettikleri bilinmektedir. Mutant hastalarda özellikle de oksaliplatin ile kombine kullanıldığında hastalara zarar dahi verebilmektedir(95). Önceden ekzon 2'nin kodon 12 ve 13'ü taranırken, güncel olarak daha nadir RAS'lar da taranmaya başlanmıştır. KRAS'ın ekzon 3 ve 4'lerindeki kodonlar ve NRAS'ın ekzon 2,3 ve 4'ü taranmaktadır. KRAS ekzon 2'deki mutasyonlar kolorektal kanserlerin %40'ında, diğer mutasyonlar %10-15'inde bulunmaktadır. BRAF mutasyonları ise kolorektal kanserlerin %6-8'inde bulunmaktadır. BRAF mutasyonu güçlü negatif bir prediktördür(81).

Anti-VEGF bevasizumab 28 gün içinde cerrahi öyküsü olan, hemorajik kranial metastazları,1 yıl içinde tromboz öyküsü ve aktif kanaması bulunan hastalar dışında tüm metastatik hastalarda tercih edilebilir(96). Bevasizumabın diğer alternatifleri aflibersept ve ramucirumab olabilir; ancak fiyat ve yan etki olarak daha olumsuz oldukları akılda tutulmalıdır.

Bir VEGF-A antikoru olan bevasizumabın sitotoksik ajanların etkilerini artırarak sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı artırdığı bilinmektedir(97). Genellikle toksisite veya progresyona kadar devam edilir. Hipertansiyon, proteinüri, arterial tromboz, mukozal kanama, gastrointestinal perforasyon ve yara iyileşme problemleri gibi gruba spesifik yan etkileri vardır. Tansiyon ve proteinüri için ilk etapta ACE inhibitörleri olmak üzere standart antihipertansif tedavi önerilmektedir, kontrol altına alınamaz ve hipertansif kriz gibi komplikasyonlar görülürse ilacın kesilmesi Bevasizumab etkisi için bilinen net bir prediktif belirteç bulunmamaktadır(98).

Aflibersept, VEGF-A, B ve plasenta büyüme faktörünün aktivitesini engelleyen rekombinant füzyon proteinidir. Birinci basamakta bevasizumab alan ya da almayan hastalarda ikinci basamakta FOLFİRİ ile kombine edildiğinde sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı artırdığı çalışmalar mevcuttur(99). Bevasizumabla benzer VEGF ilişkili yan etkileri bulunmakla beraber diare, nötropeni, asteni ve stomatit gibi kemoterapi ilişkili yan etkileri daha fazladır. Regorafenib de oral alınan bir tirozin kinaz inhibitörüdür ; bütün sitotoksiklere, bevasizumaba ve anti-EGFR'lere dirençli genel durumu iyi olan, kemoterapi almaya uygun hastalarda son basamakta kullanılır(100).

Anti-EGFR ajanlar olan panitumumab ve setuksimab, tedavinin farklı basamaklarında ve farklı kombinasyonlarda etkilidirler. Setuksimabın kemoterapiye dirençli hastalarda, destekleyici bakıma göre sağkalımı uzattığı görülmüştür. İrinotekan ile kombinasyonu daha etkilidir(101). Bu tedaviyi alan hastalarda akneiform döküntüler sık görülür. Hipomagnezemi gibi sınıfla ilişkili

yan etkiler görülebilir. Setuksimabda alerjik reaksiyonlar panitumumaba göre daha sık görülür.

KRAS ekzon 2 yaban tip olan metastatik KRK hastalarında birinci basamak tedavide setüksimab ve bevacizumabın karşılaştırılmasında sol taraflı tümörlerde setüksimabın sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Primer tümörü sağ kolonda olan hastalarda ise bevacizumab üstün bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Tek merkezli, multidisipliner, retrospektif kohort, girişimsel olmayan çalışma olarak tasarlanan bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış, tedavisi ve takibi yapılan metastatik kolorektal kanser tanısı almış hastaların; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan cerrahi rezeksiyon veya insizyonel biyopsi yoluyla alınan tanı spesimenlerinin THSD7A antikorunun immünohistokimyasal (İHK) yolla değerlendirilmesi ve alınan sonuçların hastaların diğer patolojik verileri ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki hasta dosyalarında bulunan klinik verileri ile karşılaştırılması planlanmıştır. Hastalara ait patolojik preparatlar parafin bloklu kesitler halinde arşivden temin edilip, İHK yöntemiyle THSD7A antikoru ve uygun saptama kitleri kullanılarak hastaların Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda patolojik verileri raporlanacaktır. Bu süreçte hastalara herhangi bir girişimsel işlem, fizik muayene, herhangi bir tetkik yapılmayacaktır.

Çalışma ile ilgili etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Etik kurul karar tarihi 20.01.20 ve karar numarası 90'dır.

Çalışmada kullanılan sarf malzemeler, poliklonal antikor THSD7A ve deteksiyon kiti Ultraview DAB detection kit için gerekli bütçe “İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği” tarafından karşılanmıştır.

3.2. Olguların Seçilmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda 2007-2017 yılları arasında patolojik olarak kolorektal kanser tanısı almış ve takibine yine aynı bilim dalında devam edilen, patolojik örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden temin edilip tanı anındaki preparatları İHK boyamaya uygun olduğu belirlenen 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya 19-76 yaş arası hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriteri olarak; tanıda metastatik veya nüks metastatik olması, hastaların primer lokalizasyonundan elde edilmiş patoloji sonucu olması, primer lokalizasyondan elde edilen patoloji preparatının ulaşılabilir olması, birinci basamak tedavide bevasizumab almış olması, eşlik eden başka bir malignitenin olmaması belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriteri olarak; eşlik eden başka malignite varlığı, metastatik lokalizasyondan patolojik tanı almış olması, patoloji preparatlarının İHK değerlendirmeye uygun olmaması veya preparatlara ulaşılamaması, hastanın ayrıntılı klinik bilgilerini içeren ve takipte kullanılan hasta takip dosyalarına ulaşılamaması veya dosyada eksik verisi olan ve yan etki sebebiyle kesilen hastalar belirlenmiştir.

3.3. Hasta Verilerinin Toplanması

Hastaların verileri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivinden, her hastaya ait takip dosyaları ve Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi'nde kullanılan hastane bilgi yönetim sistemi olan "Nucleus" sisteminden elde edilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaşları, tanı tarihi, toplam sağkalımları, progresyonsuz sağkalımları, tanı anındaki evreleri, metastaz durumları, aldığı tedavileri, tedaviye yanıt durumları, tümörlerin histopatolojik özellikleri gibi veriler toplanarak kaydedilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

İmmünohistokimyasal boyamalar Shandon/Therma marka, Sequenza model cihazda yapıldı. Seçili kolorektal adenokarsinom ya da metastazını içeren parafine gömülü dokulardan 3 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinize edildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirilip rehidrate edildi. Alkolden arındırılması amacıyla distile sudan geçirildi. 1/10 dilüe EDTA'lı tampon (ph:8) (AP-9004-999 ThermoScientific) uygulandı. Lamlara PBS ile 5 dakika yıkama uygulandı. 10 dakika %3'lük hidrojen peroksit (TA-125-HP ThermoScientific) ile dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. PBS ile yıkanan kesitlere 10 dakika Protein Bloke (TA-125 PBQ ThermoScientific) uygulandı. Poliklonal primer antikor antiTHSD7A (Sigma-Aldrich HPA 00923) 1/1000 dilüe formunda 120 dakika inkübe edildi. HRP Polymer Quanto (TL-125-QPH ThermoScientific) 30 dakika bekletildi ve her aşamada PBS ile yıkama

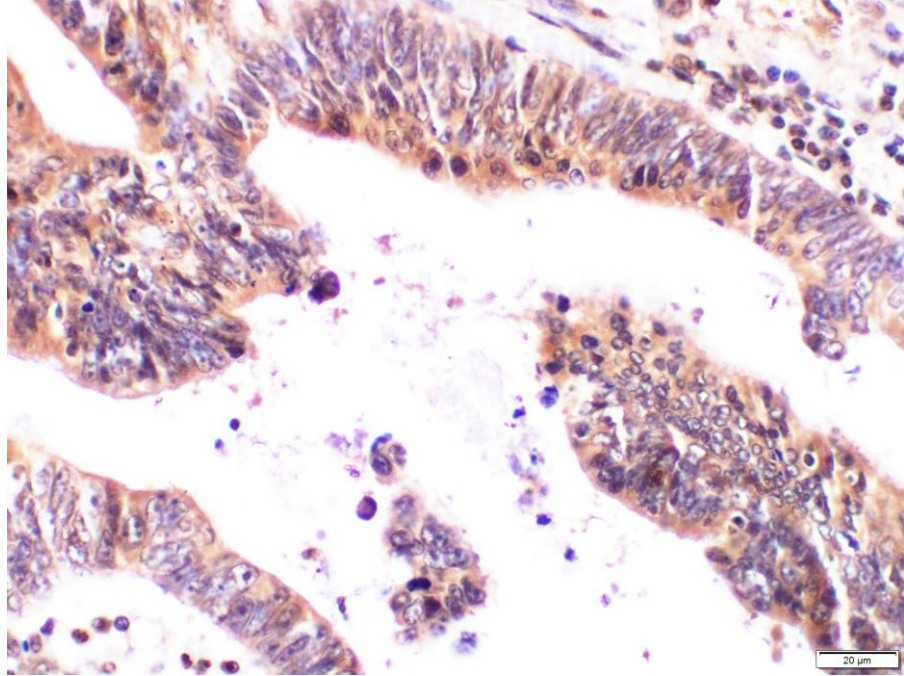
yapıldı. THSD7A pozitif tümör hücrelerini belirleyebilmek için DAB kromojen kiti ile boyama, zemin boyaması için 30 saniye süreyle hematoksilen (HHS Sigma) boyama uygulandı. Boyanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildikten sonra 5 dakika ksilolde bekletildi. Entellan (C1795 Merck) ile kapatıldı.

3.5.İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi:

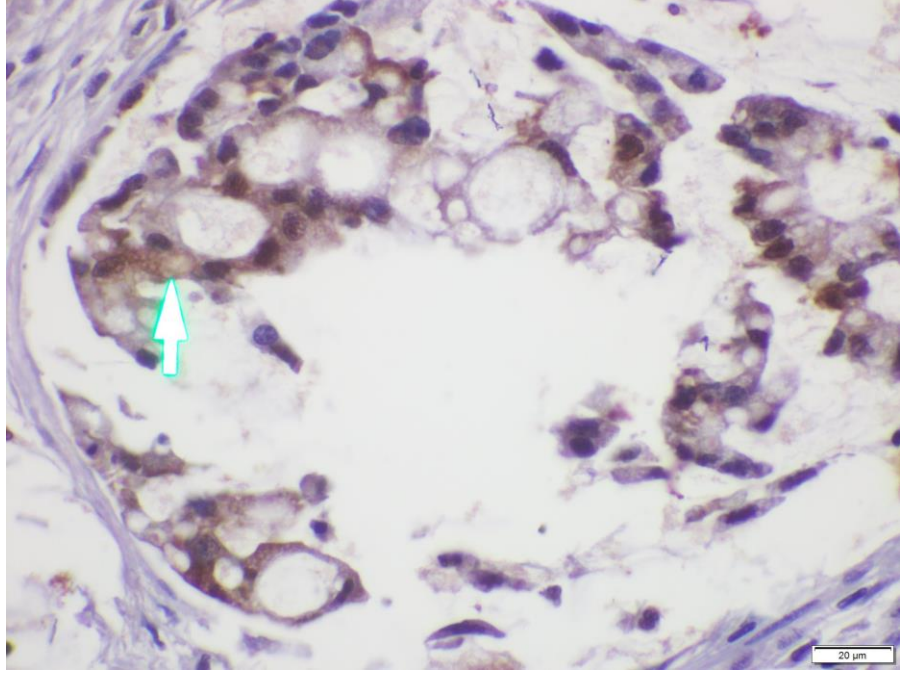
İmmünohistokimyasal boyanma yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Kesitler küçük büyütmede tarandıktan sonra tümör hücrelerinde boyanmanın dağılımı ve şiddeti belirlendi. Boyanma dağılımı yüzdelik bir değer ile kaydedildi (örneğin tümör hücrelerinin % 80'inde boyanma mevcuttur). Boyanma şiddeti ise boyanma olan alanlarda 1,2,3 olarak skorlandı. Farklı şiddette boyanan alanlar için en fazla izlenen şiddet skoru kaydedildi. Histoskor ise dağılım ve şiddet değerlendirmesi sonucu çarpımları ile elde edildi. Boyamaların yapılması ve değerlendirilmesi sırasında, patoloji preparatlarını inceleyen patoloğların hastaların klinik durumu hakkında bilgisi olmamıştır.



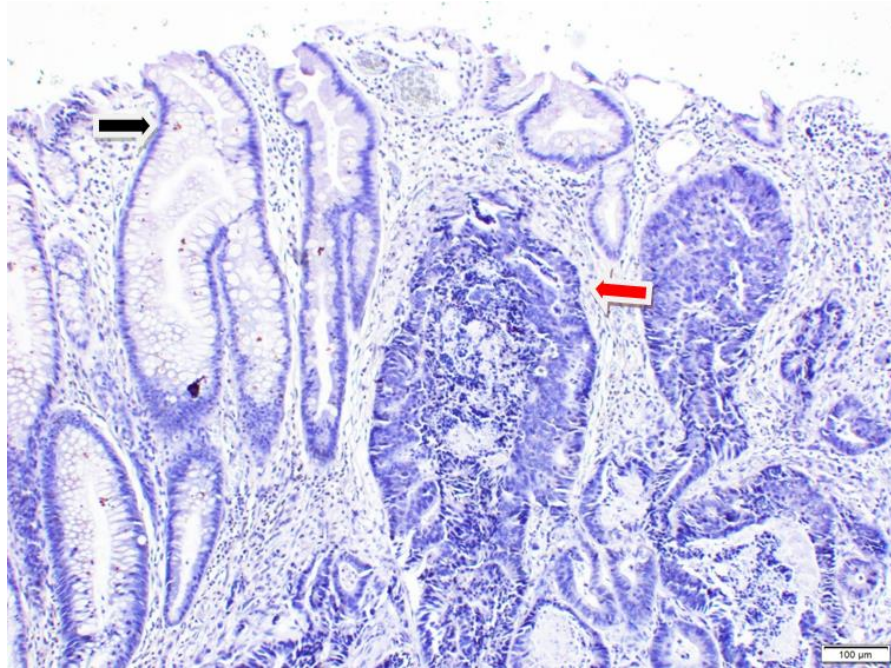
Resim 1. Kolorektal Adenokarsinom Mikroskopik Görüntüsü : Uniform görünümde, bazalde yerleşmiş nükleusa sahip iyi diferansiye morfolojide kolorektal adenokarsinom H&E görüntüsü (x20)



Resim 2. THSD7A ile IHC yolla boyanmış kolorektal karsinom 1 :THSD7A primer antikoru ile luminal yüzde yaygın 1 şiddetinde boyanma (x60)



Resim 3. THSD7A ile IHK yolla boyanmış kolorektal karsinom2: Ekstraselüler müsin gölcükleri arasında yer alan, intrasitoplazmik müsin de içeren tümöral hücrelerde 2 şiddetinde sitoplazmik boyanma



Resim 4. THSD7A ile normal kolon epiteli: THSD7A antikoru ile yapılan boyamalarda normol kolon epiteli (siyah ok ile işaretli) ve tümöral glandlarda (kırmızı ok ile işaretli) boyanmanın olmadığı (negatif olarak değerlendirilen) olgulardan bir örnek (x10).

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS programının 22. versiyonu kullanılarak yapılmıştır.. Dağılım homojen olmadığından değerlerin bir kısmı ortanca (minimum-maksimum), bir kısmı ortalama ($\pm$ standart sapma) olarak verilecektir. Pearson Ki-kare test kategorik değişkenleri, Mann-Whitney U test niceliksel ölçekli değişkenleri değerlendirmek için kullanılacaktır. Değişkenler arası ilişkilerin nedensellik ilişkisi Lojistik Regresyon ve cox regresyon analizi ile yapılacaktır. Sağkalım üzerine Kaplan-Meier metodu ile yapılacaktır ve Log-Rank test ile karşılaştırılacaktır. P değeri 0,05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış ve aynı merkezde takip edilmiş, 2010-2018 yılları arasında 1.basamak tedavide bevacizumab almış olan, medikal takipleri merkezimizde yürütülmüş 30 hasta dahil edildi. Tanı yaşı ortancası 52 olup en genç hasta 19, en ileri yaştaki hasta ise 76 yaşındaydı. 7 (%23) hasta kadın, 23 (%77) hasta ise erkekti. (Tablo 3)

4.2. Hastalar ve Tümör ilişkili Klinikopatolojik Özellikler

Primer tümör 2 hastada (%7) sağ kolonda iken, 13 hastada (%43) sol kolonda; 15 hastada (%50) ise rektumda idi; preparatların 5'i (%17) az diferansiye iken, 14'ü (%46) orta diferansiye, 10'u (%34) iyi diferansiye idi, 1 preparatın ise diferansiasyonu bilinmemekteydi. 20 hastada (%66) RAS mutasyonu saptanmamışken, 6 hastada (%20) mutasyon saptandı. 22 hasta (%73), tanıda metastatik iken; 8 (%27) hastanın nüks sonrası metastazları saptandı. Hastaların 17' sinde (%57) tek bölgeye metastaz görülmüşken, 13 hastada (%43) birden çok bölgeye metastaz saptandı. Metastazların %39'u karaciğere, %25'i akciğere, %17'si peritona, %6'sı kemiğe idi. (Tablo 3)

Tablo 3. Hastaların Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Parametre	
Tanı Yaşı Ortanca(min-maks)	52 (19-76)
Cinsiyet Kadın (%-(n)) Erkek (%-(n))	%23 (7) %77 (23)
Primer Tümör Lokalizasyonu Sağ (%-(n)) Sol (%-(n)) Rektum (%-(n))	%7 (2) %43 (13) %50 (15)
Tanıda metastatik (%-(n)) Nüks metastatik (%-(n))	%73 (22) %27 (8)
Metastaz yayılımı Bir bölgeye (%-(n)) Birden çok bölgeye (%-(n))	%57(17) %43 (13)
Metastaz Bölgeleri Karaciğer (%-(n)) Akciğer (%-(n)) Kemik (%-(n)) Periton (%-(n)) Lenf Nodu (%-(n)) Diğer (%-(n))	%39 (19) %25 (12) %6 (3) %17 (8) %2 (1) %11 (5)
Diferansiasyon Kötü (%-(n)) Orta (%-(n)) İyi (%-(n)) Bilinmeyen (%-(n))	%17 (5) %46 (14) %34 (10) %3 (1)
RAS Wild (%-(n)) Mutant (%-(n)) Bilinmiyor (%-(n))	%66 (20) %20 (6) %14 (4)

4.3. Hastaların Tedavi ve Sağkalım Bilgileri

Hastalar tedavi süreçleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların aldıkları 1.kür uygulama sayısının ortancası 12 (6-36) idi. Yan etki veya tolere edememe sebebiyle daha kısa alan hastalar, çalışmaya dahil edilmedi. 13 hasta (%43), oksaliptatin bazlı; 17 hasta (%57) ise irinotekan bazlı kemoterapi almıştı; hastaların hepsi flouoroprimidin türevi ilaç almıştır. Tüm hastalar ilk basamakta

standart kemoterapinin yanında bevasizumab alan hastalardan seçildi. 22 hastada (%73) progresyon görülürken, kalan hastalar tam ve parsiyel remisyon olarak değerlendirildi. ORR (overall response rate) %27 olarak görüldü. 1.kürdeki progresyonsuz sağkalım ortancası 10 ay (2-95) olarak, metastatik sağkalımın ise 35 ay (3-95) olarak saptandı. Hastaların genel sağkalımları ortancası ise 45 ay (3-95) olarak hesaplandı. 30 hastadan 7'si (%23) hayatta iken, 23 hasta (%77) takip sürecinde hayatını kaybetmiştir. (Tablo 4)Tablo

Tablo 4.Tedavi ve Sağkalım Bilgileri

1.kür uygulama sayısı Ortanca(min-maks)	12 (6-36)
1.kürde Uygulanan Kemoterapi Protokolleri Oksaliptatin bazlı (%-(n)) İrinotekan bazlı (%-(n)) Kombine(%-(n))	%43 (13) %57 (17) -
Hastalık Seyri ORR * (%-(n)) Progresif Hastalık (%-(n))	%27 (8) %73 (22)
1.Kürdeki Progresyonsuz Sağkalım Ortanca(min-maks)	10 ay(2-95)
Metastatik Sağkalım Ortanca(min-maks)	35 ay (3-95)
Genel Sağkalım Ortanca(min-maks)	45 ay (3-95)
Güncel durum Ex (%-(n)) Hayatta (%-(n))	%77 (23) %23 (7)

*Overall Response Rate: Komplet ve Parsiyel Yanıt

4.4. Boyanma Durumu ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

İmmünohistokimyasal yolla değerlendirilen THSD7A ifadenmesiyle 30 hastanın tanı anı hastalık evresi, tümörün histopatolojik durumu değerlendirildi. THSD7A ekspresyon durumu, ayrı olarak hastaların klinikopatolojik verileriyle analiz edildi. Hastaların 18'inde (%60) boyanma olmazken; 12'sinde (%40) boyanma saptandı.

30 primer tümör preparatı boyanma durumlarına göre değerlendirildiğinde, boyanmayan grupta ortalama yaş 57(19-76) iken, boyanan grupta 45 (29-67) olarak saptanmıştır; iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,012$).

7 kadın hastadan 5 hastanın (%72) preparatında boyanma olmayıp 2 hastada (%28) boyanma olmuştur. 23 erkek hastadan ise 13(%56) hastada boyanma olmayıp 10 hastada (%44) boyanma olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0,669$).

Patolojik diferansiyasyon derecesi ile (az, orta ve iyi diferansiye) boyanma durumları arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,696$, $p =0,529$, $p= 0,656$). RAS durumu ile boyanma varlığı ilişkisi değerlendirildiğinde; RAS mutasyonu olmayan 20 hastanın 13'ünde(%65) boyanma olmayıp 7'sinde(%35) boyanma gözlenmiştir; mutasyon olan 6 hastanın ise 3'ünde (%50) boyanma olmayıp 3'ünde (%50) boyanma gözlenmiştir, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,644$) (Tablo 5)

Tablo 5. Boyanma Durumu ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

Boyanma durumu	Negatif	Pozitif	P değeri
Parametreler (%(n))	%60 (12)	%40 (18)	
Yaş Ortanca (min-maks)	57(19-76)	45(29-67)	0,012
Cinsiyet Kadın(%(n)) Erkek(%(n))	%72 (5) %56 (13)	%28 (2) %44 (10)	0,669
Primer Tümör Lokalizasyonu Sağ(%(n)) Sol(%(n)) Rektum(%(n))	%100(2) %70 (9) %47 (7)	0 %30 (4) %53 (8)	0,503 0,465 0,264
Diferansiasyon Az (%(n)) Orta (%(n)) İyi (%(n)) Bilinmeyen (%(n))	%60 (3) %58 (8) %60 (6) 1	%40 (2) %42 (6) %40 (4)	0,696 0,529 0,656
RAS durumu Wild (%(n)) Mutant (%(n)) Bilinmeyen (%(n))	%65 (13) %50 (3) %50 (2)	%35 (7) %50 (3) (%50) 2	0,644
Tanıda metastatik (%(n)) Nüks metastatik (%(n))	%69 (15) %37 (3)	%31 (7) %63 (5)	0,210
Metastaz yayılımı Bir bölgeye (%(n)) Birden çok bölgeye (%(n))	%59(10) %62 (8)	%41 (7) %38 (5)	0,590
Metastaz Bölgeleri Karaciğer (%(n)) Akciğer (%(n)) Kemik (%(n)) Periton (%(n)) Lenf Nodu (%(n)) Diğer (%(n))	%53 (10) %50 (6) %66 (2) %100 (1) %100 (1) %100 (3)	%47(9) %50 (6) %33(1) 0 0 0	0,442 0,458 0,653 0,6 0,6 0,255
1.basamakta uygulama sayısı Ortanca (min-maks)	10 (6-30)	17 (6-36)	0,018
Hastalık Seyri Komplet ve Parsiyel Remisyon (%(n)) Progresyon (%(n))	%50(4) %64 (14)	%50 (4) %36 (8)	0,678
1.Kürde Progresyonsuz sağkalım Ortanca (min-maks)	10 ay (2-95)	28 ay (5-80)	0,16
Genel Sağkalım Ortanca (min-maks)	26 ay (3-95)	49 ay (28-81)	0,03
Metastatik Sağkalım Ortanca (min-maks)	14 ay (3-95)	46 ay (28-80)	0,07

Tanıda metastaz ya da nüks metastatik hasta gruplarında da anlamlı bir fark saptanmamıştır; Tanıda metastatik olan 22 hastanın, 15'inde (%69) boyanma görülmezken; 7 hastada (%31) boyanma olmuştur. Takip süresinde metastazı gelişen 8 hastanın 3'ünde (%37) boyanma olmazken, 5'inde (%63) boyanma olmuştur ($p=0,210$). Bir bölgeye metastazı olan 17 hastanın, 10'unda (%59) boyanma olmazken 7'sinde (%41) boyanma olmuştur. Birden çok bölgeye metastazı olan 13 hastanın ise 8'inde (%62) boyanma olmamışken; 5'inde (%38) boyanma olmuştur ($p=0,590$). Metastaz yerleri arasında da boyanma durumuyla anlamlı fark bulunmamıştır; karaciğer metastazı olan 19 hastanın 10'unda (%53) boyanma görülmezken 9'unda (%47) boyanma izlenmiştir ($p=0,442$). 12 akciğer metastazı olan hastanın 6'sında (%50) boyanma görülmezken 6'sında (%50) boyanma izlenmiştir ($p=0,458$). Kemik metastazı olan 3 hastanın 2'sinde (%66) boyanma yokken, 1'inde (%33) boyanma saptanmıştır ($p=0,653$).

Yanıt izlenen 8 hastanın, 4'ünde (%50) boyanma olurken 4'ünde (%50) olmamıştır. Progrese olan 22 hastanın ise 14'ü (%64) boyanmazken; 8'inde (%36) boyanma görülmüştür. Bevasizumab yanıtı ile boyanma durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,678$). (Tablo 5)

Korelasyon analizinde; boyanma durumu tanı yaşı ile negatif korelasyon gösterirken ($r=-0,431$), birinci basamakta aldığı kür sayısı ($r=0,412$), genel sağkalım ($r=0,439$) ve metastatik sağkalım ($r=0,427$) ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Primer histoskor ise, tanı evresiyle negatif korele iken ($r=-0,358$); akciğer metastazı varlığı ile pozitif koreledir ($r=0,359$). Primer boyanma şiddeti ise genel sağkalım ile koreledir ($r=0,389$). (Tablo 6)

Tablo 6. Korelasyon Analizi

	1.basamak tedavi kür sayısı	Progresyonsuz Sağkalım	Genel Sağkalım	Metastatik Sağkalım
Bevasizumab yanıtı	,531**	,550**	,532**	,586**
Boyanma durumu	,412*	,168	,439*	,427*
Boyanma şiddeti	,390*	,142	,389*	,352
Primer Histoskor	,293	,208	,325	,241

R:korelasyon katsayısı

*: p<0,05

**: p<0,01

Metastatik sağkalım, genel sağkalım, primer histoskor ve boyanma durumu için regresyon analizleri aşağıda verilmiştir. Metastatik sağkalım, regresyon analizinde boyanma durumu (B=0,427, t=2,496, p=0,019) ve primer boyanma şiddeti(beta=0,352, t=1,987, p=0,019) ile ilişkili olarak bulunmuştur. (tablo 7) Genel sağkalım, regresyon analizinde boyanma durumu (beta =0,439, t=2,585, p=0,015) ve primer boyanma şiddeti (beta= 0,389, t=2,233, p=0,34) ile ilişkilidir.(tablo 8)

Tablo 7. Metastatik Sağkalım için Lineer Regresyon Analizi

	B	SE	Beta	t	P değeri
Boyanma durumu	19,528	7,822	,427	2,496	,019
Boyanma şiddeti	12,750	6,416	,352	1,987	,05

Tablo 8. Genel Sağkalım için Lineer Regresyon Analizi

	B	SE	Beta	t	P değeri
Tanı evresi	-25,023	8,451	-,488	-2,961	,006
Boyanma Durumu	20,306	7,854	,439	2,585	,015
Boyanma şiddeti	14,250	6,382	,389	2,233	,034
Primer boyanma histoskoru	,314	,173	,325	1,818	,080

Primer histoskor da tanı evresi (beta=-0,358 t=-2,029 p=0,05) ve akciğer metastazı (beta=0,369 t=2,098 p=0,045) ile ilişkilidir. (tablo 9)

Tablo 9. Primer Histoskor için Lineer Regresyon Analizi

	B	SE	Beta	t	P değeri
Tanı yaşı	-,515	,301	-,307	-1,710	,098
Tanı Evresi	-18,977	9,354	-,358	-2,029	0,05
Akciğer met	17,639	8,406	,369	2,098	,045
Genel Sağkalım	,336	,185	,325	1,818	0,080

Boyanma şiddeti de tanı yaşı (beta=-,403 t=-2,328 p=0,27) ve genel sağkalım (beta=0,389 t=2,233 p=,034) ile ilişkilidir. (tablo 10)

Tablo 10. Boyanma Şiddeti için Lineer Regresyon Analizi

	B	SE	Beta	t	P değeri
Tanı yaşı	-,018	,008	-,403	-2,328	,027
Genel Sağkalım	14,250	6,382	,389	2,233	,034

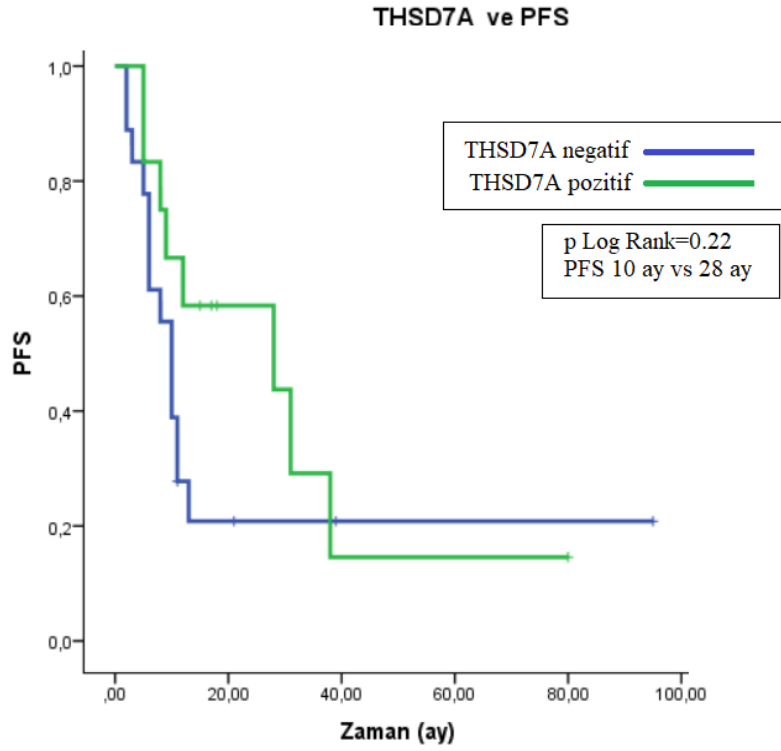
Boyanma durumu yapılan tek değişkenli regresyon analizinde; tanı yaşı,1. Basamakta aldığı uygulama sayısı, genel sağkalım ve metastatik sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,049$, $p=0,030$, $p=0,037$). (tablo 11)

Tablo 11. Boyanma Durumu için Tek Değişkenli Binary Regresyon Analizi

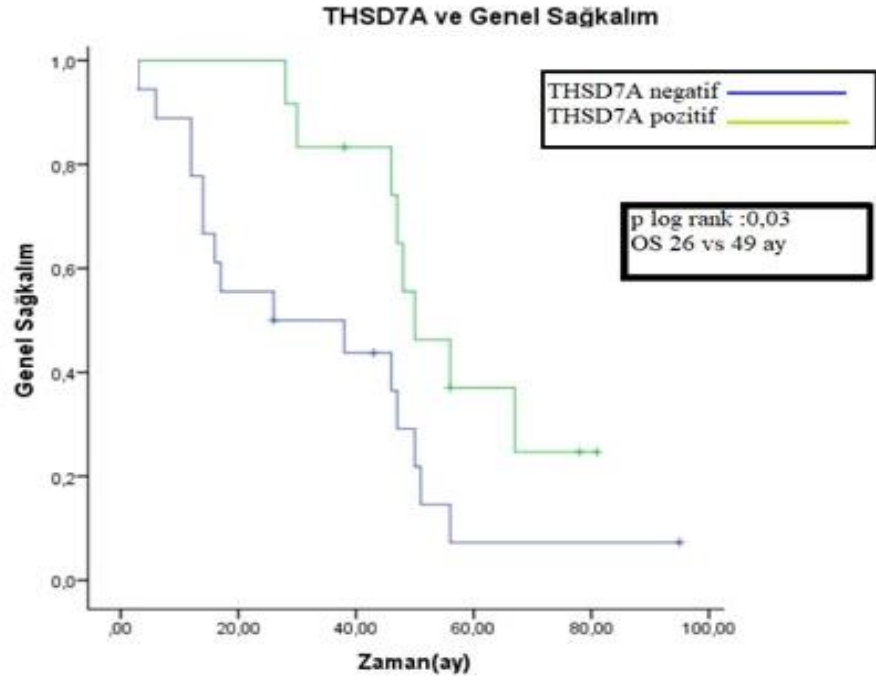
	OR(Odds Ratio)	95% Confidence Interval	P değeri
Tanı Yaşı	,929	,869-,993	0,030
1.basamak uygulama sayısı	1,140	1,001-1,298	0,049
Genel Sağkalım	,047	1,004-1,094	0,030
Metastatik Sağkalım	1,047	1,003-1,094	0,037

4.5. Boyanma Durumu ve Sağkalım Eğrileri

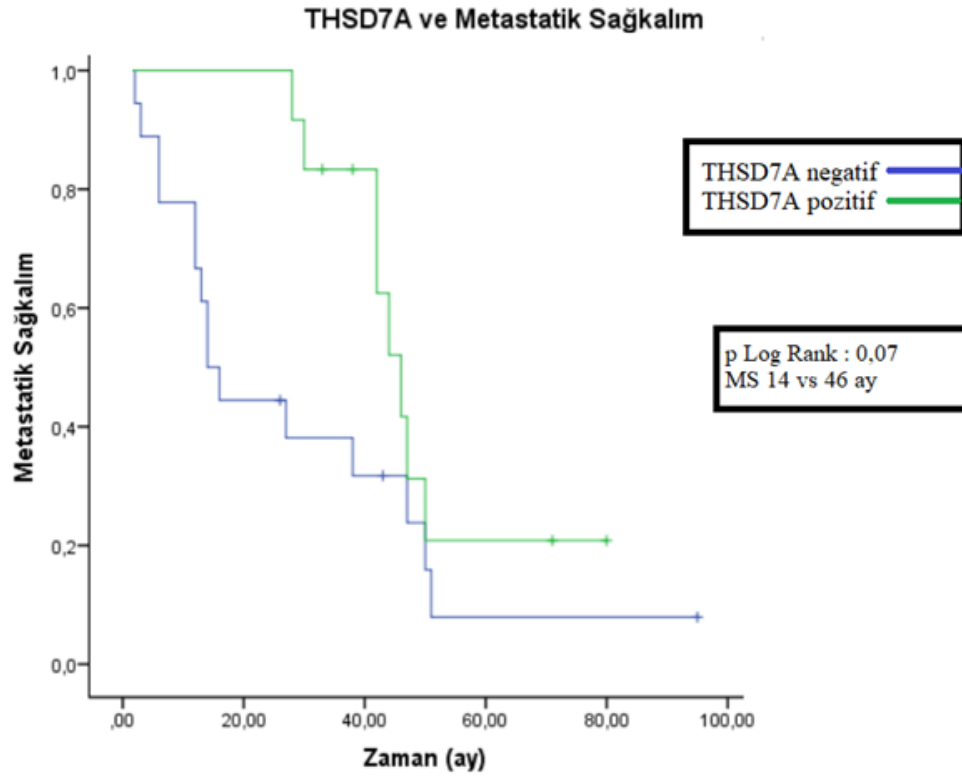
THSD7A ekspresyon durumu ve sağkalım ilişkisini değerlendirmek için Kaplan- Meiler analizi yapılmıştır. Boyanma durumuna göre progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve metastatik sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, boyanmayanlarda ortalama progresyonsuz sağkalım 10 ay, boyananlarda ise 28 ay olarak hesaplandı. Boyananlarda rakamsal olarak ortalama PFS daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,16$). Metastatik sağkalım ise boyanmayanlarda ortalama 14 ay (3-95) iken; boyananlarda 46 ay (28-80) olarak hesaplandı ($p= 0,07$). Genel sağkalım boyanmayanlarda 26 ay (3-95), boyananlarda 49 ay (28-81) olarak hesaplandı. Genel sağ kalım THSD7A boyanması mevcut olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun saptandı ($p=0,03$).



Şekil 5. THSD7A ve PFS eğrisi



Şekil 6. THSD7A ve Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 7. THSD7A ve Metastatik Sağkalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, sık görülen ve mortal seyreden bir kanserdir (102). Tarama ve tanı olanakları arttıkça, tedavi seçenekleri geliştikçe ölüm oranları azalmaktadır. Hastaların %39'u lokalize evrede tanı almaktadır, bu hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi %90'ları bulmaktadır. Rejyonel lenf nodlarına yayılma olması durumunda bu oran %71'lere düşmektedir. Metastatik hastalıkta ise bu oran %14'e düşmektedir.

Ortanca tanı yaşı çalışmamızda 52 olarak bulunmuşken; her evreden hastalar ile yapılan bir çalışmada erkeklerde 72, kadınlarda 75 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın %77'si erkek, %23'ü kadındır; verilerimiz literatür ile uyumludur. Genel popülasyonda tüm hayatı boyunca kadınlar için KRK'ye yakalanma ihtimali %5,7 iken, erkekler için bu oran %6,9'dur(103).

KRK'da en önemli prognostik faktör evredir; bunun dışındaki prognostik faktörler ektramural tümör depoziti varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, differansiasyon, RAS, BRAF mutasyonları ve MSI stabilizasyonudur (58). Tanı yaşı, cinsiyet ve komorbidite varlığı; hasta bağımlı prognostik faktörler içerisindedir. KRK' da son dekadda hastalığın prognozunu belirlemede çok sayıda yeni gelişme olmasına karşın, prognostiğe eş zamanlı prediktif değeri mevcut olan markerlar halen araştırma konusudur(104).

Yapılan 17000 hastalık bir kolon kanseri çalışmasında sağ kolon tümörleri %47, sol ise %53 sıklıktadır(105). Çalışmamızda ise sağ kolon tümörü sıklığı kolon kanserleri içinde sadece %14'tür. Literatür ile aradaki bu farkın, transvers

kolon kaynaklı tümörlerin anatomik lokalizasyonunun retrospektif tespitiin güç olması ve bu hastaların çalışmamızda sol kolon kaynaklı kabul edilmesi nedeni ile olabileceğı düşünölmüştür.

Literatürde RAS mutasyon sıklığı toplumda %35-45 arasındadır(106). Çalışmamızda ise %20 bulunmuştur. Bunun nedeni RAS mutant hasta sıklığının sağ kolonda fazla olması ve çalışmaya dahil edilen hastalardaki sağ kolon lokalizasyon sıklığının daha düşük olmasıdır. En sık metastaz yeri karaciğer, sonra da akciğer olmaktadır. Bulgularımız literatürle uyumludur. Literatürde kolorektal kanserlerin %70'i orta diferansiye, kalan %30 kötü ve iyi diferansiye olarak izlenmekle beraber, çalışmamızda %46 orta, %34 iyi, %17 kötü diferansiyedir(107)

Metastatik kitlelerin rezektable olması yaşam beklentisini artırmakla birlikte; yakın dönemde 2000 kişi ile yapılan bir çalışmada, metastatik hastalıkta OS yaklaşık 30 ay olarak saptanmıştır(108) . Çalışmamızda ise metastatik sağkalım ortanca değeri 35 ay, genel sağkalım 45 ay olarak bulunmuştur.

MKRK tedavisi geliştirilmeye açık, çok sayıda klinik faz çalışmasının olduğu bir alandır. Bu alandaki bir ilaç grubu anti-EGFR (setüksimab, panitumumab) monoklonal antikorlardır. Seçili hasta grubunda sağkalımı artırdıkları gösterilmiştir. Etkileri sadece KRAS mutasyonu olmayan hastalarla sınırlıdır. Bu hasta grubunda kemoterapiye dirençli hastalarda setüksimab-irinotekan kombinasyonu referans tedavidir. Metastatik KRK'ların %40'ı KRAS mutanttır; %5-10'u ise BRAF mutanttır; bu mutasyonlar genelde birbirini dışlar. Anti-EGFR'lerin etkisi BRAF yaban tipteki hastalar ile sınırlı gözökmektedir.

BRAF mutasyonları tedavinin erken döneminde güçlü bir prediktif değere sahiptir(95). Anti-EGFR antikolar için aktive EGFR ve HER3'ün prediktif biyobelirteçler olduğu düşünülmektedir. Sol kolondaki mKRK'ların sağdan farklı olarak aktif ErbB2/3 ve Wnt yollarının olması anti-EGFR'lere sağa göre daha iyi yanıt vermesinin sebeplerindendir(109).

Ancak 2004'te MKRK için FDA onayı aldığından beri birinci basamak tedavide en çok kullanılan hedefe yönelik ajan bevasizumab olmuştur. Bevasizumab, VEGF-A'ya karşı bir insan monoklonal antikorudur. Ek olarak kemoterapötiklerin sitotoksik etkilerini artırmaktadır. Bevacizumabın kemoterapiye eklenmesinin hem PFS hem OS'i uzattığı gösterilmiştir(110)

MKRK' da birinci basamakta kemoterapiye ek olarak bevasizumabın verildiği hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım 11 ay iken, bevasizumab verilmeyen hastalarda 6 ay civarında bulunmuştur(111). Çalışmamızda da bevasizumab ile progresyonsuz sağkalım 10 ay olarak bulunmuştur. Bevasizumabın sağ kalım katkısı faz çalışmaları ile kanıtlanmış olmasına karşın hangi MKRK hastasında bevasizumab tercih edeceğimiz halen araştırma konusudur. Kullanılan diğer hedefe yönelik ajan grubu olan anti-EGFR molekülleri (setüksimab, panitumumab) sadece RAS mutasyonu olmayan sol kolon tümörlerinde kullanılabilirken; bevasizumabın RAS mutasyonu olan ve olmayan tüm sağ ve sol kolon primerli hastalarda kullanılabilme endikasyonu bulunmaktadır(95). Hem maliyet etkin yaklaşımda bulunabilmek hem de hipertansiyon, proteinüri, perforasyon, arteriyel tromboz gibi geniş yan etki profilinden dolayı bevasizumab tedavisini doğru hastada kullanabilmek önem arz

etmektedir. Bevasizumab tedavisine en uygun hasta profilini tanımlamak amacı ile prediktif belirteçlere halen ihtiyaç duyulmaktadır. Etkisini VEGF üzerinden göstermesi, direnç mekanizmaları ve prediktif rolü olabilecek faktörleri bulma arayışında anjiogenezele ilgili markerları ön plana çıkarmıştır. Dolaşımdaki VEGF-A izoformları, tümörlerdeki ve plazmadaki VEGF reseptörleri, tümördeki mikrovasküler yoğunluğun tespiti bu konuda çalışılmış parametrelerden bazılarıdır(112).

THSD7A, ilk olarak 1994'te beyin dokusunda tanımlanmış olup 2000'lerde osteoporoz ve membranöz nefropati ile ilişkisi gösterilmiştir. Anjiogenezele endotelial hücre göçü, FAK yolağı üzerinden hücre adezyonu ve diferansiasyon üzerine etkileri bilinmektedir. Özellikle son dönemde membranöz nefropatinin takibinde malignite gelişimi açısından prediktif olup olmadığı üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Membranöz nefropati ve malignite gelişimi arasındaki ilişkinin mekanizması net değildir. Bu antikor oluşumuna neden olan antijenlerin ilk olarak böbrekten mi yoksa tümöral hücrelerden mi sentezlendiği bilinmemektedir, farklı bölgelerden sentezlenmiş olup podositlerdeki benzer molekülleri hedef alıyor olabileceği hipotezi mevcuttur(113). Bir vaka sunumunda da kanser ilişkili membranöz nefropatinin lenf nodu yayılımı ile ilişkisi olabileceği speküle edilmiştir(60). Yapılan bir çalışmada meme ve kolorektal kanserli hastalarda primer patolojide THSD7A ekspresyonu olan proteinürik hastalarda tedavi sonrası proteinüri yanıtı takip edilmiş; gerileme olduğu görülmüştür(114). Bir başka kolanjioselüler kanserli olguda da tedavi sonrası plazmadaki THSD7A antikorlarının kaybolduğu görülmüştür(54).

Çalışmamızda 30 hastanın tanı anındaki primer kolon patolojisi değerlendirilmiş olup 18 hastada (%60) boyanma saptanmazken; 12 hastada (%40) boyanma izlenmiştir. Bu oran her evreden, 1059 hastanın değerlendirildiği Stahl ve arkadaşları'nın çalışmasında bulunan %57 negatiflik oranı ile benzerdir(113). Xian ve arkadaşları'nın çalışmasında ise preparatların %97.5'inde THSD7A ekspresyonu olmuştur(114). Ancak bu çalışmada seçilen hastaların tümör evreleri ve diferansiasyonları bilinmemektedir.

Çalışmamızda MKRK'lı 1. Basamakta kemoterapiye ek bevasizumab kullanan hastalarda primer tümör dokusu patolojik incelemesinde THSD7A ekspresyonunun varlığı genel sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (median genel sağ kalım: 26 ay vs 50 ay; log-rank $p=0,03$) Aynı zamanda boyanma şiddetinin de genel sağkalım ile korele olduğu görülmüştür ($r=0,389$).

THSD7A ekspresyonunun varlığı metastatik sağkalım ile de koreledir($r=0,427$). Ancak survival analizinde bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Stahl ve arkadaşlarının çalışmasında ekspresyon ile sağkalım ilişkili bulunmamıştır(113). Çalışmamızda da boyanan preparatların tanı anı preparatı olması, 8 hastanın tanı anında metastatik olmaması ve tümörün patolojindeki metastaz durumunda değişiklik olma ihtimali bu durumun sebeplerinden olabilir. Referans makalede tüm KRK'lı hastalar kıyaslanırken, çalışmamızda sadece metastatik hastalara yer verilmiştir. Literatürde MKRK hastalarında THSD7A ekspresyonu ve sağkalım ilişkisinin araştırıldığı başka çalışma yoktur.

1.basamakta bevasizumab yanıtını değerlendirmek için, THSD7A eksprese olan ve olmayan hastalardaki progresyonsuz sağkalım değerlendirilmiştir. Kemoterapi olarak birinci basamakta 5-fluorourasile ek olarak birbirine üstünlüğü olmayan oksaliplatin ve irinotekan bazlı rejimler kullanılmıştır(92). Progresyonsuz sağkalım, eksprese olmayan grupta 10 ay iken; eksprese olan grupta 28 aydır; ancak fark anlamlı bulunmamıştır. (progresyonsuz sağ kalım: 10 ay vs 28 ay; log-rank $p=0,22$) Bu etkiyi değerlendirmek için daha fazla hasta içeren çalışmalara ve benzer ekspresyonu olan hasta gruplarında farklı hedefe yönelik ajanlarla çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Boyanma durumu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yaş arttıkça boyanmanın azaldığı görülmüştür($p<0,05$). Çalışmamızdaki hasta grubunun medyan yaş değeri, literatürden küçük olarak görülmüştür(115). Literatürde genç yaştaki verilerin prognozunun daha kötü olduğuna dair veriler mevcuttur, ancak çalışmamızda boyanan grupta yaş daha genç ve sağkalım daha uzun saptanmıştır(116). Bu nedenle THSD7A ekspresyonun bu grup hastada prognostik önemi ayrıca araştırılabilir. Literatürde yaş ve ekspresyon ilişkisi hakkında veri olmayıp diferansiasyon arttıkça THSD7A ekspresyonunun da arttığına dair veriler mevcuttur; ancak çalışmamızda ilişkili bulunmamıştır(113). Bunun bir nedeni olarak diğer çalışmalara göre hasta sayısının daha az olması ve özellikle kötü differansiye hasta grubunun azlığı düşünülebilir. Çalışmamızda primer tümör lokasyonu ile boyanma durumu arasında ilişki bulunmamıştır; literatürde bu

içerikte çalışma yoktur; daha fazla hasta sayısı ile tümör lokasyon ilişkisi değerlendirilmelidir.

Kolorektal tümörlerde tümör dışı intestinal dokuda özellikle sitoplazmada hafif boyama olabilmekte, bu nedenle ekspresyon kaybı diferansiasyonun azalması ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde evre arttıkça ekspresyonun da azaldığı, ekspresyondaki azalmanın vasküler invazyon ve lenf nodu yayılımı ile ilişkili olduğu görülmüştür; ancak çalışmamızda metastatik ve nüks metastatik hastalar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (113). Cinsiyet, primer tümör lokalizasyonu, RAS mutasyon durumu da boyanma ile ilişkili bulunmamıştır.

Yapılan diğer bir çalışmada ratlarda özefagus kanserinde THSD7A'nın etkileri değerlendirilmiştir, genin susturulmasının onkogeneizde baskılanmaya neden yolduğu görülmüştür. Bu sonuç kolorektal tümörlerdeki literatürün ve çalışmamızdaki bulgunun tersinedir. Hücre proliferasyonu ve göçü üzerine etkilerinin diferansiasyon üzerine olan etkisinden daha güçlü olduğu speküle edilmiştir(117). Aynı zamanda KRK dışında meme, renal hücreli karsinom ve prostat kanserinin de değerlendirildiği Stahl ve arkadaşları'nın çalışmasında da prostat kanseri diğer kanserlerin aksine ekspresyon arttıkça evrede ilerleme ile kendini göstermiştir(113). Bu tümörlerin gelişim basamağında farklılık yaratan faktörler açısından ek çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Metastaz sayısı ve metastaz bölgeleri arasında da ekspresyon durumuyla bir ilişki saptanmamıştır; ancak yapılan korelasyon analizinde şiddet ve dağılım ile hesaplanan histoskorun akciğer metastazı varlığı ile ilişkisi olduğu izlenmiştir ($r=0,369$). Pulmoner metastaz, karaciğer metastazına göre daha kötü gidişatlıdır.

Bu nedenle daha çok pulmoner metastazlı hasta ile çalışma yapıp THSD7A ekspresyonu ve ekspresyon düzeyi ile ilişkisini araştırmak, bu hasta grubunda pulmoner metastazın erken saptanmasını sağlayarak sağkalım avantajı sağlayabilir.

Çalışmamızın eksik yönleri olarak hasta sayısının az olması ve progresyonda fark yaratabilecek RAS mutasyon durumu açısından homojenlik olmaması sayılabilir. Buna ek olarak halihazırda prognoz farkları olan sağ ve sol kolon tümörleri olan hasta gruplarıyla ayrıca çalışmalar tasarlanabilir. Bunun dışında sonraki çalışmalarda tedavi yanıtı açısından fikir vermesi açısından metastaz bölgelerindeki ekspresyon durumunun değerlendirileceği çalışmalar dizayn edilmelidir. Ayrıca bevasizumab yan etki profili ve sıklığı açısından da ekspresyon durumu ile ilişkisi araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, kansere bağlı ölüm nedenlerinde ön sıralarda yer alan kolorektal kanserlerde prognoz açısından fikir verecek ve tedavi yanıtını öngördürecek belirteç ihtiyacı mevcuttur. Hem anjiogenez hem hücre farklılaşması üzerine etkili olduğu bilinen THSD7A'nın farklı hastalıklarda farklı yönlerde nasıl etki ettiği anlaşılamamakla beraber; son zamanlarda klinik kullanımı artan bu belirtecin kolorektal kanserlerde eksprese olmasının daha uzun sağkalım ile ilişkisi olduğu sonucu elde edilmiştir. Bu belirteç bevasizumab yanıtı açısından prediktif değil; ancak kolorektal kanser mortalitesi için prognostik bir parametredir. Tedavide hedeflenecek bir marker olup olmadığı ve bevasizumab ve diğer anti-VEGF'lerin etkisini yansıtmadaki etkisi daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ileriki çalışmaların konusu olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmadaki hastaların 22'si tanıda metastatik, 8'i ise tanıda evre 3 iken sonrasında nüks metastatik olmuştur. THSD7A ile ekspresyonu ile ilişkisi saptanmamıştır.
2. Literatüre göre yaş ortalaması daha düşük olan çalışmamızda tanı yaşı, THSD7A eksprese eden hastalarda ortalama 45; etmeyen hastalarda 57 olarak bulunmuştur; genç yaş olumsuz prognostik iken bu hastalarda genel sağkalım daha uzundur.
3. Cinsiyetin THSD7A ekspresyonu ile ilişkisi saptanmamıştır.
4. Primer tümör lokalizasyonu ve diferansiasyonun çalışmamızda THSD7A ekspresyonu ile ilişkisi bulunmamıştır.
5. RAS mutasyon durumu ile THSD7A ekspresyon durumu arasında ilişki saptanmamıştır.
6. Hastaların 17'sinin bir bölgeye, 13'ünün birden çok bölgeye metastazı bulunmakta olup ekspresyon ile ilişkisi yoktur; ancak eksprese olan hastalarda histoskorun akciğer metastazı ile korelasyonu bulunmuştur.
7. Hastaların %73'ü progrese olmuş olup boyanma durumu ile ilişki bulunmamıştır.
8. FAK yolu üzerinden anjiogenezi artırdığı bilinen THSD7A'nın birinci basamakta bevasizumab alan 30 hastada progresyonsuz sağkalım eksprese eden hasta grubunda 10 ay; etmeyen hasta grubunda ise 16 ay olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

9. THSD7A eksprese eden hastalarda genel sağkalım 26 ay iken; etmeyen hastalarda 50 ay olarak bulunmuştur; istatistiksel olarak anlamlıdır.
10. Boyanma şiddeti ise genel sağkalım ile korele bulunmuştur.

7. ÖZET

Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda THSD7A Boyanmasının Anti-Vegf İlaçların Etkinliği Üzerine Etkisi

Amaç: Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada bevasizumab alan metastatik KRK hastalarında THSD7A ekspresyon durumunun progresyonsuz ve genel sağkalıma etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. G.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 2010 - 2018 tarihleri arasında bevacizumab tedavisi başlanmış metastatik kolorektal kanser tanılı 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı patolojik preparatlarında THSD7A boyanarak, ekspresyon şiddetleri ve dağılım ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Boyanma durumuna göre progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve metastatik sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, boyanmayanlarda progresyonsuz sağkalım 15 ay, boyananlarda 22 ay olarak hesaplandı . Boyananlarda ortalama PFS daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak anlamsız bulundu($p=0,22$) . Genel sağkalım boyanmayanlarda 31 ay (3-95), boyananlarda 52 ay (28-81) olarak hesaplandı ($p=0,03$). Metastatik sağkalım ise boyanmayanlarda ortalama 26 ay (2-95) iken; boyananlarda 45 ay (28-80) olarak hesaplandı ($p= 0,07$). Genel sağkalım ile boyanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Histoskor değeri ise, akciğer metastazı varlığıyla korele olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda kolorektal kanser patoloji preparatlarında THSD7A ekspresyonu ile genel sağkalım arasında bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca THSD7A ekspresyonu olan grupta bevacizumabın progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamız zellikle THSD7A ekspresyonunun bevacizumab tedavisinden yarar görebilecek hastaların seçiminde kullanılabileceğini öngörmekle beraber bu konuda kesin bir sonuca ulaşabilmek için randomize klinik alışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimelerTHSD7A, kolorektal kanser, bevacizumab, angiogenez

8. ABSTRACT

The Effect of THSD7A Staining on the Effectiveness of Anti-Vegf Drugs in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Aim: In this study, which was selected as a specialty thesis, it was aimed to determine the effect of THSD7A expression on progression-free and overall survival in metastatic CRC patients who received bevacizumab.

Material and Method : This study is a single center retrospective study. Thirty patients diagnosed with metastatic colorectal cancer who started bevacizumab treatment between 2010 and 2018 in the Gazi University Medical School, Department of Medical Oncology were included. Progression-free survival and overall survival results were evaluated by staining THSD7A in the diagnostic pathological preparations of the patients.

Results: When progression-free survival, overall survival and metastatic survival times were compared according to staining status, progression-free survival was calculated as 15 months in non-stained and 22 months in those stained. Although the median PFS was longer in the stained samples, it was statistically insignificant ($p=0,22$). Overall survival was calculated as 31 months (3-95) in non-stained and 52 months (28-81) in those stained ($p=0,03$). The median of metastatic survival was 26 months (3-95) in those who were not stained; calculated as 45 months (28-80) for those stained ($p=0,07$). The relationship between overall survival and staining was statistically significant. Histoscore value was found to be correlated with the presence of lung metastasis.

Conclusion : In our study, a relation was found between THSD7A expression in colorectal cancer pathology preparations and overall survival. It has also been shown that bevacizumab provides a progression-free survival advantage in the group with THSD7A expression. Although our study predicts that especially THSD7A expression can be used in the selection of patients who may benefit from bevacizumab treatment, randomized clinical studies are needed to reach a definite conclusion on this issue.

Keywords: THSD7A, colorectal cancer, bevacizumab, VEGF, angiogenesis

9. KAYNAKLAR

1. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20–49 years. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2019;111(12):1279-97.
2. World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer 2018
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. In: T.C. Sağlık Bakanlığı, editor. Ankara,: Sağlık Bakanlığı; 2018,.
4. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, André T, De Gramont A, Schmoll H-J, et al. Impact of patient factors on recurrence risk and time dependency of oxaliplatin benefit in patients with colon cancer: analysis from modern-era adjuvant studies in the adjuvant colon cancer end points (ACCENT) database. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(8):843.
5. Kasi PM, Hubbard JM, Grothey A. Selection of biologics for patients with metastatic colorectal cancer: the role of predictive markers. Taylor & Francis; 2015.
6. Kerr DJ, Haller DG, van de Velde CJ, Baumann M. Oxford textbook of oncology: Oxford University Press; 2016.
7. Stathopoulos G, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. Oncology. 2010;78(5-6):376-81.
8. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2013;14(1):29-37.
9. Lambrechts D, Lenz H-J, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. J Clin Oncol. 2013;31(9):1219-30.
10. Curreli S. Rectum 2017, October 26 [updated 26 Available from: https://www.innerbody.com/image_digeov/dige14-new3.html#continued
11. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Şahinoğlu, K. (2007). Kliniğe yönelik anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020;70(1):7-30.
13. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA oncology. 2018;4(11):1553-68.

14. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(3):352-61.
15. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine*. 2008;87(5):259.
16. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *International journal of molecular epidemiology and genetics*. 2016;7(3):105.
17. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer Report; 2014. p.1e2.
18. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120(1):35-42.
19. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) (ebook)*: McGraw-Hill Education; 2015.
20. Ringland C, Arkenau H-T, O'Connell D, Ward R. Second primary colorectal cancers (SPCRCs): experiences from a large Australian Cancer Registry. *Annals of oncology*. 2010;21(1):92-7.
21. Juhl G, Larson GM, Mullins R, Bond S, Polk HC. Six-year results of annual colonoscopy after resection of colorectal cancer. *World journal of surgery*. 1990;14(2):255-60.
22. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):658-62.
23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England journal of medicine*. 1990;323(18):1228-33.
24. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156(11):757-66, w-260.
25. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(20):1548-61.
26. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA internal medicine*. 2015;175(5):767-76.
27. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(26):1960-8.

28. Coppedè F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(4):943.
29. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
30. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematology/Oncology Clinics*. 2002;16(4):775-810.
31. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology letters*. 2018;16(1):9-18.
32. Kim ER, Kim Y-H. Clinical application of genetics in management of colorectal cancer. *Intestinal research*. 2014;12(3):184.
33. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(9):1423-31.
34. Warusavitarne J, Schnitzler M. The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(7):739-48.
35. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa J-PJ. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(15):8681-6.
36. Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, Herrick J, Caan BJ, Anderson KE, et al. Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(23):1731-8.
37. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espín E, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene*. 2005;24(24):3995-8.
38. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1400-7.
39. Jover R, Nguyen TP, Pérez-Carbonell L, Zapater P, Payá A, Alenda C, et al. 5-Fluorouracil adjuvant chemotherapy does not increase survival in patients with CpG island methylator phenotype colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1174-81.
40. Klagsbrun M, D'Amore PA. *Angiogenesis: Biology and Pathology*: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012.
41. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *The New England journal of medicine*. 1971;285(21):1182-6.

42. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):1011-27.
43. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Current opinion in genetics & development*. 2001;11(3):293-9.
44. Gerger A, LaBonte M, Lenz HJ. Molecular predictors of response to antiangiogenesis therapies. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2011;17(2):134-41.
45. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005;307(5706):58-62.
46. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005;438(7070):967-74.
47. Sweeney CJ, Miller KD, Sledge Jr GW. Resistance in the anti-angiogenic era: nay-saying or a word of caution? *Trends in molecular medicine*. 2003;9(1):24-9.
48. Kuo M-W, Wang C-H, Wu H-C, Chang S-J, Chuang Y-J. Soluble THSD7A is an N-glycoprotein that promotes endothelial cell migration and tube formation in angiogenesis. *PloS one*. 2011;6(12):e29000.
49. Bullard Dunn K, Heffler M, M Golubovskaya V. Evolving therapies and FAK inhibitors for the treatment of cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2010;10(10):722-34.
50. Owens LV, Xu L, Craven RJ, Dent GA, Weiner TM, Kornberg L, et al. Overexpression of the focal adhesion kinase (p125FAK) in invasive human tumors. *Cancer research*. 1995;55(13):2752-5.
51. Tomas NM, Beck Jr LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(24):2277-87.
52. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G, Wang L, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Renal failure*. 2018;40(1):306-13.
53. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *PloS one*. 2015;10(9):e0138841.
54. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2016;374(20):1995.
55. Hoxha E, Beck LH, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(2):520-31.

56. Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study. *Modern Pathology*. 2018;31(4):616-22.
57. Labianca R, Nordlinger B, Beretta G, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24(suppl_6):vi64-vi72.
58. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1217-37. e3.
59. Bakanlığı TS. Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları. 2012.
60. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(13):1383-93.
61. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
62. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PloS one*. 2014;9(8):e103910.
63. Sajid KM, Parveen R, Durr e S, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2007;57(12):595-9.
64. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):309-15.
65. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clinical chemistry*. 2001;47(4):624-30.
66. Van Cutsem E, Verheul HM, Flamen P, Rougier P, Beets-Tan R, Glynne-Jones R, et al. Imaging in colorectal cancer: progress and challenges for the clinicians. *Cancers*. 2016;8(9):81.
67. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):327-33.
68. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective

studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.

69. Weiser MR. AJCC 8th edition: colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(6):1454-5.
70. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. *AJCC cancer staging manual*: Springer New York; 2010.
71. Panarelli NC, Schreiner AM, Brandt SM, Shepherd NA, Yantiss RK. Histologic features and cytologic techniques that aid pathologic stage assessment of colonic adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(8):1252-8.
72. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *The cancer journal from Scientific American*. 1999;5(4):242-7.
73. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, van de Wetering M, Rowan A, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*. 2017;357(6346):55-60.
74. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8706-12.
75. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Annals of surgery*. 2002;236(1):75-81.
76. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, Mateo J, Biondo S, Martínez Villacampa M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(4):414-22.
77. Blenkinsopp W, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding L. Histopathology reporting in large bowel cancer. *Journal of clinical pathology*. 1981;34(5):509-13.
78. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Jr., Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Diseases of the colon and rectum*. 1993;36(1):49-54.
79. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211-9.
80. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(5):587-94.
81. Van Cutsem E, Kohne 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.

82. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clinical colorectal cancer*. 2016;15(1):67-73.
83. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2017;60(10):999-1017.
84. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, Stryker SJ, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(20):2050-9.
85. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2343-51.
86. 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. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(16):2198-204.
87. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris III H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(26):2696-704.
88. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(23):3456-61.
89. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(1):11.
90. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014;25(suppl_3):iii1-iii9.
91. Cassidy J, Bissett D, OBE RAS, Payne M, Morris-Stiff G. *Oxford handbook of oncology*: OUP Oxford; 2015.
92. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1209-14.

93. 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.
94. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne P-L, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2011;12(11):1032-44.
95. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, Group EGW. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of oncology*. 2010;21(suppl_5):v93-v7.
96. Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, Poggi R, Franceschi E. Practical management of bevacizumab-related toxicities in glioblastoma. *The oncologist*. 2015;20(2):166.
97. Kabbinnavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology*. 2008;75(3-4):215-23.
98. Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor M-J, Centers FNotP. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(7):1103-7.
99. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová 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.
100. 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. *The Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
101. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England journal of medicine*. 2004;351(4):337-45.
102. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. In: T.C. Sağlık Bakanlığı, editor. Ankara,: Sağlık Bakanlığı; 2018,.
103. Kolligs FT. Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visceral medicine*. 2016;32(3):158-64.
104. Joachim C, Macni J, Drame M, Pomier A, Escarmant P, Veronique-Baudin J, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: Data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine*. 2019;98(35).

105. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right-and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2010;53(1):57-64.
106. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(37):5171.
107. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(3):153.
108. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020.
109. Lièvre A, Ouine B, Canet J, Cartier A, Amar Y, Cacheux W, et al. Protein biomarkers predictive for response to anti-EGFR treatment in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2017;117(12):1819-27.
110. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan Z-Z, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The oncologist*. 2013;18(9):1004.
111. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
112. Lambrechts D, Lenz H-J, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(9):1219-30.
113. Stahl PR, Hoxha E, Wiech T, Schröder C, Simon R, Stahl RA. THSD7A expression in human cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2017;56(4):314-27.
114. Xian L, Dong D, Luo J, Zhuo L, Li K, Zhang P, et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. *BMC nephrology*. 2019;20(1):332.
115. Society AC. Colorectal cancer facts & figures 2014–2016. American Cancer Society. 2014.
116. Quah H, Joseph R, Schrag D, Shia J, Guillem J, Paty P, et al. Young age influences treatment but not outcome of colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2759-65.
117. Hou Z, Abudurehman A, Wang L, Hasim A, Ainiwaer J, Zhang H, et al. Expression, prognosis and functional role of Thsd7a in esophageal squamous cell carcinoma of Kazakh patients, Xinjiang. *Oncotarget*. 2017;8(36):60539.

ETİK KURUL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Kolon Kanseri Hastaların Patoloji Preparatlarında Anti-Thrombospondin Type-1 Domain containing 7A boyanmasıyla klinik özelliklerin ve anti-VEGF ajanların etkilerinin ilişkisi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOY ADI	Prof. Dr. Aytağ ÜNER					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD. / G.Ü.T.F.					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.12.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	23.12.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 95	Toplantı tarihi: 20.01.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği 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. D. Berrin GÜNAYDIN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD. Farmako. Bİ.Dr.	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast AD Ç.Met. Bes BD	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı	

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Hasan BOSTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Dr.Öğr.Üyesi A.Meltem SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Uzm Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>[Signature]</i>
Araş.Gör.Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Katılmadı</i>
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	<i>Katılmadı</i>

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ceren

Soyadı: Karaçalık Ünver

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara – 18.10.1991

Eğitimi:

Araştırma Görevlisi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
Haziran 2016- Halen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp, 2009-2015

Ankara Özel Arı Anadolu Lisesi 2005-2009

Yabancı Dili: İngilizce

E Posta Adresi: cerenkaracalik@gmail.com

Bilimsel Etkinlikleri/Yayınlar:

- 1) 21.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, 1- 5 Mayıs
2019, ‘Membranöz Nefropatide Prognozu Belirleyen Faktörlere Bakış’
başlıklı sözlü sunum
- 2) Yeter HH, Karacalik C, Eraslan E, Akcay OF, Derici U, Ronco C.
Effect of remote patient management in peritoneal dialysis on
hemodynamic and volume control