

# KOLOREKTAL KANSER

Okan KUZHAN



## İlk Tanıdaki Evre:

Evre I	%14
Evre II/III	%65
Evre IV	%21

## Evreye Göre 5 Yıllık Sağkalım

Evre 0-1	%90
Evre II	%70-85
Evre III	%55-70
Evre IV	%10

# TEDAVİ ALGORİTMASI


## ■ Cerrahi:

- Primer küratif girişim, tutulu barsak segmentinin laparotomiyle mezenteri boyunca en blok çıkarılması ve hem evreleme hem de tedavi amaçlı perikolik ve orta lenfadenektomiyi içermektedir. Negatif proksimal, distal ve lateral cerrahi sınır olağanüstü öneme sahiptir.
- Polipektomi patolojisinde muskularis mukoza tutulumu veya penetrasyonu olduğunda cerrahi girişim endikasyonu vardır.
- Çıkarılan ve patolojik olarak incelenen lenf nodu sayısı doğru evreleme için kritik önem sahiptir. On sekizden az lenf nodu incelendiğinde, T1 veya T2 tümörler için gerçek nod negatiflik olasılığı %25 iken: aynı olasılığı T3 veya T4 tümörlerde elde edebilmek için 10'dan az nodun değerlendirilmesi gerekmektedir. Ortalama en az 12-14 lenf nodu incelenmelidir.



# Radyoterapi

- Radyoterapi uygulaması, barsak segment hareketleriyle kısıtlanmaktadır.
- Özellikle ince barsak toksisitesi, batın ışınlamasını zorlaştırmaktadır. Diyabetlilerde, önceki ameliyatlara bağlı yapışıklığı olanlarda ve önceden 5-FU alanlarda komplikasyon riski daha yüksektir.
- Beklenen barsak toksisitesi %4 ile %8 arasında değişmektedir.

- 
- Retrospektif serilerde, T4 lezyon, perforasyon ve nodal hastalık nedeniyle subtotal rezeksiyon yapılmış hastalardan, primer tümör yatağına ve lenf nodlarına 5.000-5.400 cGy tedavi alanlarında yerel kontrolün ve hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, kolon kanseri tedavisinde radyoterapi kullanımını destekleyen hiçbir randomize veri yoktur.



# Adjuvan Kemoterapi

- **İntergrup 035:** Levamizol ve 5-FU ile yapılan bu geniş çaplı İntergroup çalışması, nüks oranında %41'lik bir düşme ve genel kanser mortalitesinde %33'lük bir azalma bildirdiğinden dolayı tarihi bir öneme sahiptir. Bu çalışma, 5-FU tabanlı adjuvan tedavinin, rezeke edilen evre III kolon kanserli tüm hastalara uygulanması gerektiğini öneren Ulusal Sağlık Enstitüsü Konsensüs Paneli ile sonuçlanmıştır.

# İntergrup 0089

- Toplam 3759 evre II veya III hastayı dört koldan birine randomize eden önemli bir çalışmadır. Sonuçlar, 5-FU ve lökoverin (LV) içerikli şemaların (Mayo klinik ve Roswell Park) birbirlerine eşdeğer olduğunu ve üç-ilaç kombinasyonlarının yalnızca toksiteyi artırdığını göstermiştir. Lev ve 5-FU kolu etkili çıkmıştır ancak 5-FU ve LV kolundaki 6 aylık programa kıyasla 12 aylık bir tedaviyi gerektirmektedir.

# İntergrup 0089

- Çalışmadaki 4 kolun her biri için 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım aşağıdaki gibidir;
  - On iki aylık 5-FU + Lev: DFS=%56, OS=%63
  - 5-FU+yüksek doz LV: DFS=%60, OS=%66
  - 5-FU+düşük doz LV: DFS=%60, OS=%66
  - 5-FU+LV+Lev: DFS=%60, OS=%67



# MOSAIC

- İnfüzyonal 5-FU ve LV ya da aynı rejimin oksaliplatinle birlikte 6 ay boyunca 2 haftada bir uygulanan kombinasyonu (FOLFOX4) tedavi edilen 2219 evre II (%40) ve evre III (%60) hastada, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı OS farkı olmasa da, FOLFOX lehine 3 yıllık bir DFS avantajı (5-FU ve LV için %78.2, FOLFOX4 için %72.9, risk oranı (HR) 0.77, %95 CI:0.65-0.92, p=0.002) tarif etmiştir.

# X-ACT

- 1987 tane evre III tümörlü hasta ile yapılan bu çalışma kapesitabinin (3 haftada bir 14 gün boyunca 1250 mg/m<sup>2</sup> b.i.d) Mayo klinik blous 5-FU ve LV ile karşılaştırılmıştır. Çalışma, 3 yıllık DFS sonlanım noktasındaki eşitliği göstermek üzere dizayn edilmiştir. Kapesitabin, kolu bu sonlanım noktasında üstü olma eğilimi göstermiştir. (%64.2'ye %60.6, HR:0.87, %95 CI:0.75-1.00, log rank p=0.0526)



## CALGB 89803

- Evre III hastalarda yapılan ve bolus 5-FU ve LV ile birlikte irinoteksanı haftalık 5-FU ile karşılaştıran bir çalışmadır. Deney dolunda yüksek oranda grad 3-4 nütropeni ve erken ölümler gözlenmiş ve daha yüksek sayıda hasta çalışmadan ayrılmıştır. IFL, genel anlamda 5-FU ve LV kombinasyonundan daha iyi değildir.

## Evre II Kolon Kanseri İçin Adjuvan Kemoterapi

- Tek başına ameliyatla sağlanan %75'lik 5 yıllık sağ kalıma karşın, bazı evre II hastalarda, nod pozitif hastalarinkine benzer şekilde yüksek bir nüks riski söz konusudur. Adjuvant kemoterapi, %30'lara varan OS avantajı sunmakta ve yaklaşık %57lik bir mutlak tedavi yararı sağlamaktadır.
- MOSAIC çalışmasında, FOLFOX4 kemoterapisi ile evre II hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da avantaj sağlanmıştır. (%86.6'ya %83.9, HR:0.82 (0.57-1.17), görel risk azalması:%18).

## Evre II Kolon Kanseri İçin Adjuvan Kemoterapi

- “Quasan Collaborative Group” çalışması, kemoterapi ya da tek başına cerrahiye randomize edilen 3.238 hastada (%91’i Duke’s B kolon kanseri) %1-5’lik bir OS katkısı bildirilmiştir.
- Evre II hastalarda için standart adjuvan KT kullanımı önerilmemektedir. Otuz yedi randomize kontrollü çalışma ve II meta-analizin bir derlemesi, postoperatif tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı hiçbir sağ kalım avantajı bulamamıştır. Kemoterapi T4 lezyon, perforasyon, kötü diferansiye histoloji veya yetersiz lenf nodu örneklenmesi gibi durumlar için düşünülmelidir.



## İmmünoterapi (Edrekolomab 17-1A)

- 189 hastayı bir monoklonal antikor olan edrekolomab ile postoperatif olarak tedavi ederek yineleme oranında %27 azalma ve mortalite oranında %30 düşme sağlamıştır. 5-FU bazlı kemoterapiyle birlikte veya tek başına edrokolomab alan evre III hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, edrekolomab ile tedavi edilen hastalar lehine bir sağ kalım avantajı ileri sürülmüştür. (HR.0.785, 595 CI:0.638-0.967). Edrekolomabin evre II hastalarda yapılan bir çalışmasının sonuçları beklenmektedir.



## Rektum Kanseri İçin Adjuvan Tedavi

- Küratif rezeksiyon sonrası başarisizlıklar, kolon kanserinin aksine hastaların %10-18'inde lokal olarak meydana gelmektedir. Adjuvan KT ve RT kombinasyonu, şimdilerde evre I ve II rektal kanserli hastalar için standart tedavidir.

## İntergrup 014

- 5-FU ve LV kombinasyonu, 5-FU ve Lev kombinasyonu ve 5-FU, LV ile Lev kombinasyonunu karşılaştırılmıştır. (814). Eksternal RT (50.4-45 Gy ve 5.4 Gy boost) ve T kombinasyonundan önce iki kür KT uygulanmıştır. KT, RT sırasında bolus olarak LV ile birlikte veya LV'siz verilmiştir. D6FS ve OS tüm tedavi kollarında benzer çıkmıştır ve yalnız 5-FU'nun diğer kombinasyonlar kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır.



# NCCT 86-47-51

- Bu sağ kalım katkısı, RT sırasında verilen infüzyon 5-FU'in standart olarak kabul edilmesini sağlamıştır.



## **Rektum Kanseri İçin Adjuvan Kombine Modalite Rejimleri**

- Bu erken çalışmalardaki sonuçlar ve kolon kanseri için adjuvan KT'deki gelişmeler esas alındığında, 5-FU ve RT kombinasyonundan 2 ay önce ve sonra Mayo Klinik veya Roswell Park rejimlerinden birinin uygulanması dşunlebilir.
- alışmalar, sağkalım ve anal fonksiyon koruması açısından preoperatif kemoradyoterapinin, postoperatif kemoRT'den daha iyi olduğunu göstermiştir.



## Rektum Kanseri İçin Adjuvan Kobine Modalite Rejimleri

- İnfüzyonal 5-FU'yu andıran kapesitabinin, RT ile birlikte kullanımı araştırılmaktadır ve hiçbir toksisite artışına rastlanmamıştır. Ayrıca, oksaliplatin de rektum kanserli hastalarda radyoduyarlaştırıcı olarak değerlendirilmektedir.

# ADJUVANTEDAVİ SONRASI TAKİP

- Nükslerin %80'i tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde görülmektedir. Amerikan Kanser Cemiyeti, rezeksiyon sonrası ilk yılda ve daha sonra bulgular normal ise 3-5 yılda bir olacak şekilde kolonoskopi veya çit kontrastlı baryum enema ile tüm kolonun incelenmesini önermektedir. İlk ameliyat sırasında, senkron kanserler dışlanmalı ve polip tarzındaki metakron maligniteler erkenden saptanıp çıkarılmalıdır.



# İLERİ EVRE HASTALIK İÇİN TEDAVİ

## ■ 5- Flouourasil Bazlı KT

- İlerlemiş KRK'de 5-FU ve LV ile yapılan tek kollu faz II çalışmalar %0 ile %70 arasında değişen yanıt oranları bildirirken, daha geniş çalışmalarda, ortanca 8-12 aylık sağ kalımla birlikte %15-20'lik objektif yanıt oranları bildirilmektedir.

# Sürekli İnfüzyon 5-FU

- Sürekli infüzyon 5-FU'in etkinliği bolus 5-FU ve LV ile eşdeğer veya çok az daha iyidir ve uzun süreli intravenöz aparatın verdiği rahatsızlığa karşın genellikle iyi tolere edilmektedir. Günlük 300 mg/m<sup>2</sup> dozda 5-FU, bir ambulator infüzyon pompasıyla sürekli olarak verilmektedir. Toksisiteler mukozitten ibarettir ve miyelotoksisite nadirdir. Palmar-plantar eritrodizestezi (el-ayak sendromu) yaygındır ve 50-150 mg/m<sup>2</sup>/gün dozda pridoksine yanıt verebilir. Sürekli infüzyon 5-FU, daha önce bir bolus 5-FU rejimiyle progrese olmuş hastalarda hafif derecede bir aktivite gösterebilir.



# Oksaliplatin

- Oksaliplatin, FOLFOX4'ü yalnız oksaplatin ve infüzyonal veya bolus 5-FU ve LV ile karşılaştıran bir çalışma baz alınarak metastazlı hastalarda ikinci seri tedavi için ruhsatlandırılmıştır. Bu çalışmada, FOLFOX4, yanıt oranları, progresyona kadar geçen süre ve tümöre bağlı yakınmalarda diğer kollara göre anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır.

# Oksaliplatin

- Kuzey Merkez Kanser Tedavi Grubu (N9741), birinci basamakta FOLFOX4, IFL ve IROX'u (Oksaliplatin ve irinotekan kombinasyonu) karşılaştıran bir çalışma yürütmüştür.
- Yanıt oranı, progresyona kadar geçen süre ve OS, FOLFOX4 kolunda IFL koluna kıyasla anlamlı bir şekilde daha üstün çıkmıştır.



# Oksaliplatin

- FOLFOX4, IFL ile kıyaslandığında açık bir şekilde üstün gibi görünse de, infüzyonal 5FU ve irinotekanın birlikte kullanımı, FOLFOX'a benzer sonuçlar sağlayabilir. Tournigand ve ark, FOLFOX1'yi takiben FOLFOX ile eşdeğer 21.5 aylık bir medyan sağkalım ve ters sıralı tedaviyle 20.6 aylık bir medyan sağ kalım bildirmiştir (p=0.99).



# İrinotekan/CPT-11

- İrinotekan, ileri evre KRK hastalarında ve 5FU'e dirençli olarak kabul edilen hastalarda aktivitesi olan bir topoizomerez I inhibitörüdür. 5FU sonrası ikinci seri tedavi olarak kullanılan irinotekan için destek tedavi ya da sürekli infüzyon 5FU rejimlere kıyasla anlamlı sağkalım avantajı gösterilmiştir. 5FU ile birlikte veya tek başına olmak üzere çeşitli şemalar kullanılmıştır.



# Kapesitabin

- Oral floroprimidin ön ilacı olan kapesitabin, 5FU'ya dönüşümü sırasında üç tane enzimatik basamaktan geçmektedir. Son enzimatik basamak, normal dokulara kıyasla tümörlerde daha fazla üretilen timidilat fosforilaz tarafından katalize edilmektedir. Sonuç olarak timidilat fosforilazın tümör dokusunda daha aktif olmasından dolayı tümörlerde daha yüksek bir 5FU konsantrasyonu elde edilmektedir.

# Bevasizumab

- Bevasizumab (BV), insan IgG1 ile %97'lik bir amino asit dizi benzerliđi olan, rekombinant, hümanize, anti-vasküler endotelyal büyüme faktör (anti-VEGF) monoklonal antikordur. BV, VEGF kaynaklı anjiyogenezi VEGF'e olan son derece yüksek afiniteyle bloke etmektedir.
- BV, IFL ile kombine edildiğinde, yine daha yüksek bir yanıt oranı (%45'e %35,  $p < 0.0029$ ) ve daha uzun bir medyan sağ kalım (20.3 aya 15.6 ay) görölmektedir. İkinci seri tedavi olarak BV ile FOLFOX kombinasyonunu değerlendiren geniş çaplı bir faz II çalışma halen beklemektedir.



# Setuksimab

- Setuksimab, epidermal büyüme faktör reseptörüne (EGRF) ve heterodimerlerine ligand bağlanmasını önleyen kimerize bir IgG antikordur. Setuksimab, EGFR için doğal ligandlardan daha yüksek bir afinite ve yaklaşık 1-log daha büyük bir bağlanma sergilemektedir. Setuksimab ilk hafta için 400 mg/m<sup>2</sup> ve daha sonra 200 mg/m<sup>2</sup> dozda uygulanmaktadır.



# Setuksimab

- İrinotekana refrakter hastaların, irinotekan ve setuksimab kombinasyonu veya tek başına setuksimabla tedavi edildiği bir çalışmada, yanıt oranında (%22,9'a %10.8,  $p=0.0074$ ) ve progresyona kadar geçen sürede 84.1 aya 1.5 ay,  $p<0.0001$ ) bir düzelme bildirilmiştir.



# METASTATİK KOLOREKTAL KANSER İÇİN KT REJİMLERİ

## ■ Birinci Seri:

- Oksaliplatin-bazlı: FOLFOX4 veya 6 ya da CAPOX
- İrinotekan-bazlı FOLFIRI
- İntravenöz 5FU rejimiyle birlikte BV:5FU ve LV, IFL, FOLFORI ya da FOLFOX



# METASTATİK KOLOREKTAL KANSER İÇİN KT REJİMLERİ

## ■ Diğer Rejimler:

- Yalnız kapesitabin
- Yalnız irinotekan (350 mg/m<sup>2</sup>) ya da IFL
- XELOX (oksaliplatin ve kapesitabin)
- XELIRI (irinotekan ve kapesitabin)
- Sürekli infüzyon 5FU (tek başına)



# METASTATİK KOLOREKTAL KANSER İÇİN KT REJİMLERİ

## ■ İkinci Seri:

- Herhangi bir ilk seri veya alternatif tedaviye çapraz direnci olmayan bir rejim (FOLFOX sonrası FOLFORI, gibi)
- Tek başına veya irinotekanla kombinasyonda setuksimab.

# TARTIŞMALI KONULAR

- **Karsinoembriyojenik Antijen:**
- CEA, hücre zarına yerleşmiş bir asit glikoproteindir ve bu özelliği kana ve çevre vücut sıvılarına salınımını kolaylaştırmaktadır. CEA, sigara ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi non-neoplastik durumlarda ve meme, akciğer yada pankreas kanserlerinde yükselmektedir.
- Kolon kanserinin (özellikle kötü diferansiye tümörler) yaklaşık 530'u CEA yüksekliği sergilememektedir. Yükselme, tipik olarak  $>5$  ng/ml olarak tanımlanmaktadır ve yüksek yineleme oranı ve düşük sağkalımla ilişkilidir.  $>25$  ng/ml konsantrasyon, yüksek olasılıkla metastatik hastalığı işaret etmektedir.



# TARTIŞMALI KONULAR

## ■ **Karsinoembriyojenik Antijen:**

- Preoperatif olarak CEA ölçümleriyle değerlendirilen hastalarda, %43'lük bir sensitivite ve %90'lık bir spesifisite bildirilmiştir.
- İnatçı postoperatif CEA yüksekliği, rezidüel tümör veya erken metastazı işaret edebilir. CEA'nın tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere tek başına rutin kullanımı önerilmemektedir.



# TARTIŞMALI KONULAR

## ■ İzole Hepatik Metastaz:

- Karaciğer en yaygın metastaz bölgesidir ve bunların üçte biri yalnızca karaciğeri tutmaktadır. Kolon kanserinden ölen hastaların yaklaşık üçte birinde karaciğer tutulmuştur. Karaciğer metastazlarının yaklaşık %25'i rezektabl ve belirli hasta alt grupları, rezeksiyon sonrası %30-40'lık bir 5 yıllık sağkalım ile %3-5'lik bir operatif morbidite ve mortalitesi göstermektedirler. İntraoperatif Ultrason ilk tanı için en duyarlı testir ve bunu BT tarama veya MR görüntüleme takip etmektedir.



# TARTIŞMALI KONULAR

- **İzole Hepatik Metastaz:**
- Başlangıç unrezektabl olan bir hastalığı potansiyel olarak kürabl hastalığa dönüştürebilmenin mümkünatı, Bismuth ve meslektaşları (28) tarafından araştırılmıştır.