

# GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİ - 2

## **Editörler**

Hüseyin MERTSOYLU

Ali Murat SEDEF

Hüseyin Özgür AYTAÇ

Ozan Cem GÜLER

© Copyright 2019

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

**ISBN**

978-605-258-554-2

**Sayfa ve Kapak Tasarımı**

Akademisyen Dizgi Ünitesi

**Kitap Adı**

Gastrointestinal Sistem Tümörleri-2

**Yayıncı Sertifika No**

25465

**Editörler**

Hüseyin MERTSOYLU

Ali Murat SEDEF

Hüseyin Özgür AYTAÇ

Ozan Cem GÜLER

**Baskı ve Cilt**

Göktuğ Ofset

**Bisac Code**

MED062000

**DOI**

10.37609/akya.1212

**Yayın Koordinatörü**

Yasin Dilmen

## UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

*Akademisyen Kitabevi*, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özel-leştirilmelerden sorumlu değildir.

## GENEL DAĞITIM

**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

**www.akademisyen.com**

# İÇİNDEKİLER

## PANKREAS KANSERİ

- 1 Pankreas Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyopatogenez ..... 1  
*Onur Yazdan BALÇIK*
- 2 Pankreas Kanserinde Klinik Prezantasyon ve Evreleme ..... 13  
*Erhan Önalın*
- 3 Erken Evre Pankreas Kanserinde Cerrahi Tedavi Yaklaşımları.....21  
*Ahmet Sencer ERGİN*
- 4 Erken Evre Hastalıkta Adjuvan Sistemik Tedavi.....29  
*Rukiye ARIKAN*
- 5 Erken Evre Pankreas Kanseri Tedavisinde Adjuvan Radyoterapi ..... 35  
*Dicle ASLAN*
- 6 Lokal İleri Hastalıkta Neoadjuvan Sistemik Tedavi Yaklaşımları .....45  
*Özlem Nuray Sever*
- 7 Lokal İleri Evre Pankreas Kanserinde Neoadjuvan  
Radyoterapinin Yeri .....53  
*Melek AKÇAY*
- 8 Pankreas Kanserinde Stereotaktik Radyocerrahi..... 71  
*Mete GÜNDOĞ*
- 9 Lokal İleri Evre Pankreas Kanserinde Neoadjuvan Tedavi  
Sonrası Cerrahi Yaklaşımlar ..... 79  
*Ender ANILIR*
- 10 Metastatik Pankreas Kanserinde Sistemik Tedavi ..... 91  
*Dr. Esra ZEYNELGİL*
- 11 Pankreas Kanserinde İmmünoterapi'nin Yeri ..... 99  
*Oktay BOZKURT*

## SAFRA YOLU TÜMÖRLERİ

- 12 Safra Yolları Tümörleri Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez ..... 115  
*Dr. Şükrü ÖZAYDIN*
- 13 Evreleme ve Prognostik Faktörler ..... 121  
*Dr. Cengiz KARAÇİN*

14	Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi .....	131
	<i>Saliha KARAGÖZ EREN</i>	
15	Erken Evre Hastalıkta Adjuvan Kemoterapi Yaklaşımları .....	143
	<i>İsmail BEYPINAR</i>	
16	Safra Yolu Tümörlerinde Adjuvan Radyoterapi .....	147
	<i>Ömer YAZICI</i>	
17	Lokal İleri Hastalıkta Küratif Kemoradyoterapi.....	155
	<i>Dilek ÜNAL</i>	
18	Metastatik Safra Yolu Tümörlerinde Sistemik Kemoterapi.....	161
	<i>Ayşegül İLHAN</i>	
19	Metastatik Safra Yolları Kanselerinde Hedefli Tedaviler ve İmmünoterapi.....	167
	<i>Erdinç NAYIR</i>	

## **KOLON KANSERİ**

20	Kolon Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyopatogenez.....	175
	<i>Ebru ATASEVER AKKAŞ</i>	
21	Kolorektal Polipler ve Kolon Kanseri Taraması.....	193
	<i>Mukaddes TOZLU</i>	
22	Mikrobiyom ve Kolorektal Kanser.....	209
	<i>Atıl BIŞGİN</i> <i>Abdullah HANTA</i>	
23	Kolon Kanserinde Güncel Evreleme .....	215
	<i>Bilgin DEMİR</i>	
24	Kolorektal Kanserin Moleküler Biyolojisi ve Genetiği.....	225
	<i>İlknur YURTSEVER</i>	
25	Hereditör Kolon Kanseri.....	239
	<i>Özlem ÖZDEMİR</i> <i>Ahmet ALACACIOĞLU</i>	
26	Kolorektal Kanserde Prognostik ve Prediktif Faktörler .....	257
	<i>Ahmet SEZER</i>	
27	Erken Evre Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi .....	267
	<i>Kadir YILDIRIM</i>	

28	Evre II Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi .....	275
	<i>Hüseyin MERTSOYLU</i> <i>Ali Ayberk BEŞEN</i>	
29	Evre III Kolon Kanserinde Adjuvan Sistemik Tedaviler.....	281
	<i>Nilgün YILDIRIM</i>	
30	Geriatrik Populasyonda Opere Edilmiş Kolon Kanserinde Adjuvan Tedavi Seçenekleri .....	295
	<i>Ferit ASLAN</i>	
31	Potansiyel Rezektable Oligometastatik Kolon Kanserine Yaklaşım .....	299
	<i>Yasin SEZGİN</i>	
32	Oligometastatik Hastalıkta Cerrahi Yaklaşım.....	313
	<i>Mehmet Esat DUYMUŞ</i>	
33	Metastatik Kolon Kanserinde Lokorejyonel Radyolojik Tedavi Yaklaşımları .....	333
	<i>Seray Gizem GÜR</i>	
34	Metastatik Kolon Kanserinde Sistemik Kemoterapi Seçenekleri.....	341
	<i>Senar EBİNÇ</i> <i>Zuhat URAKÇI</i>	
35	Metastatik Kolon Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler .....	351
	<i>Ertuğrul BAYRAM</i>	
36	Kolorektal Kanser Tedavisinde İmmunoterapi.....	367
	<i>Mehmet Naci ALDEMİR</i> <i>Aydın AYTEKİN</i>	
37	Obstrüktif Kolorektal Kanserlerde Endoskopik Stent Uygulamaları .....	377
	<i>Buğra Tolga KONDUK</i>	
38	Kolorektal Nöroendokrin Tümörlere Yaklaşım .....	387
	<i>Ömercan TOPALOĞLU</i>	
39	Metastatik Kolorektal Kanserlerde Stereotaktik Beden Radyoterapisi.....	399
	<i>Menekşe TURNA</i>	
40	Kolorektal Kanserli Olgularda Stomannın Psikososyal Etkileri .....	405
	<i>Pınar ERASLAN</i>	

## REKTUM KANSERİ

41	Rektum Kanseri; Epidemiyoloji, Etyopatogenez, Klinik Presentasyon .....	411
	<i>Özgen Ahmet YILDIRIM</i>	

42	Rektum Kanserinde Radyolojik Evreleme .....	417
	<i>Meltem ÖZDEMİR</i>	
43	Erken Evre Hastalıkta Cerrahi Tedavi .....	427
	<i>Yusuf SEVİM</i>	
44	Rektum Kanserinde Erken Evre Hastalıkta Adjuvan Sistemik Tedaviler .....	435
	<i>Tülay KUŞ</i>	
45	Erken Evre Rektum Kanserinde Adjuvan Radyoterapi .....	443
	<i>Eda Bengi YILMAZ</i> <i>Hasan Suat ARSLANTAŞ</i>	
46	Rektum Kanserinde Neoadjuvan Sistemik Tedavi .....	449
	<i>Tuğba BAŞOĞLU</i>	
47	Lokal İleri Evre Hastalıkta Neoadjuvan Radyoterapi'nin Yeri.....	461
	<i>Uzm. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ</i>	
48	Lokal İleri Evre Rektum Kanserlerinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Cerrahi Yaklaşım.....	467
	<i>Mehmet BAYKAN</i>	
49	Metastatik Rektum Kanserinde Sistemik Tedavi.....	473
	<i>Nurhan ÖNAL KALKAN</i>	

## ANAL KANAL KANSERİ

50	Anal Kanserde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	491
	<i>Ahmet Taner Sümbül</i>	
51	Anal Kanal Kanseri Güncel Evrelemesi.....	495
	<i>Umut ÇAKIROĞLU</i> <i>Nurhan ÖNAL KALKAN</i>	
52	Anal Kanselerde Radyolojik Evreleme .....	503
	<i>Rasime Pelin KAVAK</i>	
53	Anal Kanal Kanserlerinde Sistemik Tedavi.....	513
	<i>Dr. Sinan KOCA</i>	
54	Anal Kanal Kanserlerinde Radyoterapi .....	519
	<i>Hatice ÖNDER</i>	
55	Anal Kanal Kanserlerinde Cerrahi Yaklaşımlar.....	525
	<i>Azmi LALE</i>	

# Bölüm 1

# PANKREAS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOPATOGENEZ

Onur Yazdan BALÇIK<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Cerrahi rezeksiyon ekzokrin pankreas kanseri için potansiyel olarak tedavi edici tek tedavi yöntemidir, ancak hastalığın geç sunumundan dolayı hastaların sadece yüzde 15 ila 20'si pankreatektomi için adaydır. Ayrıca, pankreas kanseri prognozu potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalığı olanlarda bile kötüdür. Pankreatokoduodenektomiye takip eden beş yıllık sağkalım, lenf nodu negatif tümörler için sadece yaklaşık yüzde 25 ila 30 ve lenf nodu pozitif tümörler için yüzde 10'dur.

Burada, ekzokrin pankreas karsinomu için nonfamiliar risk faktörleri gözden geçirilecektir. Ailede hastalık öyküsü olan yüksek riskli bireylerde ailevi risk faktörleri, patoloji, moleküler patogenezdende bahsedilecektir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 56.770 hastaya ekzokrin pankreas kanseri teşhisi konuyor (1). Pankreas kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erkek hem de kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Bu tümörlerin çoğunluğu (% 85) duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veritabanından alınan verilere göre, dünya çapında pankreas kanseri, her 2 cinste de erkeklerde (yılda 226.910 ölüm) ve kadınlarda (yılda 205.332 ölüm) sekizinci önde gelen kanser nedenidir. Genel olarak, pankreas kanseri dünyanın batı / sanayileşmiş bölgelerinde yaşayan daha fazla kişiyi etkiler; en yüksek insidans Yeni Zelanda'daki Maorisler, Yerli Hawaii'liler ve siyah Amerikan nüfusu arasında bildirilirken, Hindistan ve Nijerya'da yaşayan insanlar en düşük bildirilen insidansa sahiptir(2-3).

Hastalık 45 yaşından önce nadir görülür, ancak insidansı daha sonra keskin bir şekilde artar.İnsidans ve ölüm oranları cinsiyete ve ırka göre değişir (4).Görülme

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Yandal Asistanı, yazdanbalcik@hotmail.com

BRCA2'ye benzer PALB2, Fanconi anemi yolunun bir üyesi olduğundan, PALB2'nin genetik olarak inaktive edilmiş olduğu pankreas kanserleri, BRCA2 mutant kanserlerinde gözlenen aynı spesifik terapötik duyarlılıklardan bazılarında sahip olabilir (66).

### **STK11**

19p kromozomundaki STK11 geni, hücre polaritesini düzenleyen ve bir tümör baskılayıcı gen olarak işlev gören bir serin/treonin kinazı kodlar (67). Peutz-Jeghers sendromlu hastalar hayat boyu % 36 riskle, pankreas kanseri gelişme riskini önemli ölçüde arttırdılar (68).

### **ATM**

Ataksi-telanjektazi hastaları yaşam boyu% 25 oranında kanser gelişim riskine sahiptir. ATM genindeki germline mutasyonları ailesel pankreas kanserli ailelerin % 3'ünde gözlenirken duktal adenokarsinomlarda ise somatik ATM mutasyonları bildirilmiştir (69).

### **Lynch Sendromu**

Lynch sendromlu hastalar, çeşitli DNA uyumsuzluğu onarım genlerinde germline mutasyonlar ve pankreas kanseri de dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal kanser riskini artırmışlardır (70).

**Sonuç** asdasda Pankreas kanseri patogenezinde birçok sorumlu onkogen ve tümör supresör gen vardır. Bunların etyopatogeneizde rol alabileceği düşünülmelidir ve bunlar için yapılacak moleküler testler ileride dahada önem kazanacaktır.

### **Anahtar Kelimeler: Moleküler, onkogen, tümör süpresör gen**

### **Kaynaklar**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
2. Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int J Pancreatol* 1989; 5:327.
3. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)* 2008; 10:58.
4. Zhang J, Dhakal I, Ning B, Kesteloot H. Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969-2002: a comparison with the US population. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:18.
5. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2000.
6. Klein AP, Hruban RH, Brune KA, et al. Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7:266.
7. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol* 2013; 107:1.
8. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3382.
9. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015; 148:556.



10. Peters MLB, Brand,R, Borazanci EH, et al. Germline Genetic Testing in Unselected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Patients (abstract). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 1501). Abstract available online at <http://meetinglibrary.asco.org/record/152585/abstract> (Accessed on August 25, 2017).
11. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:424.
12. Annese V, Minervini M, Gabbrielli A, et al. ABO blood groups and cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990; 6:81.
13. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:502.
14. Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010; 70:1015.
15. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet* 2009; 41:986.
16. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433.
17. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23:2964.
18. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19:758.
19. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2453.
20. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, et al. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause Paraneoplastic  $\beta$ -cell Dysfunction. *Clin Cancer Res* 2015; 21:1722.
21. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283:2552.
22. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294:2872.
23. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, et al. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:95.
24. Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:56.
25. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology* 2017; 153:1284.
26. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012; 44:8.
27. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84:565.
28. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012; 44:8.
29. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84:565.
30. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:197.
31. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, et al. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:297.
32. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2255.

33. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
34. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003; 157:1115.
35. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:518.
36. Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2013; 132:617.
37. Burney PG, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:895.
38. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010; 21:1213.
39. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23:374.
40. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:311.
41. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:22.
42. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, et al. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54:3568.
43. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4557.
44. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* 2017; 123:1202.
45. Huang J, Magnusson M, Törner A, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br J Cancer* 2013; 109:2917.
46. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321:1801.
47. Hruban RH, Yeo CJ, and Kern SE. Pancreatic Cancer. In: *The Genetic Basis of Human Cancer*, Vogelstein B, Kinzler KW (Eds), McGraw-Hill, New York 1998. p.659.
48. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med* 2015; 17:569.
49. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6:166.
50. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993; 143:545.
51. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531:47.
52. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321:1801.
53. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: andrew\_aguirre@dfci.harvard.edu, Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32:185.
54. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 1994; 54:3025.

55. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271:350.
56. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, et al. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas : a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol* 2000; 156:37.
57. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1806.
58. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15:4674.
59. Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+. *Am J Pathol* 1998; 152:1501.
60. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA* 2018; 319:2401.
61. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011; 16:1397.
62. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33:244.
63. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell* 2006; 22:719.
64. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009; 324:217.
65. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010; 78:490.
66. Villarroel MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2011; 10:3.
67. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18:38.
68. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447.
69. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015; 148:556.
70. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302:1790

## Bölüm 2

# PANKREAS KANSERİNDE KLİNİK PREZENTASYON VE EVRELEME

Erhan Önalın

### GİRİŞ

Pankreas retroperitoneal yerleşimli, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları olan önemli bir organdır. Erişkinde 14-20 cm uzunluğunda ve yaklaşık 100 gr ağırlığında olan pankreas majör tükrük bezlerine benzer lobülasyona sahip açık ten-sarı renkli bir organdır. Pankreas; baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç anatomik bölgeden oluşur[1]. Pankreasın tümörleri 2 gruba ayrılır. 1) Non-endokrin pankreas tümörleri 2) Endokrin pankreas tümörleri. Non-endokrin pankreas tümörleri benign ve malign olarak 2 gruba ayrılır. Pankreasın benign non-endokrin tümörleri: adenoma, kistadenoma, lipoma, fibroma, hemanjioma, lenfanjioma, nöroma olarak adlandırılır. Pankreasın malign tümörleri, 1) Duktal adenokarsinoma 2) Kistadenokarsinoma ve 3) Diğer (sarkomalar, metastatik v.s) malign tümörler olmak üzere farklı histolojik yapıdadırlar. Pankreas tümörlerinin %90'ından fazlası duktal epitel orijinli olmakla birlikte pankreas kanseri terimi genellikle pankreas duktal adenokarsinomlar(PDAK) için kullanılır.

PDAK'unun %60-70'i pankreas başında, kalanı ise gövde (%5-15) veya kuyruktan (%10-15) gelişir. Tümörlerin çoğu soliterdir. Ancak nadiren multifokal olarak da görülebilir[2,3].

### EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

PDAK kadınlarda erkeklerden %50 daha fazla görülür. Hastaların çoğu 60-80 yaş aralığındadır ve 40 yaşından önce nadirdir [2]. Dünyada kanser ölümleri içerisinde 4. sırada yer alır [4]. Her yıl 100.000 kişide 8 yeni pankreas kanseri olgusu saptanır [5]. Pankreas kanserlerinin çoğunu duktal adenokarsinomalar oluşturur.

**Tablo 2. Pankreas Kanserinde TNM ve Operabilite (Rezektabilite) [26].**

Evre	TNM	TNM Operabilite
0	TisN0M0	Pankreas sınırlı, rezektabl
1A	T1N0M0	Pankreas sınırlı, rezektabl
1B	T2N0M0	Pankreas sınırlı, rezektabl
2A	T3N0M0	Lokal invaziv, rezektabl
2B	T1, T2 veya T3, N1M0	Lokal invaziv, rezektabl
3	T4, N0 veya N1, M0	Lokal ilerlemiş, anrezektabl
4	T1, T2, T3 veya T4, N0 veya N1,M1	Uzak metastaz

Sekizinci baskıdaki prognostik evre gruplamalarına göre rezeke edilen pankreatik kanserli hastalarda sağkalım eğrileri, bir Surveillance, Epidemiology ve End Results (SEER) veritabanı analizinden elde edilmiş olup, 8960 hastanın verileri analiz edilmiştir; bu analize göre Evre IA, IB, IIA, IIB ve III hastaları için medyan sağkalım süreleri sırasıyla 38, 24, 18, 17 ve 14 ay olarak saptanmıştır [27].

## Sonuç

Pankreas kanseri erken tanının güçlüğü ve yüksek mortalite oranıyla halen hekimlerin çoğu zaman çaresiz kaldıkları malign hastalıklardan birisidir. Etyolojide herediter risk faktörlerinin oranının %10 olduğu bilinmekle birlikte ekstrem risk faktörleri büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Sigara bilinen en güçlü risk faktörü olup, kronik alkol kullanımı, yetersiz sebze ve meyve tüketimi, kronik pankreatit öyküsü ve tip 2 diyabetes mellitus bilinen diğer risk faktörleridir. En sık görülen semptomlar ağrı, sarılık ve kilo kaybı olup pankreasın tutulum yerine göre semptomlar değişiklik gösterebilmektedir. Tüm pankreatik kanserler (ekzokrin ve nöroendokrin) için tercih edilen evreleme sistemi, Amerikan Kanser Kombinasyon Komitesi (AJCC) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tümör, lenf düğümü, metastaz (TNM) sistemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanseri, klinik prezentasyon, evreleme

## KAYNAKÇA

1. Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the pancreas: a practical approach. London Springer, 2013.
2. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, Iacobuzio-Donahue C, Kato Y, Kern SE, Klimstra DS, Klöpper G, Maitra A, Offerhaus GJA, Pitman MB. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND eds. WHO classification of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010: 279-291.
3. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2007.

4. Yadav D, Lowenfels A. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1252-1261.
5. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowens AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 6: 699-708.
6. Alıcı S, İzmirli M, Doğan E. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2006; 21: 87-97.
7. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langensbeck's Archives of Surgery*. 2008; 393: 535-545.
8. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Stepłowski E, Bueno-de-Mesquita HB ve ark. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Archives of Internal Medicine*. 2010; 170: 791-802.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 442-446.
10. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:189.
11. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:82.
12. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56:397.
13. Bakkevd KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Norwegian Pancreatic Cancer Trial. Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317.
14. Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 1996; 78:986.
15. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203:77.
16. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21:329.
17. Manabe T, Miyashita T, Ohshio G, et al. Small carcinoma of the pancreas. Clinical and pathologic evaluation of 17 patients. *Cancer* 1988; 62:135.
18. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:510.
19. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129:504.
20. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42:198.
21. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5:655.
22. Chen L, Li Y, Gebre W, Lin JH. Myocardial and cerebral infarction due to nonbacterial thrombotic endocarditis as an initial presentation of pancreatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1307.
23. Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RC. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of the pancreas. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:67.
24. Galvañ VG. Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med* 1998; 128:410.
25. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey J-N.. Exocrine pancreas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.337.

26. Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R. H. & Goggins, M. Pancreatic cancer. *The Lancet* **378**, 607-620 (2011).
27. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:2023.

## Bölüm 3

# ERKEN EVRE PANKREAS KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ahmet Sencer ERGİN<sup>1</sup>

En sık karşımıza çıkan Periapüller bölge tümörü pankreatik duktal adenokarsinomdur. Bunu takiben distal kolanjiokarsinoma, duodenal adenokarsinom ve ampula vateri tümörü gelmektedir. Daha nadir olarak ise PNETs, IPMN, stromal tümörler, sarkomlar ve metastazlar görülebilmektedir.

Pankreas adenokarsinomu kansere bağlı ölümlerde dünya genelinde 4. sırada yer almakta ve 5 yıllık sağkalımı ortalama %7 civarındadır.[1]

Duktal adenokarsinom pankreas non-endokrin kanserlerinin %75 kadarını oluşturmaktadır. Daha az görülen tiplerden biri ise “adenoskuamöz karsinom” alt tipidir. Glanduler ve skuamöz farklılaşma göstermektedir. Tipik duktal adenokarsinoma göre daha agresif davranışlı tümörlerdir. Nadir görülen bir diğer alt tip ise “asiner hücreli karsinom” dur. Genellikle büyük boyutlu lezyonlar oluştururlar ve 10 cm üzerinde kitleler olarak karşımıza çıkarlar. Tipik duktal adenokarsinomdan daha iyi prognozlu tümörlerdir. Diğer alt tipleri ise Müsinöz nonkistik karsinom (kolloid karsinom) ve medullar karsinomdur.

Pankreas kanserinin risk faktörleri incelendiğinde ise ileri yaş, diyabetes mellitus, obezite, afroamerikan ırk, kronik pankreatit, tütün ürünleri kullanımı ve genetik yatkınlık ön planda karşımıza çıkmaktadır. [2]

2 veya daha fazla birinci derece akrabasında pankreas kanseri öyküsü bulunan kişilerde pankreas kanseri riski son derece yüksektir.

Pankreas kanseri riskinin artmış olduğu belli genetik sendromlar tanımlanmıştır. Bunların başlıcaları, Familial adenomatöz polipozis sendromu, herediter non-polipozis koli sendromu, ataksitenjektazi, familial atipik multiple molmanom sendromu ve herediter pankreatittir.

<sup>1</sup> Op. Dr. , Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir EAH, sencergin@hotmail.com



linde adrenal bez ve gerota spesmene dahil edilebilir. Vakaların sadece %40'ında splenektomi dışında en-blok organ rezeksiyonu ihtiyacı olmaktadır. [11], [12]

Pankreas boynunda ki tümörlerin yönetimi oldukça zor olabilmektedir. Tümör süperior rmezenterik damarlar ve portal venin anteriorunda yerleşimli olduğu için genişletilmiş pankreatikoduodenektomi veya genişletilmiş distal pankreatektomi ihtiyacı olabilmektedir. Hatta R0 rezeksiyon için total pankreatektomi yapılması gereken vakalar olabilmektedir. Bu nedenle cerrah preoperatif dönemde damar invazyonu başta olmak üzere bu durumları öngörmeli ve gerekli hazırlıkları planlamalıdır. [10]

### **Kaynaklar**

1. William E. Fisher, Dana K. Andersen, John A. Windsor, Vikas Dudeja and F. Charles Brunicaardi, 2019, Pancreas, Schwartz's Principles of Surgery, (pp:1429-1516).
2. K. E. Poruk, M. A. Firpo, D. G. Adler, and S. J. Mulvihill, "Screening for pancreatic cancer: why, how, and who?," *Ann. Surg.*, 2013.
3. R. H. Hruban et al., "An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms," in *American Journal of Surgical Pathology*, 2004.
4. N. Wierup, H. Svensson, H. Mulder, and F. Sundler, "The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas," *Regul. Pept.*, 2002.
5. M. A. Choti, E. Dixon, and D. Tyler, "Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement by Callery et al.," *Ann. Surg. Oncol.*, 2009.
6. Jarnagin, William R., ed. *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2016.
7. Y. S. Chun, T. M. Pawlik, and J.-N. Vauthey, "8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers," *Ann. Surg. Oncol.*, 2018.
8. G. R. Varadhachary et al., "Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy," *Annals of Surgical Oncology*. 2006.
9. M. H. G. Katz et al., "Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) followed by chemoradiation (CRT) for borderline resectable (BLR) pancreatic cancer (PDAC): Initial results from Alliance Trial A021101.," *J. Clin. Oncol.*, 2019.
10. M. A. Tempero et al., "Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019," *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2019.
11. J. D. Christein, M. L. Kendrick, C. W. Iqbal, D. M. Nagorney, and M. B. Farnell, "Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas," *J. Gastrointest. Surg.*, 2005.
12. M. Shoup, K. C. Conlon, D. Klimstra, and M. F. Brennan, "Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?," in *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2003.

## Bölüm 4

# ERKEN EVRE HASTALIKTA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

Rukiye ARIKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pankreas kanseri dünyada kanser ilişkili ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Dünya genelinde kanser sıklığında 11. sırada iken kanser ilişkili ölümlerde her iki cinsiyette 4. sırada yer alır [1]. 5 yıllık genel sağkalım oranı (<%5) oldukça düşüktür [1] ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Pankreas kanseri için tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak sadece cerrahi uygulandığında, mikroskopik olarak tam rezeksiyon yapılan hastalarda bile lokal ve sistemik nüks oranları %80'e ulaşmaktadır [2]. Bu durum adjuvan sistemik tedavi uygulamalarını gündeme getirmiştir. Nüks olasılığının ve mortalitenin bu denli yüksek olduğu pankreas kanserinde, cerrahi için hasta seçimi doğru yapılmalı ve adjuvan tedavi stratejileri dikkatle belirlenmelidir.

Bu bölümde, erken evre pankreas adenokanserinde adjuvan sistemik tedavi uygulamaları literatür eşliğinde ele alınacaktır.

### BAŞLANGIÇ EVRELEMESİ VE CERRAHİ

Tanı anında tüm hastalara abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), endoskopik ultrasonografi (EUS) yöntemlerinden en az biri uygulanmalı, tümörün anatomik yerleşimi, çevre damarlar ile ilişkisi ve bu bilgiler ışığında rezektabilitesi, uzak organ metastazları değerlendirilmelidir. Başlangıçta evreleme rezektabiliteye göre belirlenir. Hastalar; rezektabl, lokal ileri ve metastatik hastalık olarak üç grupta değerlendirilebilir [3]. Pankreas kanserinin geç bulgu veren bir hastalık olması nedeni ile hastalar çoğunlukla

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, dr\_rukiyearikan@hotmail.com

## Sonuç

Pankreas kanserinde yüksek nüks ve mortalite oranları nedeni ile adjuvan sistemik tedavi önem arz etmektedir. Cerrahi rezeksiyon yapılmış hastalara evre 1A'dan itibaren adjuvan sistemik tedavi önerilir. Cerrahi sınır pozitifliği ya da lenf nodu tutulumunun olduğu hastalarda sistemik tedaviye radyoterapi eklenmesi önerilir ancak bu konudaki çalışmalarda heterojenite mevcuttur. Bu nedenle kemoradyoterapi uygulamaları hakkında bir fikir birliğine varılamamıştır. Günümüzde geçerli rehberler adjuvan tedavide; tek başına KT, KT ardından konkomitant KRT ya da KT ardından konkomitant KRT ve sonrasında KT ile devam edilen üç stratejinin de kabul edilebilir olduğunu belirtmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** adjuvan, erken evre, kemoterapi, pankreas

## KAYNAKÇA

1. M. Ilic and I. Ilic, "Epidemiology of pancreatic cancer," *World Journal of Gastroenterology*. 2016.
2. D. K. Chang *et al.*, "Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 17, pp. 2855–2862, Jun. 2009.
3. M. Ducreux *et al.*, "Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, 2015.
4. T. M. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, "Cancer statistics, 2009. CA Cancer," *J Clin.*, p. Jan;59(4):225–49.
5. M. H. Kaiser and S. S. Ellenberg, "Pancreatic Cancer: Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection," *Arch. Surg.*, 1985.
6. J. H. Klinkenbijn *et al.*, "Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region," *Ann. Surg.*, vol. 230, no. 6, p. 776, Dec. 1999.
7. J. P. Neoptolemos *et al.*, "A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 12, pp. 1200–1210, Mar. 2004.
8. J. P. Neoptolemos *et al.*, "ESPAC-1 trial progress report: The european randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer," *Digestion*, 1997.
9. H. Oettle *et al.*, "Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer," *JAMA*, vol. 297, no. 3, p. 267, Jan. 2007.
10. J. P. Neoptolemos *et al.*, "Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: The ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2012.
11. J. P. Neoptolemos *et al.*, "ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcin," *J. Clin. Oncol.*, 2017.
12. T. Conroy *et al.*, "FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer," *N. Engl. J. Med.*, 2018.
13. K. Uesaka *et al.*, "Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)," *Lancet*, 2016.
14. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, et al. "Retrospective survival analysis" *J Clin Oncol*, 2019.

## Bölüm 5

# ERKEN EVRE PANKREAS KANSERİ TEDAVİSİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

Dicle ASLAN<sup>1</sup>

Pankreas kanseri tüm kanserler içinde onikinci sırada, kansere bağlı ölümlerde ise dördüncü sırada yer alır. Cerrahi rezeksiyon uzun dönem kontrolü için standart olan tedavi seçeneğidir. Genellikle asemptomatik uzun süreçten dolayı geç teşhis edilir. Bu sebepten; hastaların çoğu lokal ileri evre ve unrezektablıdır. Hastaların sadece % 20' si cerrahi rezeksiyona uygun ve erken evredir. Cerrahi rezeksiyona uygun diyebilmek için;

- 1- Kitle superior mezenterik ven (SMV), portal vene (PV), superior mezenterik ven (SMA), çölyak aks ve hepatik arter invaze olmamalı ve distorsiyona neden olmamalı ayrıca tümör trombusu olmamalı
- 2- Superior mezenterik ven (SMA), çölyak aks ve hepatik arter etrafındaki yağlı düzlem temiz olmalı
- 3- Uzak metastaz olmamalıdır.

Bunların da sadece % 30' unda cerrahi sınır negatif (R0) rezeksiyonla tümör tamamen çıkarılabilir.<sup>(1),(2)</sup>

Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal rekürrens oranları %50 - %85 arasındadır. Uzak rekürrens oranı ise %40-% 90 arasındadır. En çok yayılım karaciğer ve peritona olur. Bu durum adjuvan eksternal radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ve kemoradyoterapiyi (KRT) gündeme getirmiştir. Adjuvan tedavide RT kemoterapi ile birlikte önerilmesine karşın RT' nin rolü halen net değildir. Ancak rezeksiyon sonrası yüksek riskli hastalarda (pozitif marjin, pozitif lenf nodu) RT uygulanması önerilir. Neoadjuvan tedavi almamış, rekürrens olmayan ve metastatik hastalık tespit edilmeyen hastalarda RT tedavie eklenmelidir.<sup>(1),(3),(4)</sup>

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi, dicleaslan@erciyes.edu.tr

önerilmektedir. Eş zamanlı tedavide pek çok farklı rejim kullanılsada NCCN' e göre erken evre adjuvan tedavide önerilen rejim gemsitabine ve capacitabine' dir. Adjuvan KT' nin hastalısız sağkalım ve genel sağkalıma etkisi gösterilsede; RT' nin rolü halen tartışmalıdır. Bununla birlikte en iyi sonuçların cerrahi, RT ve KT tedavilerinin tamamının uygulanabildiği R0 rezeksiyonla opere edilebilen erken evre pankreas kanserli hastalarda olduğu bilinmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Erken evre pankreas kanseri, radyoterapi, kemoterapi, kemoradyoterapi, gemsitabin, capacitabine, 5-FU

### **KAYNAKÇA**

1. Gunderson, L. L.,Tepper J. E. (2016). Clinical Radiation Oncology (Fourthedition). Philadelphia: Elsevier
2. Trifiletti, D. M.,Zaorsky, N. G. (2019). Absolute Clinical Radiation Oncology Review (First edition). Switzerland: Springer
3. Halperin, E. C.,Wazer, D. E., Perez, C. A., Brady, L. W. (2013). Perez&Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology (Seventhedition). Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins
4. Lu, J. J., Brady, L.W. (2011). Decision Making in Radiation Oncology: Volume 1 (Medical Radiology) (2011th Edition). Berlin: Springer
5. NCCN clinical practiceguidelines in oncology (NCCN Guidelines) –Pancreatic Adenocarcinoma Version2.2019 (20.06.2019 tarihinde <https://www.nccn.org/professionals adresinden ulaşılmıştır>)
6. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg. 1985;120(8):899-903.
7. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg. 1999;230(6):776-82
8. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004;350(12):1200-10.
9. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA. 2013;310(14):1473-81. doi: 10.1001/jama.2013.279201.
10. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(10):1073-81. doi: 10.1001/jama.2010.1275.
11. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(9):1019-26. doi: 10.1001/jama.299.9.1019.
12. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. Ann Surg Oncol. 2010;17(4):981-90. doi: 10.1245/s10434-009-0743-7.
13. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10073):1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
14. Picozzi VJ, Abrams RA, Decker PA, et al. Multicenter phase II trial of adjuvant therapy for resected pancreatic cancer using cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon-alfa-2b-based chemoradiation: ACOSOG Trial Z05031. Ann Oncol. 2011;22(2):348-54. doi: 10.1093/annonc/mdq384.

15. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4450-6. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3446.
16. Rwigema JC, Heron DE, Parikh SD, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma with close or positive margins. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(1):70-6. doi: 10.1007/s12029-010-9203-7.

## Bölüm 6

# LOKAL İLERİ HASTALIKTA NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Özlem Nuray Sever<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAK), ABD’de hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerde dördüncü sıklıktadır, tüm evreler dahil edildiğinde 5 yıllık sağkalım oranı %8’dir (1). PDAK tüm pankreas kanserlerinin %80’ini oluşturur ve cerrahi rezeksiyon bu ölümcül malignite için tek olası tedavi seçeneğidir, ancak hastaların <%20’si rezeksiyona uygun evrede tanı alır (2). Rezeksiyon uygulanan hastalarda ortalama sağkalım (mOS) 17-27 aydır, bu hastalarda cerrahi tedaviyi takiben adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımıdır (3). Bununla birlikte, hastalık nüksü hastaların %66-92’sinde görülür. Lokal rekürrens oranları rezeksiyondan sonraki 2 yıl içinde %35-60 iken sistemik nüks oranları %80-90’a kadar çıkar (3). Başarılı cerrahi rezeksiyon uygulanabilen hastalar (mikroskopik olarak negatif sınırlar (R0) sağlananlar) ve lenf nodu negatif hastalığı olanlar; pozitif cerrahi sınırı olanlar (mikroskopik (R1) veya makroskopik (R2)) ve lenf nodu pozitif hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir (4). Bu nedenle, R0 rezeksiyon oranlarını optimize edebilen tedaviler lokal ve sistemik nüksü azaltarak potansiyel rezektabl hastalığı olan pankreas kanserli hastalarda sağkalımını uzatabilir.

PDAK’de neoadjuvan tedavinin olası faydaları aşağıdakilerdir (5):

1. Tümör hacmini azaltarak ve komşu organlara olan yakın ilişkiyi azaltarak R0 rezeksiyon oranlarını artırır.
2. Hastalığın gerilemesine yardımcı olmak (Downstage).
3. Yapılacak cerrahi işlemi kolaylaştırmak.
4. Kilo kaybı veya biliyer obstrüksiyon gibi cerrahi işlem için uygun olmayan performans durumu kötü hastaların toparlanması için zaman kazanmak.

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ozlem.sever@hotmail.com

vi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ayrıca adjuvan tedavi süresi ile ilgili net bilgiler mevcutken neoadjuvan tedavinin süresi ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur.

### **Kaynaklar**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16022.
3. Gong J, Tuli R, Shinde A, et al. Meta-analyses of treatment standards for pancreatic cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;4:315-25.
4. Abbott DE, Baker MS, Talamonti MS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a current review. *J Surg Oncol* 2010;101:315-20.
5. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7.
6. Alexander G, Raufi MD, Gulam A. Manji, et al. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer, *J Seminoncol* 2019;46:19-27.
7. D'Angelo F, Antolino L, Farcomeni A, et al. Neoadjuvant treatment in pancreatic cancer: Evidence-based medicine? A systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2017;34:85.
8. Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol* 2017;15:183.
9. Versteijne E., Vogel J.A., and Besselink M.G.: Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018;105:946-958.
10. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg* 2014;260:142-8.
11. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: A single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1802-12.
12. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015;191:7-16.
13. Katz M.H.G., Shi Q., Ahmad S.A., et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: alliance for clinical trials in oncology trial A021101. *JAMA Surg* 2016;151.
14. Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:963-69.
15. Van Tienhoven G. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018; 36.
16. Herman J.M., Chang D.T., Goodman K.A., et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121:1128-37.
17. Sherman W.H., Chu K., Chabot J., et al. Neoadjuvant gemcitabine, docetaxel, and capecitabine followed by gemcitabine and capecitabine/radiation therapy and surgery in locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121:673-80.
18. Ikeda M., Ioka T., Ito Y., et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:163-69.
19. Blazer M., Wu C., Goldberg R.M., et al. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1153-59.



20. Marthey L., Sa-Cunha A., Blanc J.F., et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol* 2015;22:295-301.
21. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
22. Hosein P.J., Macintyre J., Kawamura C., et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2012;12:199.
23. Stein S.M., James E.S., Deng Y., et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;114:737-43.
24. Suker M., Beumer B.R., Sadot E., et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801-10.
25. Mahaseth H., Brutcher E., Kauh J., et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2013;42:1311-15.
26. Sadot E., Dousset A., O'Reilly E.M., et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3512-21.
27. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2018; 36:18\_suppl.
28. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703.
29. Ielpo B., Duran H., Diaz E., et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1394-1400.
30. Wolff R.A. Adjuvant or neoadjuvant therapy in the treatment in pancreatic malignancies where are we? *Surg Clin North Am* 2018;98:95-111.
31. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:2541-56.
32. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1028-61.

## Bölüm 7

# LOKAL İLERİ EVRE PANKREAS KANSERİNDE NEOAJUVAN RADYOTERAPİNİN YERİ

Melek AKÇAY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir (1). Günümüzde cerrahi tedavi, tek küratif seçenek olmakla birlikte, hastaların yalnızca %10-20'si tanı anında operabildir. Lokalize hastalığı olan vakalara bile 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20'dir (2). Bu oran, tam rezeksiyon yapılan ve nod negatif vakalarda daha yüksektir (3). Unrezektabl lokal ileri evre hastalıkta ise medyan sağkalım 8-14 aydır. Tanı anında, %60 metastatik hastalığa sahiptir ve medyan sağkalım 4-12 aydır (4). Pankreas kanseri için küratif rezeksiyon uygulandıktan sonra bile, hastaların %80-85'i nüks eder. Pozitif cerrahi sınır ve nodal hastalık, bu nüks oranını %90'a yükseltir (5,6). Neoadjuvan tedavinin kullanılması, çeşitli nedenlerle bu rakamları iyileştirmek için alternatif bir yaklaşım sunar. Bu nedenler;

- 1- Hastaların yaklaşık üçte biri rezeksiyon sonrası adjuvan tedavide önemli bir gecikme yaşar ya da adjuvan tedavi alamaz (7,8).
- 2- Metastatik hastalıkları neoadjuvan tedavi sırasında klinik olarak belirgin hale geldiği için, hastaların %20 ile %40'ı rezeksiyon morbiditesinden korunacaktır (9,10).
- 3- Preoperatif tedavi, teorik olarak daha az toksik ve daha etkili olabilir. Cerrahi sonrası, radyasyon alanında ince barsak volümü daha fazla olup, oksijenizasyon azalmış olacaktır. Oksijenizasyonun azalmış olması, tümör yatağına ilaç iletimini de azaltacaktır (11,12).
- 4- Lokal, borderline ve unrezektabl tümörü olan hastalarda, cerrahi rezeksiyonu ve cerrahi bölgenin sterilizasyonunu ve R0 rezeksiyonu potansiyel olarak kolaylaştıracak ve cerrahi manipülasyon sırasında yayılma riskini azaltacaktır.

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, meakcay@ogu.edu.tr

## Sonuç:

Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Cerrahi tedavi, tek küratif seçenek olmakla birlikte, hastaların yalnızca %10-20'si tanı anında operabildir. Lokalize hastalığı olan vakalarda bile 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20 iken bu oran, komplet rezeksiyon yapılan ve nod negatif vakalarda daha yüksektir. Neoadjuvan KRT; lokal, borderline ve unrezektabl tümörü olan hastalarda, cerrahi rezeksiyonu ve cerrahi bölgenin sterilizasyonunu ve R0 rezeksiyonu potansiyel olarak kolaylaştıracak ve cerrahi manipülasyon sırasında yayılma riskini azaltacaktır. Lokal kontrol ve sağkalım açısından R0 rezeksiyonun önemi göz önüne alındığında lokal ileri evre pankreas kanserinde neoadjuvan KRT standart, tedavi olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanseri, neoadjuvan tedavi, radyoterapi

## KAYNAKÇA:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
2. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165(1):68–73.
3. Yeo CJ, Cameron JL, Lşllemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995;221(6):721–733.
4. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:1039–1049.
5. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993;217(2):144–148.
6. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161(1):120–125.
7. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas—616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4(6):567–579.
8. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15(3):928–937.
9. Evans DB, Pisters PW, Lee JW, et al. Preoperative chemoradiation strategies for localized adenocarcinoma of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5(3):242–250.
10. Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA, et al. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. *Oncologist* 2002;7(1):34–45.
11. White RR, Tyler DS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: the Duke experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13(4):675–684.
12. Cheng TY, Sheth K, White RR, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):66–74.
13. MH Katz, R Marsh, JM Herman, et al.: Borderline resectable pancreatic cancer: Need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol*. 20 (8):2787-2795 2013.
14. MH Katz, PW Pisters, DB Evans, et al.: Borderline resectable pancreatic cancer: The importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 206 (5):833-846 2008.
15. AB Cooper, CW Tzeng, MH Katz: Treatment of borderline resectable pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 14 (3):293-310 2013.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2019.

17. MP Callery, Chang KJ, EK Fishman, et al.: Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 16 (7):1727-1733 2009.
18. J Landry, PJ Catalano, C Staley, et al.: Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 101 (7):587-592 2010.
19. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20(8):1387–1396.
20. MH Katz, JB Fleming, P Bhosale, et al.: Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer.* 118 (23):5749-5756 2012.
21. MD Chuong, GM Springett, JM Freilich, et al.: Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 86 (3):516-522 2013.
22. AS Dholakia, A Hacker-Prietz, AT Wild, et al.: Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. *J Radiat Oncol.* 2 (4):413-425 2013.
23. JB Stokes, NJ Nolan, EB Stelow, et al.: Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 18 (3):619-627 2011.
24. JL Lee, SC Kim, JH Kim, et al.: Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 152 (5):851-862 2012.
25. EJ Kim, E Ben-Josef, JM Herman, et al.: A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 119 (15):2692-2700 2013.
26. F Motoi, K Ishida, F Fujishima, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: Results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol.* 20 (12):3794-3801 2013.
27. H Takahashi, H Ohigashi, K Gotoh, et al.: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 258 (6):1040-1050 2013.
28. Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2832–2838.
29. Tang K, Lu W, Qin W, et al. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and metaanalysis of response and resection percentages. *Pancreatology* 2016;16(1):28–37.
30. Denost Q, Laurent C, Adam JP, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB* 2013, 15, 716–723.
31. Barugola G, Partelli S, Crippa S, et al. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *The American Journal of Surgery* (2012) 203, 132–139.
32. Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiation Oncology* 2012, 7:28.
33. Kamachi H, Tsuruga Y, Orimo T, et al. R0 Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer with Low-dose Gemcitabine with Wide Irradiation Area as Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *In vivo* 32: 1183-1191 (2018).
34. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC et al (2004) Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:445–453.

35. Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR, et al. A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1166–1171.
36. Badiyan SN, Olsen JR, Lee AY, et al. Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Full-dose Gemcitabine and Intensity-modulated Radiation Therapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2016;39:1–7.
37. Combs SE, Habermehl D, Kessel K, et al. Intensity modulated radiotherapy as neoadjuvant chemoradiation for the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer Outcome analysis and comparison with a 3D-treated patient cohort. *Strahlenther Onkol* 2013 · 189:738–744.
38. Wang F, Kumar P. The role of radiotherapy in management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2:157–167.
39. Rich T, Harris J, Abrams R, et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: rTOG-98-12. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:51–56.
40. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:516–522.
41. Rajagopalan MS, Heron DE, Wegner RE, et al. Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally- advanced pancreatic cancer. *Radiation Oncology* 2013, 8:254.
42. Mellon EA, Hoffe SE, Springett MG, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncologica*, 2015; 54: 979–985.
43. Mellon EA, Strom TJ, Hoffe SE, et al. Favorable perioperative outcomes after resection of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant stereotactic radiation and chemotherapy compared with upfront pancreatectomy for resectable cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(4):547-555.
44. Polistina F, Costantin G, Casamassima F, et al. Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Multimodal Treatment Using Neoadjuvant Chemoradiotherapy (Gemcitabine Plus Stereotactic Radiosurgery) and Subsequent Surgical Exploration. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:2092–2101.
45. Chapman BC, Gleisner A, Rigg D, et al. Perioperative outcomes and survival following neoadjuvant stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2018;117:1073–1083.
46. Sadetzki S, Oberman B, Zipple D, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:480-487.
47. Gerard JP, Rostom Y, Gal J, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Rev Oncol Hematol.* 2012;81:21-28.
48. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010.
49. Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G, et al. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 194205.
50. Kim YE, Park MS, Hong HS, et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. *Radiology* 2009.
51. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, et al. Locally advanced Pancreatic adenocarcinoma: Reassessment of Response with CT after Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology: Volume 273: Number 1—October 2014.*

52. Bang S, Chung H, Park S, et al. The clinical usefulness of 18- Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:923–929.
53. Choi M, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, et al. Using 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG PET) to Monitor Clinical Outcomes in Patients Treated with Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010 June ; 33(3).
54. Mellon EA, Jin WH, Frakes JM, et al. Predictors and survival for pathologic tumor response grade in borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer treated with induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncologica*, 2017 Vol. 56, No. 3, 391–397.
55. Shikama N, Sasaki S, Nishikawa A, et al. Risk factors for local-regional recurrence following preoperative radiation therapy and surgery for head and neck cancer (stage II–IVB). *Radiology.* 2003;228:789–94.
56. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2396.
57. Esiashvili N, Landry J, Matthews RH. Carcinoma of the anus: strategies in management. *Oncologist.* 2002;7:188–99.
58. Chen KT, Devarajan K, Milestone BN, et al. Neoadjuvant Chemoradiation and Duration of Chemotherapy Before Surgical Resection for Pancreatic Cancer: Does Time Interval Between Radiotherapy and Surgery Matter? *Ann Surg Oncol* (2014) 21:662–669.
59. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, 26(21):3496-3502.
60. Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, et al. Does the use of neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increase postoperative morbidity and mortality rates? *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2015.
61. Araujo LCR, Gaujoux S, Huguet F, et al. Does pre-operative chemoradiation for initially unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity? A case-matched analysis. *HPB* 2013, 15, 574–580.
62. Denbo JW, Bruno ML, Cloyd JM, et al. Preoperative Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma Does Not Increase 90-Day Postoperative Morbidity or Mortality. *J Gastrointest Surg* (2016) 20:1975–1985.
63. Blair AB, Rosati LM, Razaee N, et al. Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: The impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy. *Surgery* . 2018 May ; 163(5): 1090–1096.

## Bölüm 8

# PANKREAS KANSERİNDE STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ

Mete GÜNDOĞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ:

Pankreatik duktal adenokarsinomlar kötü prognoza sahiptir ve 5 yıllık genel sağkalım (GSK) oranı yaklaşık 6%'dır. (1). Cerrahi, standart tedavidir ve cerrahi uygulanan hastalarda OS oranları 20 % için GSK %20-25'dir. 25%. Ancak bir çok hasta, ancak, lokal ileri hastalık veya uzak metastaz nedeniyle cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Bu hastalarda lokal ileri evre pankreas kanserinde (LAPC) kemoterapi veya kemoradyoterapi terapötik seçenektir ancak yüksek grad 3-4 toksisite ile ilişkilidir ve 5-15 aylık bir ortanca GSK' sahiptir (2). Unrezektabl pankreas kanserinde; hastalar için radyoterapinin temeli 1980'lerde kurulmuştur. Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubunun çalışmaları, sadece kemoterapiden 7 ay sonra median sağkalımı elde edilirken, kemoradyoterapi ile 10 aylık bir median sağkalım değerinin elde edildiğini ortaya koymuştur.<sup>3,4</sup> Ancak, sonraki yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise tartışmalı sonuçlar ortaya çıkmıştır.<sup>5-8</sup>

Son yıllarda, stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT), yüksek dozda radyasyonu 1 ila 6 fraksiyonda, hedef volüme yüksek konformal dozu uygularken, hızlı doz düşüşü ile çevre kritik dokuya minimum doz dağıtan bir sistem olarak geliştirilmiştir. Ayrıca SBRT ablatif doz ile tümörün radyasyon direncinin üstesinden gelmek suretiyle pankreas kanserinde potansiyel bir avantaj sağlar.<sup>9,10</sup> SBRT'nin KRT'ye kıyasla en önemli avantajı, uzun süreli sistemik tedavi kesintilerini önleyen kısa tedavi süresini sağlamasıdır. Ayrıca, odaklanmış ışınlama, tümörün hemen yanındaki kritik organları akut ve geç toksisiteden koruyabilir. Ayrıca, SBRT'yle ilişkin ortaya çıkan verilerin çoğunluğunda % 49 ile % 100 arasında değişen ve umut vaat edici yerel kontrol oranları bildirilmektedir.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Öğr. Gr. Dr., Erciyes Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, mgundog@erciyes.edu.tr

SBRT için doz kısıtlamaları özetlenmiştir.<sup>31</sup>

Sonuç olarak, pankreas kanserlerinde SBRT'nin konvansiyonel radyoterapi/kemoradyoterapiye üstünlüğü gösteren kanıta dayalı bir çalışma yoktur. Ancak, daha kısa bir tedavi süresi sunması, instriksik radyasyon direnci için bazı radyo-biyolojik doz avantajları sunması, , beklenen klinik avantajlar dikkate alındığında lokal ileri evre pankreas kanserinde ve sınırda rezektabl pankreas kanserinde SBRT etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

### **Kaynakça:**

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
2. Vincent A, Herman J, Schulick R. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-620.
3. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:751-755.
4. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1985;56:2563-2568.
5. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 2008;19:1592-1599.
6. Hammel P, Huguët F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1844-1853.
7. Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffe S, Mahipal A. A metaanalysis of randomized clinical trials of chemoradiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46: 284-290.
8. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer.* 2007;96:1183-1190.
9. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:326-332.
10. Swaminath A, Chu W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: current evidence and future directions. *Can Urol Assoc J.* 2015;9:275-280.
11. Gurka MK, Collins SP, Slack R, et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol.* 2013;8:44.
12. Koong AC, Le QT, Ho A, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:1017-1021.
13. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:678-686.
14. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol.* 2005;76:48-53.
15. Murphy JD, Christman-Skieller C, Kim J, et al. A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:1420-1426.



16. Kerry a
17. Polistina F, Costantin G, Casamassima F, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2092–2101.
18. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e615–e622.
19. Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, et al. Stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the pancreas. *J Surg Res.* 2012;174:319–325.
20. Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol.* 2013;8:148.
21. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg.* 2008;206:833–846.
22. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7:e1000267.
23. Papalezova KT, Tyler DS, Blazer DG 3rd, et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? *J Surg Oncol.* 2012;106:111–118.
24. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:516–522.
25. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200–1210.
26. Oettle H, Post S, Neuhaus P. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:267–277.
27. Regine WF, Winter KA, Abrams RA. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1019–1026.
28. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F. Most pancreatic cancer resections are r1 resections. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1651–1660.
29. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabinebased chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008;26:3496–3502.
30. Hong TS, Ryan DP, Borger DR. A phase 1/2 and biomarker study of preoperative short course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine followed by early surgery for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:830–838.
31. Robert Timmerman and Lei Xing (2009). *Image Guided and Adaptive Radiation Therapy.* Baltimore, MD, Lippicott, Williams and Wilkins.

## Bölüm 9

# LOKAL İLERİ EVRE PANKREAS KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Ender ANILIR<sup>1</sup>

### LOKAL İLERİ EVRE PANKREAS KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ

Pankreas kanseri bilindiği üzere, Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2010 yılında belirlenen kriterlere göre patolojik olarak evrenmektedir. Klasik T,N ve M klinik parametreleri, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlar için kullanılsa da “stage” cerrahi rezektabiliteyi belirleyen kriter olması açısından daha önemlidir (Tablo 1), (Edge 2010).

Stage	Primer Tümör	Bölgesel LN	Uzak Metastaz	Tanım
0	Tis	N0	M0	Karsinoma in situ, PanIN3 dahil
1A	T1	N0	M0	Pankreasta sınırlı < ve = 2 cm tümör
1B	T2	N0	M0	Pankreasta sınırlı > 2 cm tümör
2A	T3	N0	M0	Pankreas dışına yayılan ancak çölyak aks ya da superior mezenterik artere (SMA) yayılım göstermeyen tümör
2B	T1, T2, T3	N1	M0	Bölgesel lenf nodu (LN) metastazı
3	T4	Herhangi bir N	M0	Çölyak aks ya da SMA'yı saran unrezekeabl primer tümör
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Uzak metastaz

AJCC: Amerikan Joint Committee on Cancer, PanIN3: Pankreatik intraepitelyal neoplazi  
From Edge SB: Amerikan Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, ed 7, New York, 2010, Springer.

<sup>1</sup> Genel Cerrahi Uzmanı Dr Ender Anılır, İstanbul Bilim Üniversitesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi Karaciğer Nakli Merkezi, dr.enderanilir@gmail.com

kasyonların şiddeti açısından farklılık göstermeyen çalışmalar (William E. Fisher et al 2015, Adham M et al 2013, Schorn S et al 2018) ile pankreatektomi sonrası dren uygulamasının genel morbiditeyi artırdığını gösteren sonuçlar örnek olarak gösterilebilir (Schorn S et al 2018).

Birçok pankreatik kanserli hasta ameliyat öncesi dönemde yetersiz beslenmekte, ameliyat sonrası erken dönemde de gastropareziden dolayı sıkıntı yaşamaktadır. Tüp jejunostomi ve gastrostomi uygulamaları artık daha az kullanılmakta, seçilmiş belirli hastalarda uygulanmaktadır. Ayrıca tüp jejunostomi masum bir teknik olmamakla birlikte intestinal kaçaklara ya tıkanıklıklara sebep olabilmektedir. Bununla birlikte parenteral beslenme de sepsis, intestinal mukoza kaybı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir (William E. Fisher et al 2015, Vikas Dudeja 2018).

Pankreatektomi, radikal bölgesel lenfadenektomi ve muhtemel retroperitoneal invazyon alanlarının rezeksiyonu da dahil edilecek şekilde, cerrahi esnasında direk retroperitoneal invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazı riskinin yüksek olması nedeniyle genişletilebilir. Radikal pankreatektomi, orta gövdeye kadar rezeksiyonun genişletilmesi, portal venin segmental rezeksiyonu, gerekirse sağ perinefritik alan boyunca retroperitoneal dokunun rezeksiyona dahil edilmesi ve çölyak lenf nodu diseksiyonunu kapsamaktadır. Deneyimli cerrahların elinde bu teknikler artan kaybına yol açsa da düşük mortalite oranına sahiptir. Total pankreatektominin de diyabet ve ekzokrin yetmezlik etkileri olacaktır (William E. Fisher et al 2015, Vikas Dudeja 2018).

Ayrıca farklı bir teknik olarak hastalığın lokal kontrolünü sağlamak amacıyla intraoperatif radyoterapi uygulanmış ancak standart radyoterapiye göre belli bir üstünlüğü pek gösterilememiştir (William E. Fisher et al 2015).

Lokal ileri evre pankreas kanserinde, etkili bir neoadjuvan kemoradyoterapi süreci ve deneyimli cerrahlar tarafından uygulanacak R0 rezeksiyon ile surviyeye katkı sağlayacak bir tedavi hedefi oluşturulabilir. Gerek açık gerekse minimal invaziv cerrahi yöntemleri kullanılarak uzman merkezlerde uygulanacak rezeksiyon mutlak tedavi metodu olmakla birlikte, ameliyat sonrası komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi çok önemlidir.

### **Kaynakça:**

- Adham M, Chopin-Laly X, Lepilliez V, Gincul R, Valette PJ, Ponchon T. Pancreatic resection: drain or no drain? *Surgery*. 2013 Nov;154(5):1069-77. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.017.
- Al Farai A, Garnier J, Ewald J, Marchese U, Gilabert M, Moureau-Zabotto L, Poizat F, Giovannini M, Delpero JR, Turrini O. International Study Group of Pancreatic Surgery type 3 and 4 venous resections in patients with pancreatic adenocarcinoma: the Paoli-Calmettes Institute experience. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Jun 3. pii: S0748-7983(19)30494-9. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.003.

- Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesenterico-portal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg.* 2001; 182: 120-129.
- Batool S, Malik AA, Bari H, Islam IU, Hanif F. Vascular Resection and Reconstruction in Pancreatic Tumours. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018 Jun;28(6):485-487. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.485.
- Bilimoria KY, et al: Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system: report from the national cancer database, *Cancer* 110(4):738-744, 2007a.
- Cheng Y, Briarava M, Lai M, Wang X, Tu B, Cheng N, Gong J, Yuan Y, Pilati P, Mocellin S. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12;9:CD012257. doi: 10.1002/14651858.
- Dumitrascu T, Martiniuc A, Brasoveanu V, Stroescu C, David L, Dima S, Stanciulea O, Ionescu M, Popescu I. One Hundred Pancreatectomies with Venous Resection for Pancreatic Adenocarcinoma. *Chirurgia (Bucur).* 2018 May-Jun;113(3):363-373. doi: 10.21614/chirurgia.113.3.363.
- Edge SB: American joint committee on cancer. *AJCC cancer staging manual*, ed 7, New York, 2010, Springer.
- Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2015; 261: 12-17. doi: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000867>
- Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2016 Feb;103(3):179-91. doi: 10.1002/bjs.9969.
- Guerrini GP, Soliani P, D'Amico G, Di Benedetto F, Negri M, Piccoli M, Ruffo G, Orti-Rodriguez RJ, Pissanou T, Fusai G. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2016 Jun;29(3):175-84. doi: 10.3109/08941939.2015.1093047.
- Klaiber U, Probst P, Büchler MW, Hackert T. Pylorus preservation pancreatectomy or not. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec 4;2:100. doi: 10.21037/tgh.2017.11.15.
- Liu M, Ji S, Xu W, Liu W, Qin Y, Hu Q, Sun Q, Zhang Z, Yu X, Xu X. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: are the best times coming? *World J Surg Oncol.* 2019 May 10;17(1):81. doi: 10.1186/s12957-019-1624-6. May 15, 2016.
- Michael J. Pucci, Eugene P. Kennedy, and Charles J. Yeo (2016). Pancreatic cancer: clinical aspects, assessment and management. William R. Jarnagin (2016), Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas 6. baskı içinde (s. 979- 987).
- Nassour I, Wang SC, Porembka MR, Yopp AC, Choti MA, Augustine MM, Polanco PM, Mansour JC, Minter RM. Robotic Versus Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: a NSQIP Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2017 Nov;21(11):1784-1792. doi: 10.1007/s11605-017-3543-6.
- National Comprehensive Cancer Network, 2016: Pancreatic Adenocarcinoma (version 2.2016). Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf). Accessed March 9,
- Schorn S, Nitsche U, Demir IE, Scheufele F, Tieftrunk E, Schirren R, Klauss S, Sargut M, Ceyhan GO, Friess H. The impact of surgically placed, intraperitoneal drainage on morbidity and mortality after pancreasresection- A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology.* 2018 Apr;18(3):334-345. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.013.
- Shuji Isaji, Shugo Mizuno, John A. Windsor, Claudio Bassi, Carlos Fernandez-del Castillo, Thilo Hackert, Aoi Hayasaki, Matthew H.G. Katz, Sun-Whe Kim, Masashi Kishiwada, Hirohisa Kitagawa, Christoph W. Michalski, Christopher L. Wolfgang. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018 Jan;18(1):2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011.
- Sui K, Okabayashi T, Shima Y, Morita S, Iwata J, Sumiyoshi T, Saisaka Y, Hata Y, Noda Y, Matsumoto M, Nishioka A, Iiyama T, Shimada Y. Clinical effects of chemoradiotherapy in pursu-

- it of optimal treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Br J Radiol.* 2017 Jul;90(1075):20170165. doi: 10.1259/bjr.20170165.
- Tittelbach-Helmrich D, Keck T, Wellner UF. [Pancreaticogastrostomy: when and how?]. *Chirurg.* 2017 Jan;88(1):11-17. doi: 10.1007/s00104-016-0319-6.
- Umemura A, Nitta H, Takahara T, Hasegawa Y, Sasaki A. Current status of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and pancreatectomy. *Asian J Surg.* 2018 Mar;41(2):106-114. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.09.003.
- Van Geenen RC, ten Kate FJ, de Witt LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2001; 129: 158-163.
- Vikas Dudeja, John D. Christein, Eric H. Jensen, Selwyn M. Vckers (2018). *Ekzokrin pankreas*. Courtney M. Townsend (2018). *Sabiston Cerrahi - Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli* 20.baskı içinde (s. 1540-1550).

## Bölüm 10

# METASTATİK PANKREAS KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Esra ZEYNELGİL

### GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 56.770 kişi ekzokrin pankreas kanseri tanısı almakta ve agresif karakterinden dolayı çoğu hasta tanı anında ileri evredir. [1] GLOBOCAN veri tabanında dünya çapında insidans ve mortalite verileri mevcuttur. Bu tümörlerin çoğu (yüzde 85) duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır.

Cerrahi rezeksiyon tek tedavi şansıdır. Bununla birlikte, hastaların yalnızca yüzde 15 ila 20'sinde ilk tanıda rezeke edilebilir hastalıklar vardır; çoğunluk lokal olarak ilerlemiş veya metastatik kanseri vardır.

Metastatik pankreas adenokarsinomunun tedavisinde kemoterapinin kullanımını burada gözden geçirilecektir. Lokal ileri hastalık için multimodal tedavi, semptom hafiflemesi için spesifik yöntemler ve metastatik adacık hücresi (endokrin) tümörlü hastaların yönetimi ayrı ayrı tartışılmıştır.

### TEDAVİ DEĞERLENDİRMESİ

Pankreastaki primer alan değerlendirilirken ortaya çıkan karakteristik desmoplastik reaksiyon ve gelişen enflamatuar yanıt nedeniyle terapiye objektif yanıt belirlemek için geleneksel iki boyutlu veya tek boyutlu tümör ölçümleri genellikle yetersizdir[2]. Buna rağmen, pankreas kanserinde tek ajan kemoterapi denemeleri yaygın olarak birincil son nokta olarak objektif yanıt kullanmıştır. Bu son nokta, karaciğer ve diğer metastatik hastalık bölgelerinin değerlendirilmesinde birincil tümörün değerlendirilmesinden daha doğrudur. Kesitsel görüntüleme kullanarak ilk yanıt değerlendirmesi, tedavinin başlamasından iki ila üç ay sonra yapılmalıdır[3].

- ECOG PS (0 veya 1) uygun bir komorbidite profili ve normal üst limitin  $<1,5$  katı olan ve total bilirubin seviyesine sahip olan ve metastatik pankreas kanseri olan hastalar için, gemsitabin veya gemsitabin esaslı bir çiftli (Grade 2B) yerine yoğun tedavi rejimleri olan FOLFIRINOX veya modifiye FOLFIRINOX öneriyoruz.
- Gemsitabin artı nanoparçacık albümine bağlı paklitaksel (nabpaclitaxel), iyi komorbidite profili olan ve  $<1,5$  kat ULN değerinde serum bilirubin düzeyi olan hastalar için FOLFIRINOX'a kabul edilebilir ve potansiyel olarak daha az toksik bir alternatifi olarak temsil eder.
- Stent yerleştirilmesine rağmen, serum bilirubin  $\geq 1,5$  kat ULN olan hastalar için, gemsitabin daha fazla toksisite ile ilişkili olduğundan, bir gemsitabin içeren rejim yerine FOLFOX tercih edilir.
- ECOG PS 2, hastalar için uygun komorbidite ve  $<1,5$  kat ULN olan bir total serum bilirubin seviyesi olan hastalar için, sadece gemsitabini içeren monoterapi önerilir(Grade 2C).
- Başka bir seçenek gemsitabin artı kapesitabindir.
- Ağır tümör yükü nedeniyle ECOG PS yüksek olan seçilmiş hastalar da, yüksek yanıt oranı nedeniyle gemsitabin artı nabpaclitaksel düşünülebilir.

Histolojiden veya BRCA / PALB2 mutasyon durumundan bağımsız olarak, ECOG PS  $\geq 3$  veya kötü kontrol edilen komorbidite koşullarına sahip hastalara, bireysel olarak vaka bazında sistemik kemoterapi ve özellikle destekleyici bakım vurgulanmalıdır.

**İmmunoterapi:** dMMR'li bazı kanserler (MSI-H), özellikle immün bazlı tedavilere karşı hassastır. Programlanmış hücre ölümü reseptörü 1'i (PD-1; örneğin, pembrolizumab) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı tam ve kalıcı yanıtlar, pankreas kanserleri de dahil olmak üzere MSI-H kanserli hastalarda bildirilmiştir [11,12]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, pembrolizumab, önceki tedaviyi takiben progrese olan ve bunun için bir alternatif tedavi seçeneği bulunmayan, pankreas kanserleri de dahil olmak üzere, MSI-H veya dMMR olan çeşitli tümörlerin tedavisi için onaylanmıştır. Önemli bir nokta, MSI-H veya dMMR'nin, pankreas kanseri de dahil olmak üzere birçok kansere yatkın olan kalıtsal bir durum olan Lynch sendromunun varlığını gösterebileceğidir. MSI-H / dMMR pankreas kanseri olan tüm hastalar, yaş veya aile öyküsünden bağımsız olarak Lynch sendromu için germline genetik değerlendirmeden geçmelidir [13].

## Referanslar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.
2. Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Radiol Clin North Am 1989; 27:121.

3. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2545.
4. Innocenti F, Owzar K, Cox NL, et al. A genome-wide association study of overall survival in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine in CALGB 80303. *Clin Cancer Res* 2012; 18:577.
5. Schirmer MA, Lüske CM, Roppel S, et al. Relevance of Sp Binding Site Polymorphism in WWOX for Treatment Outcome in Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
6. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
7. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2784.
8. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C, et al. Phase I/II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer and an ECOG Performance Status of 2. *J Clin Oncol* 2019; 37:230.
9. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2784.
10. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018.
11. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509.
12. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357:409.
13. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:286.



## Bölüm 11

# PANKREAS KANSERİNDE İMMÜNÖTERAPİ'NİN YERİ

Oktay BOZKURT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pankreasın duktal adenokarsinomu (PDAK) en kötü prognozlu gastrointestinal sistem tümörüdür. Hastaların % 80'i tanı anında ileri evre hastalığa sahip olup, 5 yıllık sağkalım oranı % 6' dan azdır.<sup>1</sup> Pankreas kanserli hastalarda tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Fakat hastaların çoğu ileri evrede tanı aldığından dolayı küratif cerrahi şansını kaçırmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen, pankreas kanserine bağlı ölüm oranları nispeten değişmeden kalmıştır.<sup>2</sup> Bugüne kadar seçilmemiş PDAK hastalarında hedefe yönelik tedaviler ile yapılan klinik çalışmalarda kemoterapiden üstün olmadığı ve klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu hastalık için yeni, etkili, iyi tolere edilen tedavilere ihtiyaç vardır.

İmmünoterapi, tümörlerle savaşmak için bağışıklık sistemini kullanan bir tedavi şeklidir. Son zamanlarda, immünoterapinin çeşitli kanserlerde ümit verici bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.<sup>3-8</sup> Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında pankreas kanseri düşük mutasyon yüküne, yoğun bir stromal çevreye ve immünojenitesinin daha az olması ile benzersiz immünolojik koşullara sahiptir.<sup>9-10</sup> Nitekim pankreas kanserli hastalarda immünoterapiler ile yapılan çalışmaların bir çoğunda anlamlı yanıt oranları gösterilememiştir. Bu durumun temel nedeni olarak pankreas kanseri tümör mikroçevresinin yüksek oranda immünsüpresif olması ileri sürülmüştür.<sup>11</sup> Bu nedenle pankreas kanserinde antitümör immünitenin tekrar aktif hale getirilmesinin yeni bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır.

Pankreas kanserinde immünoterapiler; checkpoint (kontrol noktası) inhibitörleri, terapötik aşlar, adaptif T hücre tedavisi ve immün modülatörler olarak 4 ana kategoriye ayrılır. Bu yazının amacı PDAK'da test edilmiş immünoteraplilere genel bir bakış sunmaktır.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, bozkurt.oktay8@gmail.com

baskılanmayı tersine çevirebilir ve makrofajları aktive ederek antitümör T-hücre yanıtlarını teşvik edebilir. Bu şekilde kontrol noktası inhibitörleri gibi immünoterapinin etkinliğini artırabilir.<sup>64</sup>

### **Kemokin yolu inhibisyonu**

Kemokinler immünoterapide önemli rol oynar. Monositler ve makrofajlarca eksprese edilen chemokine receptor type 2(CCR2), immün hücrelerin kemotaksisine aracılık eden bir kemokin reseptörüdür. CCR2'yi inhibe ederek tümörle ilişkili makrofajların (TAM) hedeflenmesi, tümör ortamındaki immün hücreleri azaltarak kemoterapinin etkinliğini arttırabilir.<sup>66</sup> Yeni bir CCR2 inhibitörü olan PF-04136309 monekülünün prelinik çalışmalarda TAM'ları ve enflamatuar monositleri azaltarak PDKA'da antitümör aktivite gösterdiği tespit edilmiş. 41 hastadan oluşan faz I çalışmada hastalara FOLFIRINOX ile birlikte PF-04136309 tedavisi uygulanmış. Değerlendirilebilir 23 hastanın 12'sinde (% 52.2) kısmi yanıt, 11'inde (% 47.8) stabil hastalık tespit edilmiş. Sınırdaki rezektabl beş hastadan dördünde ve lokal ileri hastalığı olan iki hastada küratif rezeksiyon yapılmış.<sup>67</sup> Bu veriler umut verici olmakla birlikte daha fazla doğrulanmaya ihtiyacı vardır. Diğer immün modüle edici ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

**Sonuç olarak;** pankreas kanseri, hem araştırmaların ilerlemesini hem de tedavinin verimliliğini engelleyen karmaşık bir moleküler yapıya sahip ölümcül bir hastalıktır. Gerçekten de, PDAK'nın benzersiz immünolojik koşulları, özellikle yüksek immünosüpresif tümör mikro ortamı, başarısız tedavinin temel nedeni olabilir. PDAK'nın düşük immünojenik özellikleri nedeniyle immünoterapiler ile yapılan çalışmalarda melanom gibi kanserlerde gözlenen etkililiğe ulaşamamıştır. Özellikle, tek ajan kontrol noktası inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar başarısızlık ile sonuçlanmıştır. PDAK'da immün tedavinin verimliliğini arttırmının yolu immünosüpresif TME'yi ortadan kaldırmak ve sonra "immünojenik olmayan" bir kanseri "immünojenik" bir kansere dönüştürmektir.<sup>68</sup> Bu nedenle, immünosüpresif mikro-ortamdaki engellerin üstesinden gelmek için büyük çaba harcanmalıdır. Çeşitli immünoterapi kombinasyonları ile immünosüpresif mikro ortamı kırmak PDAK tedavisinde umut verici bir strateji sunabilir. İmmünoterapi için yapılan çalışmaların çoğu faz I / II çalışmalardan oluşmaktadır. Bu nedenle, çok merkezli büyük faz III klinik çalışmalara acilen ihtiyaç vardır.

### **Kaynaklar**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2015 ; 65: 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
2. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas. 2013;42:1157-1163. doi: 10.1097/MPA.0b013e318291fbc5.

3. Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 976–984. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1187.
4. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2014; 11: 24–37. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.208.
5. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018; 359: 1361–1365. doi: 10.1126/science.aar6711.
6. Sahin U, Türeci Ö. Tureci, Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018; 359: 1355–1360. doi: 10.1126/science.aar7112.
7. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018 ;359: 1350–1355. doi: 10.1126/science.aar4060.
8. Hoseini SS, Cheung NV. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma using chimeric antigen receptors and bispecific antibodies. *Cancer Lett.* 2017; 399: 44–52. doi: 10.1016/j.canlet.2017.04.013.
9. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013; 339: 1546–1558. doi: 10.1126/science.1235122.
10. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, et al. Tuveson, The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2012 ;18:4266–4276. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3114.
11. Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature.* 2017; 551: 512–516. doi: 10.1038/nature24462.
12. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1137–11 46.
13. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12: 252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
14. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 ; 13: 227–242. doi: 10.1038/nri3405.
15. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA4 blockade. *Science.* 1996; 271:1734–1736.
16. Royal RE, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother.* 2010; 33:828–833. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181eec14c.
17. Kalyan A, Kircher SM, Mohindra NA, et al. Ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2016; 34 Suppl 15:e15747.
18. Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, et al. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naive patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1750–1755. doi: 10.1093/annonc/mdu205
19. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol.* 2002; 169: 5538–5545.
20. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
21. Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 2151–2157.
22. Weiss GJ, Waypa J, Blaydorn L, et al. A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus). *Br J Cancer.* 2017; 117: 33–40. doi: 10.1038/bjc.2017.145.
23. Wainberg ZA, Hochster HS, George B, et al. Phase I study of nivolumab (nivo) + nab-paclitaxel (nab-P) ± gemcitabine (Gem) in solid tumors: interim results from the pancreatic cancer (PC) cohorts. *J Clin Oncol.* 2017; 35 Suppl 4: 412
24. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357: 409–413. DOI: 10.1126/science.aan6733

25. Zhang CM, Lv JF, Gong L, et al. Role of Deficient Mismatch Repair in the Personalized Management of Colorectal Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13. pii: E892. doi: 10.3390/ijerph13090892
26. Humphris JL, Patch AM, Nones K, et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2017; 152: 68–74.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.060.
27. Suto T, Habano W, Sugai T, et al. Infrequent microsatellite instability in biliary tract cancer. *J Surg Oncol*. 2001; 76: 121–126.
28. Silva VW, Askan G, Daniel TD, et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol*. 2016; 5: 62. doi: 10.21037/cco.2016.10.04.
29. Guidelines NC. Version 1.2019 [cited 2019 Jan 6]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).
30. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500: 415–412. doi: 10.1038/nature12477.
31. Gjertsen MK, Bakka A, Breivik J, et al. Vaccination with mutant ras peptides and induction of Tcell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the corresponding RAS mutation. *Lancet*. 1995; 346: 1399–1400.
32. Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR et al. Intradermal ras peptide vaccination with granulocytemacrophage colony-stimulating factor as adjuvant: clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92:441–450.
33. Abou-Alfa GK, Chapman PB, Feilchenfeldt J et al. Targeting mutated K-ras in pancreatic adenocarcinoma using an adjuvant vaccine. *Am J Clin Oncol* 2011;34:321–325. doi: 10.1097/CO-C.0b013e3181e84b1f.
34. Marshall JL, Hawkins MJ, Tsang KY, et al. Phase I study in cancer patients of a replication-defective avipox recombinant vaccine that expresses human carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 332–337.
35. Bilusic M, Heery CR, Arlen PM, et al. Phase I trial of a recombinant yeast-CEA vaccine (GI-6207) in adults with metastatic CEA-expressing carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63: 225–234. doi: 10.1007/s00262-013-1505-8.
36. <https://www.fdanews.com/articles/87938therion-reports-results-of-panvac-vf-trial>, <http://www.lifesciencesworld.com/news/view/7586>; 6 Jan 2019.
37. Brett BT, Smith SC, Bouvier CV, et al. Phase II study of anti-gastrin-17 antibodies, raised to G17DT, in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4225–4231.
38. Gilliam AD, Broome P, Topuzov EG, et al. An international multicenter randomized controlled trial of G17DT in patients with pancreatic cancer. *Pancreas*. 2012; 41: 374–379. doi: 10.1097/MPA.0b013e31822ade7e.
39. Shapiro J, Marshall J, Karasek P, et al. G17DT+gemcitabine [Gem] versus placebo+Gem in untreated subjects with locally advanced, recurrent, or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: results of a randomized, double-blind, multinational, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2005; 23 Suppl 16:LBA4012.
40. Suehara N, Mizumoto K, Muta T, et al. Telomerase elevation in pancreatic ductal carcinoma compared to nonmalignant pathological states. *Clin Cancer Res*. 1997; 3(6): 993–998.
41. Counter CM, Meyerson M, Eaton EN, et al. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. *Oncogene*. 1998; 16: 1217–1222.
42. Buanes T, Maurel J, Liauw W, et al. A randomized phase III study of gemcitabine (G) versus GV1001 in sequential combination with G in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol*. 2009; 27 : 4601. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15s.4601
43. Sahraei M, Roy LD, Curry JM, et al. MUC1 regulates PDGFA expression during pancreatic cancer progression. *Oncogene*. 2012; 31: 4935–4945. doi: 10.1038/onc.2011.651.
44. Behrens ME, Grandgenett PM, Bailey JM, et al. The reactive tumor microenvironment: MUC1 signaling directly reprograms transcription of CTGF. *Oncogene*. 2010; 29: 5667–5677. doi: 10.1038/onc.2010.327.

45. Hinoda Y, Ikematsu Y, Horinouchi M, et al. Increased expression of MUC1 in advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 1162–1166.
46. Besmer DM, Curry JM, Roy LD, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma mice lacking mucin 1 have a profound defect in tumor growth and metastasis. *Cancer Res.* 2011; 71: 4432–4442. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4439.
47. Nath S, Daneshvar K, Roy LD, et al. MUC1 induces drug resistance in pancreatic cancer cells via upregulation of multidrug resistance genes. *Oncogenesis.* 2013; 2:e51. doi: 10.1038/ocnsis.2013.16.
48. Ellebaek E, Andersen MH, Svane IM, et al. Immunotherapy for metastatic colorectal cancer: Present status and new options. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(3):315-324. doi: 10.3109/00365521.2012.640831.
49. Koido S, Ohkusa T, Homma S, et al. Immunotherapy for colorectal cancer *World J Gastroenterol* 2013;19:8531-8542. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8531.
50. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21:687-692. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860.
51. Le DT, Ko AH, Wainberg ZA, et al. Results from a phase 2b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared to chemotherapy in adults with previously-treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *J Clin Oncol.* 2017; 35 Suppl 4: 345.
52. Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg.* 2011; 253: 328– 335. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c.
53. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011; 480: 480–489. doi: 10.1038/nature10673.
54. Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity.* 2014; 41(4): 518–528. doi: 10.1016/j.immuni.2014.09.008.
55. <https://www.onclive.com/web-exclusives/pancreatic-cancer-vaccine-falls-short-inphase-ii-trial>; 6 Jan 2019.
56. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012;12:265-277. doi: 10.1038/nrc3258
57. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* 1998; 4: 328–332.
58. Koido S, Homma S, Okamoto M, et al. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 4228–4239. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0314.
59. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012;12:269–281. doi: 10.1038/nri3191.
60. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia, *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1509–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1215134.
61. Panel OKs CAR T Therapy for Leukemia. *Cancer Discov.* 2017; 7:924. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-108.
62. H Mirzaei HR, Pourghadamyari H, Rahmati M, et al. Gene-knocked out chimeric antigen receptor (CAR) T cells: tuning up for the next generation cancer immunotherapy, *Cancer Lett.* 2018;423: 95–104. doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.010.
63. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science.* 2011; 331: 1612–1616. doi: 10.1126/science.
64. Luheshi NM, Coates-Ulrichsen J, Harper J, et al. Transformation of the tumour microenvironment by a CD40 agonist antibody correlates with improved responses to PD-L1 blockade in a mouse orthotopic pancreatic tumour model, *Oncotarget.* 2016; 7: 18508–18520. doi: 10.18632/oncotarget.7610.

65. Beatty GL, Torigian DA, Chiorean EG, et al. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870,893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Nov 15;19(22):6286-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1320.
66. Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, *et al.* Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res.* 2013; 73: 1128– 1141. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2731.
67. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17: 651–662. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00078-4.
68. Jiang J, Zhou H, Ni C, et al. Immunotherapy in pancreatic cancer: New hope or mission impossible? *Cancer Lett.* 2019;445:57-64. doi: 10.1016/j.canlet.2018.10.045.

## Bölüm 12

# SAFRA YOLLARI TÜMÖRLERİ EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOPATOGENEZ

Şükrü ÖZAYDIN<sup>1</sup>

Safra yolları tümörleri (kolanjiyokarsinoma) intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarındaki epitelyal hücrelerden köken alır. İntrahepatik, perihiler ve distal kolanjiyokarsinoma olmak üzere üçe ayrılır. En sık %50 oranında perihiler kolanjiyokarsinoma(pKK) görülürken, %40 distal kolanjiyokarsinoma(dKK), %10'da intrahepatik kolanjiyokarsinoma(iKK) görülür (1). pKK klatskin tümörü olarak adlandırılır. Tek küratif tedavi cerrahi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu olmakla beraber hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı konur (2).

### EPİDEMİYOLOJİ

KK nadir görülen kanserlerdir. Sınıflandırmada iKK primer karaciğer kanserlerine dahil edilirken, eKK safra kesesi tümörlerine eklendiği için KK hasta sayısı vermek zordur. Hepatobiliyer kanserler tüm kanserlerin %13'ünü, kansere bağlı ölümlerinde %3'ünü oluşturur (3). KK primer hepatobiliyer tümörlerin %15-20'sini oluşturur. KK en yüksek insidans güneydoğu Asya'da en düşük ise Avustralya'da görülmektedir. Yıllık insidans 0,1/100.000 ile 71,3/100.000 arasında değişmektedir (4). Globocan 2018 Türkiye verilerinde 4362(%2,1) karaciğer kanseri ve 1763(%0,84) safra kesesi kanseri bildirilmiştir (5). Yukarıdaki verilere göre Türkiye'de 1200 civarında KK olduğu tahmin edilmektedir.

Son üç dekatta batı Avrupa'da iKK artarken eKK kanserleri azalmaktadır (4). Amerika'da ise eKK artarken iKK ise stabil seyretmektedir (6). Bu değişimlerin sebebi tam anlaşılacak kadarıyla beraber obstruktif sarılıkta yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, daha önce tanı konamayan iKK vakalarının teşhis edilmesi ve vaka sayısının artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (8). Yıllık mortalite oranlarında iKK'de Amerika'da %2,5 azalırken, Avrupa'da %9 artmıştır (9,10).

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Servisi bhrs-rp1205@gmail.com

## **Kaynaklar**

1. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245: 755–62.
2. Gatto M, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: risk factors and clinical presentation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2010; 14: 363-367
3. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54:173-184
4. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut and Liver*, Vol. 11, No. 1, January 2017, pp. 13-26
5. (06.06.2019 tarihinde <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> adresinden ulaşılmıştır)
6. Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. *Dig Dis Sci* 2014; 59:3103-3110.
7. Khan SA, Emadossady S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012; 56:848.
8. Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:156.
9. von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:1092-1098.
10. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, et al. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24:1667-1674.
11. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994;14:109.
12. Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38:610.
13. Uptodate (2019) Lowe R C, Anderson C D, Epidemiology, pathogenesis, and classification of cholangiocarcinoma (06.06.2019 tarihinde [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-classification-of-cholangiocarcinoma?search=Epidemiology,%20pathogenesis,%20and%20classification%20of%20cholangiocarcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~119&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-classification-of-cholangiocarcinoma?search=Epidemiology,%20pathogenesis,%20and%20classification%20of%20cholangiocarcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=default&display_rank=1) adresinden ulaşılmıştır.)
14. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991; 213:21.
15. Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:523-526.
16. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1051–58.
17. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1205–11.
18. Claessen MM, Vlegaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158–64.
19. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1716–20.
20. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366:1303.
21. Lipssett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 1994; 220:644.
22. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173–84.
23. Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg* 1996; 83:1062.
24. Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a casecontrol study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996; 25:933.
25. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer* 2005; 117: 854–60



26. Hsing AW, Gao YT, Han TQ, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer* 2007; 97:1577.
27. Ahrens W, Timmer A, Vyberg M, et al. Risk factors for extrahepatic biliary tract carcinoma in men: medical conditions and lifestyle: results from a European multicentre casecontrol study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:623
28. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:1144.
29. Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84:969.
30. Kinami Y, Noto H, Miyazaki I, et al. A study of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Acta Hepatol Jpn* 1978; 19:573.
31. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, et al. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsypoven cases. *Cancer* 1977; 39:232.
32. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, et al. Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow-up study of more than 1000 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 210–14.
33. Kim YT, Byun JS, Kim J, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:8.
34. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK, et al. Thorotrastinduced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom Imaging* 2003; 28:72.
35. Welzel TM, Mellemkjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2007; 120: 638–41.
36. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128: 620–26.
37. Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 3914–18.
38. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28:921.
39. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004; 100:783.
40. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54:463-471.
41. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224:463.
42. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224:463.
43. Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007; 20:701.
44. Chan-On W, Nairismägi ML, Ong CK, et al. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers. *Nat Genet* 2013; 45:1474- 1478
45. Jiao Y, Pawlik TM, Anders RA, et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Nat Genet* 2013; 45:1470-1473.
46. Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet* 2012; 44:690- 693.

## Bölüm 13

# EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Cengiz KARAÇİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Safra yolu tümörleri temel olarak safra kesesi tümörü, intrahepatik safra yolları tümörü, perihiler safra yolları tümörü ve distal safra yolları tümörü olmak üzere dört başlık altında toplanmıştır. Safra yolu tümörleri TNM sınıflaması Amerikan kanser komitesi'nin (AJCC) 8'inci baskısında güncellenmiştir(1).

### SAFRA YOLU TÜMÖRLERİ TNM SINIFLAMASI

#### Safra Kesesi Tümörü TNM Sınıflaması

Safra kesesi tümörü TNM sınıflaması Tablo 1,2 ve 3'de, evrelemesi Tablo 4'de, tümör differansiasyon derecesi ise Tablo 5'de gösterilmiştir(1). Güncellenen sınıflamada T2, a ve b olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Yapılan retrospektif çalışmalar karaciğer tarafında lokalize olan tümörlerin peritoneal yüzde lokalize olanlara göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir(2, 3). Lenf nodu evrelemesinde eskiden lokalizasyona göre sınıflama yapılırken güncellenen TNM sınıflamasında lenf nodu sayısına göre evreleme yapılmıştır(1).

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

## **KAYNAKÇA**

1. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. In: Cancer AJCo, ed (ed 8th). Chicago, IL: Springer; 2017. 2017.
2. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Annals of surgery* 2015; 261: 733-739.
3. Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location. *Annals of surgical oncology* 2015; 22: 2779-2786.
4. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998; 83: 2618-2628.
5. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *Journal of surgical oncology* 2008; 98: 485-489.
6. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Annals of surgical oncology* 2009; 16: 806-816.
7. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2009; 16: 14-22.
8. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 3140-3145.
9. Nakagohri T, Asano T, Kinoshita H, et al. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World journal of surgery* 2003; 27: 289-293.
10. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery* 2008; 143: 366-374.
11. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2009; 208: 218-228.
12. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger T. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2008; 15: 2787-2794.
13. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Annals of surgery* 2011; 254: 824-829; discussion 830.
14. Qiao QL, Zhang TP, Guo JC, et al. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct cancer. *The American surgeon* 2011; 77: 1445-1448.
15. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Gonen M, et al. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma-development and external validation of a prognostic nomogram. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26: 1930-1935.
16. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2005; 7: 259-262.
17. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2011; 37: 65-71.
18. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2012; 16: 1672-1679.

## Bölüm 14

# ERKEN EVRE HASTALIKTA CERRAHİ TEDAVİ

Saliha KARAGÖZ EREN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolanjiyokarsinomlar (KKA) Hering kanallarından ana safra kanalına kadar safra yollarının herhangi bir noktasındaki epitel hücrelerinden kaynaklanan malin neoplazmlardır (1). İnsidansı ve hastalığa bağlı mortalite oranı dünya çapında artma eğilimindedir (2). Karaciğerin sağ ve sol lobları, lobül düzeyinde safra kanallükülleri ile drene edilirler ve devamında Hering kanallarına, oradan hepatik alanları drene eden duktuslara, segmental kanallara ve sonunda karaciğerin dışında sağ ve sol hepatik kanallara drene olurlar. Sağ ve sol hepatik kanalların karaciğerin transvers fissürü düzeyinde porta hepatiste birleşmesi ile ortak hepatik kanal oluşur. Alt ucunu sistik kanal birleşim yeri belirler. Sistik kanal ile ortak hepatik kanalın birleştiği noktadan ana safra kanalı kanalı başlar ve duoedenum ikinci kıtada papillada sonlanır (3). Bu anatomik yapılar safra yollarının ikinci dallanma noktasına göre intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları olarak ikiye ayrılırlar. Ekstrahepatik safra yolları sağ ve sol hepatik kanal, ana hepatik kanal, sistik kanal ve ana safra kanalından oluşur. Kolanjiyokarsinom terimi intrahepatik ve ekstrahepatik (perihiler ve distal ekstrahepatik) tüm safra yolu kanserlerini içerir (4). Perihiler kolanjiyokarsinomlar hepatik bileşkeyi de içeren distalde sistik kanal düzeyi ile proksimalde safra yollarının ikinci dallanma seviyesi arasından kaynaklanır, distal kolanjiyokarsinomlar ise sistik kanal seviyesinden ampullaya kadar olan safra yollarından gelişir (5). Perihiler kolanjiyokarsinomlar ekstrahepatik kanserlerin bir alt grubu olarak değerlendirilir (6) ancak *American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)* evreleme sisteminin 7. versiyonu ile perihiler ve distal kolanjiyokarsinomları ayrı antite olarak değerlendirilmiş ve ayrı evrelemişlerdir (7). Perihiler kolanjiyokarsinomlar

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Kayseri Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Eğitim Kliniği, salihakaragozeren @ hotmail.com

	Karşı taraf ikincil safra yollarında tutulum ile bir hepatik lobun atrofisi
	Karşı taraf portal ven tutulumu ile ikincil safra yollarına uzanım
Metastatik Hastalık	Histolojik olarak kanıtlanmış N2 lenf nodlarında tutulum*
	Akciğer, Karaciğer veya peritoneal metastaz

\* Peripankreatik, periduodenal, çölyak, süperiyor mezenterik veya posteriyor pankreatikoduodenal lenf nodlarına metastaz küratif rezeksiyon için uygun değildir, sistik kanal, perikoledokal, hiler ya da portal lenf nodlarında (hepatoduodenal ligaman) tutulum unrezektabilité kriteri değildir.

## DİSTAL EKSTRAHEPATİK KOLANJİYOKARSİNOMLAR

Sistik kanal seviyesi ile ampula vateri arasında ana safra kanalından gelişen kanserlerdir ve ampulla tümörlerinden farklıdırlar. Tipik olarak kitle lezyonları olarak görülmedikleri için tanı için striktür ile birlikte pozitif sitoloji gerekmektedir. Tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, perinoral ve mikroskopik vasküler invazyon, pankreasa invazyon ve R0 rezeksiyon sağkalım için önemli prediktörlerdir (50). Cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık ortalama sağkalım %32.5 olarak bulunmuştur (51).

### Cerrahi Tedavi

Uzak metastaz, peritoneal yayılım ve pankreas başı ötesindeki lenf nodlarına yayılım cerrahi için kontrendikasyon oluşturur (23). Standart lenfadenektomi ile birlikte geleneksel ya da pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ile tedavi edilirler, iki yöntemin sonuçları benzerdir (52). Pankreaduoenktomi, 1935 yılında Whipple tarafından distal biliyer tümörleri için tanımlanmıştır (53,54). Küratif rezeksiyon oranları %56-100 oranında değişmektedir ve perihiler kolanjiyokarsinomlara göre daha yüksektir. Pankreoduodenektomi standart tedavi olmakla birlikte seçilmiş olgularda segmental safra yolu rezeksiyonu uygulanabilir (50,54). İki yöntemim sağkalım açısından farkı olmadığı gösterilmiştir (50, 55). Negatif cerrahi sınır problemi ve R0 rezeksiyonun iyi prognozla ilişkili olması nedeniyle erken evre, lokalize hastalık, invazyon derinliği mukozal ya da fibromusküler katmana lokalize tümörlerde uygulanabilir (50).

### Kaynaklar

1. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016;13(5):261-81. Doi: 10.1038/nrgastro.2016.51
2. Goral V. Cholangiocarcinoma: new insights. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2017;18(6):1469-73.

3. Skanadalakis. JE.(2008). Skandalakis cerrahi anatomi. Modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. (A. Can Başaklar, Çev, Ed.) Ankara: Palme Yayıncılık
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61(12):1657-69.
5. Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma. *Surgical pathology clinics*. 2018;11(2):403-29.
6. Khan SA, Emadossady S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *Journal of hepatology*. 2012;56(4):848-54.
7. AJCC (2017). AJCC cancer staging manuel 7th edition. (<https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>). Erişim tarihi 13.06.2019.
8. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8 th edition updates. *Chinese clinical oncology*. 2018;7(5):52.
9. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:1268-89
10. Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, et al. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management. *Abdominal radiology*. 2017;42(6):1637-49.
11. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(2):231-246. doi:10.1016/j.soc.2013.10.004.
12. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2007;31(10):2016-22.
13. D'angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(2):183-9.
14. Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2006;20(5):721-5.
15. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17(8):669-680. Doi:10.1111/hpb.12441.
16. Joseph S, Connor S, Garden OJ. Staging laparoscopy for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008;10(2):116-119. Doi:10.1080/13651820801992690.
17. Wang K, Zhang H, Xia Y, et al. Surgical options for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2017;6(2):79. Doi: 10.21037/hbsn.2017.01.06.18.
18. Lang H, Sotiropoulos GC, Frühauf NR, et al. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Annals of surgery*. 2005;241(1):134.
19. Squires MH, Cloyd JM, Dillhoff M, et al. Challenges of surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12(7):671-81.
20. Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;50(3):791-8.
21. Cieslak KP, Huisman F, Bais T, et al. Future remnant liver function as predictive factor for the hypertrophy response after portal vein embolization. *Surgery*. 2017;162(1):37-47. Doi: 10.1016/j.surg.2016.12.031.
22. Tarchi P, Tabrizian P, Prigoff J, et al. Outcomes of resection for solitary ≤ 5 cm intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2018;163(4):698-702. Doi. 10.1016/j.surg.2017.09.058.
23. National Comprehensive Cancer Network. (2019) Heatobiliarycancers. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf). Erişim tarihi 13 haziran 2019.
24. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg*. 2012;147:1107-1113.
25. Spolverato G, Bagante F, Weiss M, et al. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholan-

- giocarcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2017;115(6):696-703. Doi:10.1002/jso.24569. doi: 10.1080/17474124.2018.
26. Yuan L, Luo X, Lu X, et al. Liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in AJCCstage : An evaluation of the survival benefit and prognostic accuracy of current AJCC staging system on N and M classification. *Oncol Rep*. 2016;36(5):2663-2672. Doi: 10.3892/or.2016.5103.
  27. Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, et al. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(4):417-22. Doi: 10.1007/s00534-007- 1315-5.
  28. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016 Sep 1;27(suppl\_5):v28-37.
  29. De Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3140-5.
  30. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *The American journal of medicine*. 1965;38(2):241-56.
  31. Ramai D, Zakhia K, Etienne D, et al. Gerald Klatskin (1910–1986): A pioneer in hepato-biliary disorders and biopsy techniques. *Journal of medical biography*. 2018;0967772018778028. Doi: 10.1177/0967772018778028.
  32. Jarnagin W, Winston C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB (Oxford)* 2005;7(4):244–51. Doi: 10.1080/13651820500372533.
  33. Kuang D, Wang GP. Hilar cholangiocarcinoma: pathology and tumor biology. *Frontiers of medicine in China*. 2010;4(4):371-7. Doi: 10.1007/s11684-010-0130-6.
  34. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, et al. Long term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg*. 2003;238(1):73-83.
  35. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma: analysis of 100 patients. *Ann Surg*. 2002;235(3):392.
  36. Bird N, Elmasry M, Jones R, et al. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 2017;104(4):418-25. Doi: 10.1002/bjs.10399.
  37. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 2001;234(4):507.
  38. Zhang W, Yan LN. Perihilar cholangiocarcinoma: Current therapy. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(3):344. Doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.344.
  39. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Annals of surgery*. 1998;228(3):385.
  40. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, D'Angelica MI, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(3):343-55. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.025.
  41. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, et al. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: is there still a place? *HPB (Oxford)*. 2008;10:174–178.
  42. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(1):38-46.
  43. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *Hpb*. 2015;17(8):691-9.
  44. Kawashima H, Itoh A, Ohno E, et al. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Annals of surgery*. 2013;257(1):121-7.

45. Groot Koerkamp B, Jarnagin WR. Surgery for perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018;105(7):771-772. Doi: 10.1002/bjs.10875.
46. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal vein embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107(5):521-7.
47. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Annals of surgery*. 2003;237(5):686.
48. Wang Y, Yang H, Shen C, et al. Surgical procedure and long-term survival of hilar cholangiocarcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):1122.
49. Kambakamba P, Linecker M, Slankamenac K, et al. Lymph node dissection in resectable perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review. *The American Journal of Surgery*. 2015;210(4):694-701.
50. Murakami Y, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2007; 95:207-212.
51. Jang JY, Kim SW, Do Joong Park YJ, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Annals of surgery*. 2005;241(1):77.
52. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240:738-745.
53. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102(4):763-79.
54. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. *World journal of clinical oncology*. 2011;2(2):94. Doi: 10.5306/wjco.v2.i2.94.
55. Park SW, Park YS, Chung JB, et al. Patterns and relevant factors of tumor recurrence for extrahepatic bile duct carcinoma after radical resection. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1612-1618.



## Bölüm 15

# ERKEN EVRE HASTALIKTA ADJUVAN KEMOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

İsmail BEYPINAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Başarılı rezeksiyon sonrasında perihiler ve distal safra yolları tümörlerinde nöksler genellikle lokal seyretmektedir. Uzak metastazlar daha nadir görülürken genellikle karaciğer ve peritonda karşımıza çıkmaktadır.(1, 2) Metastaz sıklığı safra kesesi kanserlerinde daha yüksek iken, ikinci sıklıkta hiler bölgeden köken alan safra yolları kanserleri gelmektedir. Bir vaka serisinde safra kesesi ve hiler safra yolları kanserlerinin uzak metastaz oranları sırasıyla %85 ve %41 olarak bulunmuştur.(2) Başka bir çalışmada ise R0 rezeksiyon sonrasında hiler tümörlerin metastaz oranları %60 olarak bildirilmiştir.(1)

Safra yolları kanserlerinin daha az sıklıkla görülmesi nedeniyle bu konuda çalışmalar azdır. Adjuvan tedavinin yararını gösteren çalışmalar genellikle küratif niyet ile yapılan cerrahi sonrası içermektedir (R0 ya da R1 cerrahi). Bu konuda yapılan bir meta-analizde 1 randomize-kontrollü, 2 gözlemsel, 17 adet de tek merkezli retrospektif çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalarda 6712 hastadan adjuvan tedavi almış olan 1797 hasta incelenmiştir.(3, 4) Bu çalışmalardan 8 tanesi kemoradyoterapi, 3 tanesi sadece kemoterapi ve 9 tanesi ise sadece radyoterapi alan hastalardan oluşmaktadır ve intrahepatik safra yolları tümörleri çok az temsil edilmiştir.

Genel olarak retrospektif çalışmalarda adjuvan kemoterapinin faydasından söz edilmişse de birçok randomize klinik çalışma R0 ve R1 rezeke edilmiş safra yolları kanserlerinde belirgin bir sağ kalım farkı ortaya koyamamıştır.(5-10)

### ADJUVAN KEMOTERAPİ

Bu alanda yapılmış ilk çalışmalardan birinde pankreatikobiliyer sistem tümörleri incelenmiş olup operasyon sonrasında gözlem ve mitomisin C ve 5-FU kombi-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ibeypinar@yahoo.com

düşük olması klinik kullanımda soru işaretleri oluşturmaktadır. Yine klinik ve istatistiki olarak anlamlı bir çalışma olması nedeniyle ASCO kılavuzları opere safra yolları kanserlerinde 6 kür adjuvan kapesitabin kullanımını önermektedir. BILCAP çalışmasının ardından dizayn edilen bir faz 3 çalışma olan ACTICCA-1 çalışması sisplatin gemsitabin kombinasyonu ile kapesitabini karşılaştırmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları adjuvan tedavinin şekillenmesi için önem arz edecektir.

## **Sonuç**

Her ne kadar adjuvan tedavide kemoterapi BILCAP çalışması ile kılavuzlara girmiş olsa da özellikle cerrahi sınır pozitif ya da lenf nodu mevcut olan hastalarda adjuvan tedaviye kemoradyoterapinin eklenmesi önerilmektedir. Özellikle yeni yapılacak çalışmalarda kemoterapi immunoterapi ya da hedefe yönelik tedavi kombinasyonları önemli rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Safra yolları kanseri, adjuvan kemoterapi, safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinom

## **KAYNAKÇA**

1. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg.* Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1007/s00268-007-9001-y.
2. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: Implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer.* Epub ahead of print 2003. DOI: 10.1002/cncr.11699.
3. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5381.
4. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* Epub ahead of print 2002. DOI: 10.1002/cncr.10831.
5. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakamura H, et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1007/s11605-009-0900-0.
6. Todoroki T. Chemotherapy for bile duct carcinoma in the light of adjuvant chemotherapy to surgery. *Hepatogastroenterology.*
7. Yubin L, Chihua F, Zhixiang J, Jinrui O, Zixian L, Jianghua Z, et al. Surgical management and prognostic factors of hilar cholangiocarcinoma: Experience with 115 cases in China. *Ann Surg Oncol.* Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1245/s10434-008-9932-z.
8. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, George B, Thomas J, Eastwood D, et al. Chemotherapy for Surgically Resected Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1245/s10434-015-4501-8.
9. Schweitzer N, Weber T, Kirstein MM, Fischer M, Kratzel AM, Reineke-Plaaß T, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a matched pair analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1007/s00432-017-2392-8.
10. Sur MD, In H, Sharpe SM, Baker MS, Weichselbaum RR, Talamonti MS, et al. Defining the Benefit of Adjuvant Therapy Following Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1245/s10434-014-4275-4.

11. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: The ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.7352.
12. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1002/bjs.10776.
13. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (Prodige 12-accord 18-Unicancer GI): A randomized phase III study. En: *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.00050.
14. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.

## Bölüm 16

# SAFRA YOLU TÜMÖRLERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

Ömer YAZICI<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolanjiyokarsinom terimi, intrahepatik, perihiler, ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesinden gelişen tümörleri ifade etmektedir. İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar, sağ ve sol intrahepatik safra yollarının bifurkasyonunun (konfluens) proksimalinde gelişirler. Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar (EKK), perihiler ve distal segment bölgesinde görülürler. Genel olarak perihiler bölge tümörleri yaklaşık %50, distal segment tümörleri %35, intrahepatik bölge tümörleri ise %15'in altında görülmektedir. İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar (İKK) vakaların %15'den azını oluştursa da insidansı zaman içerisinde giderek artış göstermektedir (1). EKK ve İKK, randomize çalışmalarda aynı grupta değerlendirilse de yeni çalışmalarla bunların arasında farklı davranış sergiledikleri ortaya konulmuştur (2,3).

Kolanjiyokarsinomlar optimal tedavi için öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmektedir. Ancak lokal tümör yaygınlığı nedeniyle çok az sayıdaki hasta cerrahi için uygun olabilmektedir. Özellikle distal kolanjiokarsinomlar yüksek oranda rezektabl olabilmektedir. Ancak proksimal (intrahepatik ve perihiler) bölge tümörleri için rezektabilite oranları oldukça düşüktür. Zaman içerisinde cerrahi tekniklerin gelişmesi ve buna bağlı olarak rezektabilite kriterlerinin genişlemesiyle cerrahi oranları artış göstermiştir. Ancak total eksizyona rağmen vakaların büyük bir kısmında takipte rekürrens saptanmaktadır.

### ADJUVAN TEDAVİ YAKLAŞIMI:

Literatürde cerrahi sonrası rekürrenslerin sıklıkla hepatik veya peritoneal bölgelerde görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle distal ve perihiler kolanjiyokarsinomlarda lokal nüksler sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak hiler bölge tümörlerinde cerrahi

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, oyazici@medipol.edu.tr

eklenmesiyle tedavi sonuçlarının, KRT uygulanmayan çalışmalara kıyasla daha başarılı olduğu ileri sürülmektedir.

Kemoradyoterapi tercih edilmesi durumunda karşılaştırılmalı klinik çalışma olmaması nedeniyle farklı tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Bazı merkezler RT ile eşzamanlı İnfüzyonel FU (225mg/m<sup>2</sup>/günlük) önerirken oral Kapesitabin'in (825 mg/m<sup>2</sup>/günde 2 kez) uygulama kolaylığı nedeniyle son zamanlarda kullanımını giderek artmaktadır. Diğer bir rejim SWOG S0809 çalışmasında (34) olduğu gibi 4 kür Gemsitabin ve Kapesitabin sonrası RT eşzamanlı Kapesitabin (1330 mg/m<sup>2</sup>/gün) kullanılmasıdır.

ASCO 2019 rehberinde, safra yolu tümörlerinde cerrahi sonrası tüm hasta gruplarında 6 ay Kapesitabin içeren kemoterapi önerilmektedir. Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlarda ve cerrahi sınır pozitifliği durumunda KRT önerilmektedir (39).

NCCN önerisinde; ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlarda R0 rezeksiyon sonrası, lenf nodu negatifliği de söz konusu olduğunda gözlem veya flouroprimidin/gemsitabin içerikli KT veya flouroprimidin eşzamanlı RT önerilmektedir. Cerrahi sınır veya bölgesel lenf nodu pozitifliğinde, flouroprimidin/gemsitabin içerikli KT veya flouroprimidin eşzamanlı RT önerilmektedir. İntrahepatik kolanjiyokarsinomlarda cerrahi sonrası rezidüel hastalık olmaması durumunda gözlem veya flouroprimidin/gemsitabin içerikli KT önerilirken, cerrahi sınır pozitifliğinde ve lenf nodu tutulumunda flouroprimidin/gemsitabin içerikli KT veya flouroprimidin eşzamanlı RT veya kombine tedavi önerilmektedir (40).

## **REFERANSLAR**

1. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al: Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A true increase? *J Hepatol* 40:472-477, 2004
2. BorgerDR, TanabeKK, FanKC, et al: Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 17:72-79, 2012
3. Zhu AX, Borger DR, Kim Y, et al: Genomic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma: Refining prognosis and identifying therapeutic targets. *Ann Surg Oncol*, 21:3827-3834, 2014
4. PMID: 17453285 DOI: 10.1007/s00268-007-9001-y
5. PMID: 14534886 DOI: 10.1002/cncr.11699
6. *Ann Surg Oncol*. 2009 Nov;16(11):3048-56. doi: 10.1245/s10434-009-0631-1.
7. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(2):154-7.
8. Hyder O, Dodson RM, Sachs T, et al. Impact of adjuvant external beam radiotherapy on survival in surgically resected gallbladder adenocarcinoma: a propensity score-matched Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Surgery* 2014;155:85-93.
9. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al: Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: Implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 98:1689-1700, 2003

10. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al: Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *Journal of Surg Oncol*, 98:485-489, 2008
11. Ben-David MA, Griffith KA, Abu-Isa E, et al: External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys* 66:772-779, 2006
12. Hueman MT, Vollmer CM, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 16:2101-2115, 2009
13. North Jr. JH, Pack MS, Hong C, et al: Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: an analysis of 162 cases. *Am Surg*, 64:437-440, 1998
14. Glazer ES, Liu P, Abdalla EK, et al: Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins. *J Gastrointest Surg* 16:1666-1671, 2012
15. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al: Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95:1685-1695, 2002
16. Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, et al: Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemotherapy or radiation therapy. *Am Surg* 67:839-843, 2001. discussion 843-4
17. Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, et al: Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Today* 35:548-552, 2005
18. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, et al: Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clinical Oncol* 35(15\_suppl):4006, 2017
19. Edeline J, Bonnetain F, Heliou JM, et al: Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol* 35(4\_suppl):225, 2017
20. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al: Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:1934-1940, 2012
21. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al: Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*, 245:755-762, 2007
22. Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez Gonzalez D, et al: Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 27:173-179, 2003
23. Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, et al: Carcinoma of the extrahepatic bile duct: the University of California at San Francisco experience. *Ann Surg* 219:267-274, 1994
24. Fuller CD, Wang SJ, Choi M, et al: Multimodality therapy for locoregional extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 115:5175-5183, 2009
25. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1; 30(16):1934-40. doi: 10.1200/JCO.2011.40.5381.
26. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol* 96:8-13, 2007
27. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol* 96:8-13, 2007
28. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al: Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol\* Biol\* Phys* 74:1191-1198, 2009
29. Ben-Josef E, Guthrie KA, El Khoueiry AB, et al: SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 33:2617-2622, 2015
30. Maitzel SK, Gamblin TC, Kamel I, et al: Multidisciplinary approach to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 119:3929-3942, 2013
31. Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al: Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer* 121:3998-4006, 2015
32. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al: Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 149:565-574, 2014
33. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg* 193:384-391, 2001
34. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(1):178. Epub 2007 Feb 2.

35. DeOliveiraML,CunninghamSC,CameronJL,etal:Cholangiocarci-noma:Thirty-one-yearexperiencewith564patientsatasingleinstitu-tion. *AnnSurg*,245:755-762,2007
36. ChenYX,ZengZC,TangZY,etal:Determiningtheroleofexternalbeamradiotherapyinunresectableintrahepaticcholangiocarcinoma:Aretrospectiveanalysisof84patients. *BMCCancer*10:492,2010
37. JanYY,YehCN,YehTS,etal:Prognosticanalysisofsurgicaltreatmentofperipheralcholangiocarcinoma:TwodecadesofexperienceatChangGungMemorialHospital. *WorldJGastroenterol*11:1779-1784,2005
38. Benson3rdAB,D'AngelicaMI,AbbottDE,etal:NCCNguidelinesinsights:Hepatobiliarycancers,-Version1.2017. *JNatlComprCancNetw*15:563-573,2017
39. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T et al: Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):1015. Epub 2019 Mar 11.
40. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#supportive](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive)

## Bölüm 17

# LOKAL İLERİ HASTALIKTA KÜRATİF KEMORADYOTERAPİ

Dilek ÜNAL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Safra kesesi kanseri bilier sistemin en sık görülen kanseridir ve olguların üçte ikisini oluşturur. Safra kesesi kanserinin çoğu asemptomatiktir ve kolesistektomi sırasında tesadüfen bulunur. Tanı anında hastaların sadece % 30'u opere edilebilir hastalık evresindedir.

Safra yolları tümörleri, küçük intrahepatik safra kanalları ile büyük intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında ortaya çıkabilirler. Klinik olarak oldukça agresif tümörlerdir ve genellikle lokal ileri hastalık ile tanı alırlar. Rezeke edilebilir safra yolları kanserlerinin primer tedavisi cerrahi eksizyondur. Rezeksiyon öncesinde evreleme laparoskopisi yapılması, özellikle negatif cerrahi sınırın sağlanabilirliğini değerlendirmek için önerilir.

### SAFRA KESESİ TÜMÖRLERİ

Safra kesesi kanserlerinde cerrahi altın standarttır. Şüpheli kitle durumunda biyopsi yapmak peritoneal yayılım riski nedeniyle kontrendikedir. Cerrahi radikal kolesistektomi, en-blok hepatik rezeksiyon, porta hepatis lenf nodu diseksiyonu ve negatif cerrahi sınırı elde etmek için hepatik ve safra yolu rezeksiyonunu kapsar.

Rezektabl kabul edilmeyen hastalarda uygulanabilecek tedavi yöntemleri ise aynıdır. Gemsitabin + sisplatin kombinasyonunu içeren kemoterapi rejimlerini uygulamak önerilmektedir. Cerrahi rezeksiyonun yapılamadığı lokal ileri olan hastalıkta, lezyonun yerleşim yerinin intrahepatik yada ekstrahepatik olduğuna bakmaksızın radyoterapi uygulanabilir. Uygun hastalarda kemoradyoterapi yada sadece radyoterapi seçeneklerden biridir. Ana damarlara yakın olan lezyonlarda

<sup>1</sup> Doç. Dr. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, dilekunal@medipol.edu.tr



## **Sonuç**

Safra yolu tümörlerinde inoperabl hastalarda, neoadjuvan kemoterapi ile birlikte radyoterapi veya yeni teknolojilerin bize sağladığı SBRT ile umut verici sonuçlar mevcuttur. Özellikle radyoterapi alanında yeni teknolojik gelişmelerin ışığında yapılacak prospektif çalışmalar yol gösterici olacaktır.

## **Anahtar Kelimeler**

Biliyer sistem tümörleri, radyoterapi, inoperabl tümör

## **Kaynaklar**

1. Robertson JM, Lawrence TS, Andrews JC, et al. Long-term results of hepaticartery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:325-330.
2. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol.* 2010;94:47-52.
3. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996;224:463-475.
4. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepaticduct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med.* 1965;38:241-256.
5. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:451-461.
6. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:201-207.
7. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant.* 2002;2:774-779.
8. Bortolasi L, Burgart LJ, Tsiotos GG, et al. Adenocarcinoma of the distal bileduct. A clinicopathologicoutcomeanalysisaftercurativeresection. *DigSurg.*2000;17:36-41.
9. Whittington R, Neuberger D, Tester WJ, et al. Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 1995;13:227-232.
10. Crane CH, MacDonald KO, Vauthey JN, et al. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys.* 2002;53:969-974.
11. Ben-David MA, Griffith KA, Abu-Isa E, et al. External-beamradiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006;66:772-779.
12. Verbeek PC, Van Leeuwen DJ, Van Der Heyde MN, et al. Does additive radiotherapy after hilar resection improve survival of cholangiocarcinoma? An analysis in sixty-four patients. *Ann Chir.* 1991;45:350-354.
13. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg.* 2001;136:65-69.
14. Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *J Cancer.*2015;6:1099-1104.
15. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiothera Oncol.* 2010;94:47-52.
16. Yoshida T, Aramaki M, Bandoh T, et al. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the distal bile duct. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:2388-2391.
17. Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T. Lymphnodemetastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jpn J ClinOncol.* 1999;29:147-150.

18. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg.* 2001;233:385-392.
19. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Carcinoma of the extrahepatic bile duct: mode of spread and its prognostic implications. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:1256-1261.
20. Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, et al. Factors influencing postoperative hospital mortality and long-term survival after radical resection for stage IV gallbladder carcinoma. *World J Surg.* 2003;27:272-277.
21. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992;215:31-38.
22. Urego M, Flickinger JC, Carr BI. Radiotherapy and multimodality management of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:121-126.
23. Gunderson LL, Haddock MG, Foo ML, et al. Conformal irradiation for hepatobiliary malignancies. *Ann Oncol.* 1999;10(Suppl 4):221-225.
24. Alden ME, Mohiuddin M. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:945-951.
25. Gonzalez Gonzalez D, Gouma DJ, Rauws EA, et al. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol.* 1999;10(Suppl 4):215-220.

## Bölüm 18

# METASTATİK SAFRA YOLU TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ

Ayşegül İLHAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Biliyer sistem kanserleri; safra kesesi kanseri, kolanjiyokarsinom ve ampulla vateri kanserlerini içeren, tüm kanserlerin % 1'inden daha azını oluşturan, heterojen ve oldukça fatal seyreden malignitelere (1). Kolanjiokarsinom ve ampulla vateri karsinomları erkeklerde daha sık görülürken, safra kesesi tümörleri kadınlarda daha sık görülmektedir (2). Hastaların çoğu tanı sırasında 50 ila 70 yaşları arasındadır ve tümörlerin büyük çoğunluğu (>% 90) adenokarsinomlardır (2-3). İleri evre safra yolu kanserinde lokal ileri veya metastatik (evre IV) hastalıkta 5 yıllık toplam sağkalım (OS) sırasıyla % 10 ve % 0'dır (4).

Safra yolu karsinomlarında tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte; tanı sırasında çoğunlukla metastatik aşamada oldukları için sistemik kemoterapi veya destek tedavisi gündeme gelmektedir. Metastatik biliyer sistem kanserlerinin (safra kesesi karsinomu, kolanjiocellüler karsinom ve ampulla vateri karsinomu) sistemik kemoterapi tedavisi birlikte ele alınacaktır.

### PALYATİF SİSTEMİK KEMOTERAPİ

İleri evre biliyer sistem kanserli hastaların prognozu kötüdür ve sadece destek tedavisi görenlerde medyan sağkalımı kısadır (5). İleri evre safra yolu kanserli hastalar için kemoterapinin (florourasil, lökovorin ve etoposid) en iyi destekleyici bakıma göre sağkalım yararı, ilk olarak 37'si safra kesesi karsinomu olan 90 hastanın incelendiği bir faz 3 çalışmada gösterilmiştir (6). Bu hasta grubunun sistemik tedavisinde gemsitabin veya floropirimidin bazlı kemoterapiler kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, performans durumu, komorbid hastalıkları ve bilirubin düzeyi önem arz etmektedir.

<sup>1</sup> İç Hastalıkları Uzmanı Tıbbi Onkoloji Yandal Asistanı; SBÜ Dr.A.Y.Ankara Onkoloji EAH; ayse\_ilhan85@hotmail.com

4.6 ve 9.5 ay idi (22). Bir Cochrane analizi, bu çalışmalardan elde edilen kanıtların gemsitabin içeren kombinasyonların gemsitabin içermeyen kombinasyonlardan daha iyi olup olmadığını kanıtlamak için yetersiz olduğu sonucuna varmıştır (29). Kapesitabin-oksaliplatin (CAPOX) kombine tedavisinin, safra yolu tümörleri olan 65 hastaya uygulandığı bir çalışmada ise; ortalama sağkalım 11.3 aydı.

Üçlü tedavi rejimlerinin, ileri safra yolu kanserli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (30-32). Floroürasil, lökovorin ve etoposite karşı floroürasil, sisplatin ve epirubisinin değerlendirildiği faz III denemesi, ileri safra yolu kanserli hastalarda, rejimler arasında OS'de önemli fark saptanmadı (30).

Gemsitabin kombinasyon tedavilerinin incelendiği faz II çalışmalardan; Kornek ve arkadaşlarının yaptığı, ileri safra yolu kanserli, tedavi görmemiş hastalarda mitomisin, gemsitabin ya da kapesitabin ile kombinasyonun karşılaştırıldığı faz 2 çalışmada mitomisin artı kapesitabin kolu median OS ve PFS de üstündü (24).

Sonuç olarak güncel klavuzlar; metastatik biliyer sistem kanserli hastalar için gemsitabin ve sisplatin ile kombinasyon terapisini kategori 1 düzeyinde önermiştir ve Faz II çalışmalarından elde edilen deneyimlere dayanarak, gemsitabin ve floropirimidin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimlerini (gemsitabin ile oksaliplatin veya kapesitabin ile sisplatin veya oksaliplatin; floroürasil ile sisplatin veya oksaliplatin; ve tek ajan floroürasil, kapesitabin ve gemsitabin) kategori 2A önerisinde bulunmuştur (33).

## 2) İKİNCİ BASAMAK KEMOTERAPİ:

Biliyer sistem kanserli 761 hastayı içeren 23 çalışmanın (14 faz II klinik çalışma ve 9 retrospektif çalışma) incelendiği sistematik bir derlemede, ikinci basamak kemoterapinin etkinliği incelendi(34).Bu hasta grubunda ikinci basamak tedavi için spesifik rejimler önerecek yeterli kanıt yoktu ve ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.Fakat performans durumunu iyi olan hastalar için, ikinci basamak tedavide gemsitabin artı kapesitabin veya floropirimidin monoterapisi veya CAPOX veya FOLFOX önerilebilir (35-41). Hiçbir tedavi rejimi diğerlerinden daha üstün değildir (42).

### KAYNAKLAR

1. Ghosn M, Kourie HR, Rassy EE. Optimum chemotherapy for the management of advanced biliary tract cancer. *World J Gastroenterol*, 2015 April 14; 21(14): 4121-4125
2. Henson DE, Albores-Savedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer*, 1992, vol. 70 6 (pg. 1493-1497 )
3. Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 2011, vol. 22 suppl 6(pg. vi40-vi44)

4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17(6): 1471–1474.
5. Park J, Kim MH, Kim KP. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver*, 2009;3:298-305.
6. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*, 1996;7:593-600.
7. Morizane C, Ueno M, Ikeda M. New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 48, Issue 8, August 2018, Pages 703–711
8. Valle J, Wasan H, Palmer DH. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*, 2010;362:1273- 1281
9. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2007;37:843-851.
10. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary cancer: A Japan Oncology Group study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 4S; abstr 205).
11. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levolefolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*, 2001; 19:4089.
12. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer*, 2005; 103:111.
13. Knox JJ, Hedley D, Oza A. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2005; 23:2332.
14. Cho JY, Nam JS, Park MS. A Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med J*, 2005; 46:526.
15. Iqbal S, McCoy H, Lenz HJ. A Phase II trial of gemcitabine and capecitabine in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinoma (abstract). *J Clin Oncol*, 2006; 24:211s.
16. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer*, 2007; 110:1307.
17. Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinov B. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: a single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol*, 2007; 14:3202.
18. André T, Tournigand C, Rosmorduc O. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol*, 2004; 15:1339.
19. Harder J, Riecken B, Kummer O. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer*, 2006; 95:848.
20. Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology*, 2007; 73:311.
21. Sharma A, Shukla NK, Chaudhary SP. Final results of a phase III randomized controlled trial comparing modified gemcitabine + oxaliplatin (mGEMOX) to gemcitabine+ cisplatin in management of unresectable gall bladder cancer (GBC) (abstract). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4077).
22. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol*, 2010; 28:4581.
23. Kang MJ, Lee JL, Kim TW. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. *Acta Oncol*, 2012; 51:860.
24. Kornek GV, Schuell B, Laengle F. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol*, 2004; 15:478.

25. Li H, Zhang ZY, Zhou ZQ. Combined gemcitabine and S-1 chemotherapy for treating unresectable hilar cholangiocarcinoma: a randomized open-label clinical trial. *Oncotarget*, 2016; 7:26888.
26. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J. Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805). *Cancer Sci*, 2013; 104:1211.
27. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer*, 2014; 50:2975.
28. Santoro A, Gebbia V, Pressiani T. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol*, 2015; 26:542.
29. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Elhalawani H. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 4:CD011746.
30. Shirai Y, Sakata J, Wakai T. "Extended" radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations. *World J Gastroenterol*, 2012;18:4736-4743
31. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol*, 2009;16:806-816.
32. Pawlik TM, Gleisner AL, Viganò L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1478-1486; discussion 1486-1477.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2019), Hepatobiliary Cancer (Accessed on July 07, 2019 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/Hepatobiliary\\_Cancer.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Hepatobiliary_Cancer.pdf)).
34. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, 2014;25:2328-2338.
35. Dodagoudar C, Doval DC, Mahanta A. FOLFOX-4 as second-line therapy after failure of gemcitabine and platinum combination in advanced gall bladder cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*, 2016; 46:57.
36. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer*, 2005; 92:1650.
37. Penz M, Kornek GV, Raderer M. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol*, 2001; 12:183.
38. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol*, 2001; 12:1403.
39. Suzuki E, Furuse J, Ikeda M. Treatment efficacy/safety and prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving gemcitabine monotherapy: an analysis of 100 cases. *Oncology*, 2010; 79:39.
40. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, 2014; 25:2328.
41. Zheng Y, Tu X, Zhao P. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer*, 2018; 119:291.
42. Briau B, Dahan L, De Rycke Y. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer*, 2015; 121:3290. 43.

## Bölüm 19

# METASTATİK SAFRA YOLLARI KANSERLERİNDE HEDEFLİ TEDAVİLER VE İMMÜNOTERAPİ

Erdinç NAYIR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Safra yolu kanserleri (SYK), özellikle Batı ülkelerinde daha sık görülen, 7.dekatta pik yapan kanserlerdir. Her iki cinsiyeti de etkileyen safra yolu kanserleri erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. Tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Anatomik lokalizasyon olarak intrahepatik SYK, perihiler SYK ve distal SYK olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Birçok çalışmada intrahepatik SYK'nin görülme sıklığında artış saptanmıştır (1).

Safra kanalı kistleri, Caroli's hastalığı, primer sklerozan kolanjit, hepatolitiazis, koledokolitiazis, safra yollarının paraziter enfeksiyonları (Opisthorchis viverrini ve Clonorchis sinensis), thorotrast maruziyetinin safra yolu kanserlerinin gelişimi açısından güçlü risk faktörleridir (1). Karaciğer sirozu, HBV ve HCV ise özellikle intrahepatik SYK ile ilişkilidir (2).

Birçok hasta unrezektable dönemde karşımıza çıkar. Bu dönemde prognoz kötüdür ve ortalama genel sağ kalım 3-6 aydır (3). 5 yıllık genel sağkalım, evre 3'te %10, evre 4'de %0'dır (4).

Rezeke edilemeyen ve metastatik SYK'de sistemik tedavi, palyatif tedavinin temelini oluşturmaktadır. SYK'leri genellikle kemoterapiye dirençli maligniteler olarak kabul edilse de klinik araştırmalarda sistemik kemoterapi, en iyi destek tedaviye sağkalım açısından üstün gelmiştir. Standart kemoterapi rejimi olarak da gemsitabin / sisplatin uygulanmaktadır (5). Bu yazıda metastatik safra yolu kanserlerinde hedefe yönelik ajanlardan ve immünoterapiden bahsedilecektir.

<sup>1</sup> Doç. Dr, Mersin Medicalpark Hastanesi, drerdincnyr@gmail.com

ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Mevcut çalışmalarda günlük pratiğimizi değiştirebilecek bir sonuç elde edilememiştir. Hem hedefli tedaviler hem de immünoterapi ile ilgili faz III çalışma sonuçlarını görene kadar metastatik safra yolu kanserlerinde standart kemoterapi yaklaşımımız devam edecektir.

### **KAYNAKÇA**

1. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver International*. 2019;39(Suppl. 1):19–31
2. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014 June 21; 383(9935): 2168–2179
3. Cunningham SC, Choti MA, Bellavance EC et al. Palliation of hepatic tumors. *Surg Oncol*. 2007 Dec;16(4):277–91.
4. Valle JW. Advances in the treatment of metastatic or unresectable biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 2010 Oct; 21 Suppl 7:vii345–8
5. Adeva J, Sangro B, Salati M et al. Medical treatment for cholangiocarcinoma. *Liver International*. 2019;39(Suppl. 1):123–142.
6. Mahipal A, Kommalapati A, Tella SH et al. Novel targeted treatment options for advanced cholangiocarcinoma. *Expert Opin Investig Drug* 2018 Sep;27(9):709-720
7. Oliveira DV, Zhang S, Chen X et al. Molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma: The search for new therapeutic targets. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;11:349–356
8. Simile MM, Bagella P, Vidili G et al. Targeted therapies in cholangiocarcinoma: Emerging evidence from clinical trials. *Medicina* 2019 Feb 8;55(2).pii:E42
9. Lee J, Park S, Chang HM et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:181–188
10. Malka D, Cervera P, Foulon S et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Jul;15(8):819-28
11. Javle M, Churi C, Kang HC et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J. Hematol. Oncol*. 2015;8:58
12. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blazzkowsky LS. et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: A phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2010;11:48–54.
13. Moehler M, Maderer A, Schimanski C et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: A double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur. J. Cancer* 2014;50:3125–3135
14. Goyal L, Yurgelun MB, Abrams TA et al. A phase II trial of cabozantinib (XL-184) in patients with advanced cholangiocarcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2015:33
15. Pant S, Saleh M, Bendell J et al. A phase I dose escalation study of oral c-MET inhibitor tivantinib (ARQ 197) in combination with gemcitabine in patients with solid tumors. *Ann. Oncol*. 2014;25:1416–1421
16. Silkin SV, Startsev SS, Krasnova ME et al. Complete Clinical Response of BRAF-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab, and Irinotecan. *J. Gastrointest. Cancer* 2016;47:502–505
17. DeLeon TT, Ahn DH, Bogenberger JM et al. Novel targeted therapy strategies for biliary tract cancers and hepatocellular carcinoma. *Future oncology (London, England)*. 2018 Mar;14(6):553- 566.
18. Borad MJ, Gores GJ, Roberts LR. Fibroblast growth factor receptor 2 fusions as a target for treating cholangiocarcinoma. *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(3):264-268
19. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nature genetics*. 2015 Sep;47(9):1003-10.



20. Rahnemai-Azar AA, Weisbrod AB, Dillhoff M et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Current management and emerging therapies. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;11:439-449
21. Bang YJ, Doi T, Braud FD et al. 525 Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *European Journal of Cancer.*51:S112
22. Kim R, Kim D, Alese O et al. A Phase II multi institutional study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 5) (abstract O-009)

## Bölüm 20

# KOLON KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOPATOGENEZ

Ebru ATASEVER AKKAŞ<sup>1</sup>

### İNSİDANS VE MORTALİTE:

Dünya genelinde, tüm kanser olaylarının yaklaşık%10'unu oluşturan kolorektal kanser (CRC), erkeklerde üçüncü ve kadınlarda ikinci sıklıkta görülmektedir. Yıllık 1,4 milyon yeni teşhis edilmiş vaka ve 690.000'den fazla ölüm tahmin edilmektedir.

2010 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 141,570 yeni CRC vakası ve 51,370 ölüm gerçekleşmiştir (1). Bu nedenle, CRC, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser ölümlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. İnsidans tahminleri, 50 yaş ve üstü, taranmamış bireylerde, invaziv bir CRC için %0,5-2,0, in situ karsinom için %1,0-1,6, %7 ile %10 oranında 1 cm'den büyük adenom ve %25 ile %40 oranında herhangi bir adenoma şansı olduğunu ortaya koymaktadır (2).

Yaş, CRC insidansını diğer demografik faktörlerden daha fazla etkiler. Bu amaçla, sporadik CRC tüm gruplar için 45-50 yaşları üzerinde çarpıcı şekilde artmaktadır. Neredeyse tüm ülkelerde, yaş standardize edilmiş insidans oranları kadınlar için erkeklere göre daha düşüktür. CRC insidansı ABD ve Kanada'da giderek azalsa da, Japonya, Kore ve Çin'de görülme sıklığı hızla artıyor (3).

Klasik olarak, kolon kanserinin sol veya distal kolonun bir hastalığı olduğuna inanılıyordu. Ancak, Kuzey Amerika ve Avrupa'da sağ taraf ya da proksimal kolon kanseri insidansı artmaktadır (4). Tümörlerin kanser yerleşim yerlerine göre dağılımı zamanla değişmektedir ancak 2006-2010 yılları arasında, vakaların %42'si proksimal kolonda, rektumda%28, distal kolonda %23 ve diğer yerlerde %7'dir (5). Asya ülkelerinde de benzer eğilimler gözlemlenmiştir. Bu anatomik değişiklik muhtemelen çok faktörlüdür: 1. daha uzun ömür nedeniyle, 2. kolon ve rektumun

<sup>1</sup> Uzman Dr, S.B.Ü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ebruataseverakkas@gmail.com

## Sebzeler ve meyve

Sebze ve meyvelerin CRC'ye karşı koruyucu etkisinin genellikle doğru olduğuna inanılmaktadır (93). Bu çiğ, yeşil ve turpgiller sebzelerinde gözlenmiştir. Folat alımı için veriler sağlam olmasına rağmen, antioksidan vitaminler (E, C ve A) gibi bazı ajanların, tiyoeterler, terpenler ve bitki fenollerini, daha fazla araştırma gerektiren etkili kemopreventif stratejilere dönüşebilir (94).

**Anahtar Kelimeler:** Kolon kanseri, epidemiyoloji, etyopatogenez

## KAYNAKÇA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
2. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000;343(3):162-168.
3. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-1907.
4. Nelson RL, Dollear T, Freels S, et al. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;80(2):193-197.
5. Siegel R, Desantis C, and Jemal A. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014. 64(2), 104- 117.
6. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res.* 1998;58(8):1713-1718.
7. Fink D, Nebel S, Norris PS, et al. The effect of different chemotherapeutic agents on the enrichment of DNA mismatch repair-deficient tumour cells. *Br J Cancer.* 1998;77(5):703-708.
8. Karnes WE Jr, Shattuck-Brandt R, Burgart LJ, et al. Reduced COX-2 protein in colorectal cancer with defective mismatch repair. *Cancer Res.* 1998;58(23):5473-5477.
9. Lee C, Kozlowski JM, and Grayhack JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995. 22(2), 237- 246.
10. Neugut AI, Jacobson JS, and De Vivo I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993. 2(2), 159- 176.
11. Carethers JM, and Jung BH. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2015.149(5), 1177- 1190.
12. Cotton S, Sharp L, and Little J. The adenoma- carcinoma sequence and prospects for the prevention of colorectal neoplasia. *Crit Rev Oncog.*1996.7(5-6), 293- 342.
13. Bresailer RS. (2003).Malignant and premalignant lesions of the colon. Friedman SL, McQuaid KR,Grend ell JH.McGraw Hill(ed) In Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. s.407-435 New York:Appleton&Lange.
14. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012.107(9), 1315- 1329. PMID: PMC3629844.
15. Lochhead P, Chan AT, Giovannucci E, et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions. *Am J Gastroenterol.* 2014. 109(8), 1205- 1214.
16. Fearon ER, and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990.61(5), 759- 767.
17. Carethers JM, and Jung BH. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2015. 149(5), 1177- 1190.
18. Pino MS, and Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* 2010.138(6), 2059- 2072.

19. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, et al. Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population- based sample. *J Mol Diagn.* 2007.9(3), 305– 314.
20. Barault L, Charon- Barra C, Jooste V, et al. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population- based series of 582 cases. *Cancer Res*, 2008. 68(20), 8541– 8546.
21. Poynter JN, Siegmund KD, Weisenberger DJ, et al. Molecular characterization of MSI- H colorectal cancer by MLHI promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutation screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008. 17(11), 3208– 3215.
22. Wheeler JM, Bodmer WF, and Mortensen NJ. DNA mismatch repair genes and colorectal cancer. *Gut.* 2000a.47(1), 148– 153.
23. Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TI, et al. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015. 24(3), 512– 519.
24. He TC, Sparks AB, Rago C, et al. Identification of c- MYC as a target of the APC pathway. *Science.* 1998. 281(5382), 1509– 1512.
25. Thiel A, and Ristimaki A. Toward a molecular classification of colorectal cancer: the role of BRAF. *Front Oncol.* 2013. 3, 281.
26. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015. 21(11), 1350– 1356.
27. Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2014. 345(2), 235– 241.
28. Murthy S, Flanigan A, and Clearfield H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002. 31(2), 551– 564.
29. Romano M, Francesco F, Zarantonello L, et al. From inflammation to cancer in inflammatory bowel disease: molecular perspectives. *Anticancer Res.* 2016. 36(4), 1447– 1460.
30. Lochhead P, Chan AT, Giovannucci E, et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions. *Am J Gastroenterol*, 2014.109(8), 1205– 1214.
31. Sostres C, Gargallo CJ, and Lanas A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014. 5(1), 40– 49.
32. Ogino S, and Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn.* 2008. 10(1), 13– 27.
33. Gala MK, and Chan AT. Molecular pathways: aspirin and Wnt signalinga molecularly targeted approach to cancer prevention and treatment. *Clin Cancer Res.* 2015. 21(7), 1543– 1548.
34. Cummings LC, and Cooper GS. Colorectal cancer screening: update for 2011. *Semin Oncol.* 2011. 38(4), 483– 489.
35. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age- related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975– 2010. *JAMA Surg.* 2015. 150(1), 17– 22.
36. Siegel RL, Jemal A, and Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(6), 1695– 1698.
37. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organization. 2015. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. January 5, 2016 tarihinde [http:// globocan.iarc.fr/Pages/ fact\\_ sheets\\_ cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). adresinden ulaşılmıştır.
38. Lampe JW, Fredstrom SB, Slavin JL, and Potter JD. Sex differences in colonic function: a randomised trial. *Gut.* 1993.34(4), 531– 536.
39. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet.* 1997.17(1):79–83.
40. Rozen P, Shomrat R, Strul H, et al. Prevalence of the I1307K APC gene variant in Israeli Jews of differing ethnic origin and risk for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1999.116(1):54–57.
41. Weber TK, Chin HM, Rodriguez-Bigas M, et al. Novel hMLH1 and hMSH2 germline mutations in African Americans with colorectal cancer. *JAMA.* 1999. 281(24):2316–2320.
42. Murphy CC, Harlan LC, Warren JL, and Geiger AM. Race and insurance differences in the receipt of adjuvant chemotherapy among patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2015. 33(23), 2530– 2536.

43. Manser CN, and Bauerfeind P. Impact of socioeconomic status on incidence, mortality, and survival of colorectal cancer patients: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2014. 80(1), 42– 60.
44. Rao SR, Breen N, and Graubard BI. Trends in black- white disparities in breast and colorectal cancer screening rates in a changing screening environment: the Peters- Belson approach using United States National Health. Interview Surveys 2000- 2010. *Med Care.* 2015. 54(2), 133– 139.
45. Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, and Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer,* 2010. 46(15), 2681– 2695.
46. Leufkens AM, Duijnhoven FJ, Boshuizen HC, et al. Educational level and risk of colorectal cancer in EPIC with specific reference to tumor location. *Int J Cancer.* 2012. 130(3), 622– 630.
47. Lynch HT, Smyrk T, and Jass JR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and colonic adenomas: aggressive adenomas? *Semin Surg Oncol,* 1995. 11(6), 406– 410.
48. Lynch HT, and Smyrk T. 1998. An update on Lynch syndrome. *Curr Opin Oncol,* 10(4), 349– 356.
49. Houlston RS, and Tomlinson IP. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterology.* 2001.121(2), 282– 301.
50. Lynch HT, and Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. *Cancer.* 1996. 78(6), 1149– 1167.
51. Wheeler JM, Loukola A, Aaltonen LA, Mortensen NJ, and Bodmer WF. The role of hypermethylation of the hMLH1 promoter region in HNPCCversus MSI+ sporadic colorectal cancers. *J Med Genet,* 2000b. 37(8), 588– 592.
52. Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, et al. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(11):1380–1385.
53. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25(4):793–803.
54. Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004. 20(4), 24– 30.
55. Lennerz JK, Sloot KW, Le LP, et al. Colorectal cancer in Crohn's colitis is comparable to sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016. 31(5), 973– 982.
56. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.*1996.56(3), 523– 526.
57. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta- analysis. *World J Gastroenterol.* 2008. 14(22), 3484– 3489.
58. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta- analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol.*2011. 12(8), 785– 794.
59. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res.* 2005. 589(1), 47– 65.
60. Giovannucci E, Colditz GA, and Stampfer MJ. A meta- analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1993. 105(1), 130–141.
61. Ekbohm A, Yuen J, Adami HO, et al. Cholecystectomy and colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1993.105(1), 142– 147.
62. Zhao C, Ge Z, Wang Y, and Qian J. Meta- analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012.24(4), 375– 381.
63. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, and Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.*2016. 7(1), 22– 39.
64. Friedenreich CM, and Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr.* 2002. 132(11 Suppl), 3456– 3464.
65. Zhang X, Wu K, Cho E, et al. Prospective cohort studies of bowel movement frequency and laxative use and colorectal cancer incidence in US women and men. *Cancer Causes Control.* 2013. 24(5), 1015.

66. Giovannucci E. Insulin, insulin- like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr*, 131(11 Suppl), 2001a. 3109-3120.
67. Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, et al. Serum levels of IGF- I, IGFBP- 3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a metaanalysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2010. 126(7), 1702– 1715.
68. Yoon YS, Keum N, Zhang X, Cho E, and Giovannucci EL. Circulating levels of IGF- 1, IGFBP- 3, and IGF- 1/ IGFBP- 3 molar ratio and colorectal adenomas: a meta- analysis. *Cancer Epidemiol*. 2015a. 39(6), 1026– 1035.
69. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999. 91(13), 1147– 1154.
70. Yoon YS, Keum N, Zhang X, Cho E, and Giovannucci EL. Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: a metaanalysis. *Metabolism*. 2015b. 64(10), 1324– 1333.
71. Yao X, and Tian Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a metaanalysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2015. 26(2), 257– 268.
72. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011. 106(11):1911–1922.
73. Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012. 57(6):1576–1585.
74. Cho E, Smith- Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004a. 140(8), 603– 613.
75. Giovannucci E. Alcohol, one- carbon metabolism, and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. *J Nutr*. 2004. 134(9), 2475S– 2481S.
76. Seitz HK, and Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health*. 2007. 30(1), 38– 41, 44– 37.
77. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women. *J Natl Cancer Inst*. 1994. 86(3), 192– 199.
78. Liang PS, Chen TY, and Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta- analysis. *Int J Cancer*. 2009. 124(10), 2406– 2415.
79. Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. 7(6), 682– 688.
80. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutat Res*. 2004. 567(2– 3), 447– 474.
81. Curtin K, Samowitz WS, Wolff RK, et al. Somatic alterations, metabolizing genes and smoking in rectal cancer. *Int J Cancer*. 2009. 125(1), 158– 164.
82. Moghaddam AA, Woodward M, and Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007. 16(12), 2533– 2547.
83. Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B, et al. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer*. 2013.49(16), 3526– 3536.
84. Keum N, Greenwood DC, Lee DH et al. Adult weight gain and adiposityrelated cancers: a dose-response meta- analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* . 2015. 107(3).
85. Bernstein AM, Song M, Zhang X, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. *PLoS One*. 2015. 10(8), e0135959.
86. Egeberg R, Olsen A, Christensen J, et al. Associations between red meat and risks for colon and rectal cancer depend on the type of red meat consumed. *J Nutr*. 2013.143(4):464–472.
87. Shi Y, Yu PW, and Zeng DZ. Dose- response meta- analysis of poultry intake and colorectal cancer incidence and mortality. *Eur J Nutr*. 2015. 54(2), 243– 250.
88. Sinha R, Cross AJ, Daniel CR, et al. Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2012. 96(2):374–381.

89. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7(6):e39361.
90. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med*. 1999;340(3):169-176.
91. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 2000. 342(16):1149-1155.
92. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000;342(16):1156-1162.
93. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*. 1999. 91(11):916-932.
94. Wargovich MJ. New dietary anticarcinogens and prevention of gastrointestinal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1988.31(1):72-75.

## Bölüm 21

# KOLOREKTAL POLİPLER VE KOLON KANSERİ TARAMASI

Mukaddes TOZLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanser (CRC), dünyada 3. en yaygın kanserdir. CRC gelişen yaklaşık üç kişiden biri beş yıl içinde bu hastalıktan ölmektedir [1]. CRC gelişiminde tedavi edilebilir bir premalign evre vardır. CRC'in büyük çoğunluğu küçük adenomların yavaşça büyümesi, genetik değişikliklerin displastik poliplerde toplanması ve sonuçta CRC gelişmesi ile tanımlanan adenoma-karsinoma sekansı ile gelişir. Bu süreç genellikle sessizdir. Semptomlar daha az tedavi edilebilir olan ilerlemiş evrelerde ortaya çıkar. Adenomdan karsinoma ilerlemesinin en az 10 yıl sürdüğü düşünülmektedir. Tarama sırasında saptanan bu lezyonların, CRC'e ilerlemeden önce tespit edilerek çıkarılması ile insidans ve mortalitenin önemli derecede azaldığı saptanmıştır.

### KOLOREKTAL POLİPLER

Kolorektal polipler; kolon ve rektum mukozasından lümeneye çıkıntı yapan oluşumlardır. Kolon polipleri genellikle asemptomatiktir. Ancak ülser olup kanayabilir, rektumda ise tenesmusa neden olabilir ve yeterince büyükse bağırsak tıkanıklığı oluşturabilir. Makroskopik görüntüsüne göre; saplı (polip ve kolon duvarı arasında mukozal bir sap bulunur), sessil (sapsız, tabanı kolon mukozasına oturmuş), flat (düz, çapının yarısından az yüksekliğe sahip) ve deprese (çökük) olarak tanımlanırlar. Klinik verilere dayanarak, kolorektal polipler sporadik veya kalıtsal olarak ortaya çıkabilir. Sporadik kolorektal polipler, uzun süren çevresel etkilerden sonra gelişir. Yaşla ilişkilidir ve sıklıkla yaşlı hastalarda görülür. Genetik yatkınlık sonucu oluşan polipler, genellikle genç hastalarda ortaya çıkar. Kolonik polipler histolojik olarak; neoplastik (adenomlar, serrated adenomlar) ve neoplastik olmayan (inflamatuar, juvenil, hiperplastik) polipler olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD, mukaddestozlu@icloud.com



kindir. Gayta bazlı testler, kolonoskopi, sigmoidoskopi ve BTC dahil olmak üzere birçok tarama yöntemi mevcuttur. Tarama yöntemlerinin fayda ve riskleri hastayla tartışılmalı ve testin ulaşılabilirliği ve hastanın tercihine göre tarama yöntemine karar verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, polip, tarama

### **KAYNAKÇA**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34.
2. Provenzale D, Garrett JW, Condon SE, et al. Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990; 113: 760-763.
3. Yamaner S. Kolorektal Polipler. *Kolon Rektum Hast Derg* 2007; 17: :1-8.
4. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 492-502.
5. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-2270.
6. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1272-1278.
7. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, et al. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 343-348.
8. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-906.
9. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841.
10. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133: 1077-1085.
11. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-857.
12. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329; quiz 1314, 1330.
13. Rubio CA, Rodensjo M. Flat serrated adenomas and flat tubular adenomas of the colorectal mucosa: differences in the pattern of cell proliferation. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 756-760.
14. Yashiro M, Carethers JM, Laghi L et al. Genetic pathways in the evolution of morphologically distinct colorectal neoplasms. *Cancer Res* 2001; 61: 2676-2683.
15. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; 47: 32-40.
16. Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 705-711; quiz e746.
17. Chow E, Lipton L, Lynch E et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006; 131: 30-39.
18. Lindgren G, Liljegren A, Jaramillo E et al. Adenoma prevalence and cancer risk in familial non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2002; 50: 228-234.
19. Bussey HJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. In: Anthony PP, MacSween SN (eds). *Recent advances in gastrointestinal pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 169-177].
20. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM et al. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000; 157: 747-754.

21. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L, International Agency for Research on C. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 3: SE15-30.
22. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of P. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 162: 718-725.
23. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315: 2564-2575.
24. Canadian Task Force on Preventive Health C. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ* 2016; 188: 340-348.
25. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 250-281.
26. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017; 153: 307-323.
27. Garcia-Albeniz X, Hsu J, Bretthauer M, et al. Effectiveness of Screening Colonoscopy to Prevent Colorectal Cancer Among Medicare Beneficiaries Aged 70 to 79 Years: A Prospective Observational Study. *Ann Intern Med* 2017; 166: 18-26.
28. van Hees F, Zauber AG, Klabunde CN et al. The appropriateness of more intensive colonoscopy screening than recommended in Medicare beneficiaries: a modeling study. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1568-1576.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 - 2018 Ulusal Kanser Kontrol Planı. (30.06.2019 tarihinde <https://www.iccp-portal.org/plans/ulusal-kanser-kontrol-plani> adresinden ulaşılmıştır).
30. Bevan R, Rutter MD. Colorectal Cancer Screening-Who, How, and When? *Clin Endosc* 2018; 51: 37-49.
31. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-689.
32. Rex DK, Bond JH, Winawer S et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296-1308.
33. Bretthauer M. Colorectal cancer screening. *J Intern Med* 2011; 270: 87-98.
34. Weinberg DS, Barkun A, Turner BJ. Colorectal Cancer Screening in the United States: What Is the Best FIT? *Ann Intern Med* 2017; 166: 297-298.
35. Young GP, Symonds EL, Allison JE et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 609-622.
36. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 131-147.
37. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-1297.
38. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2664-2669.
39. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R. Endoscopist specialty is associated with incident colorectal cancer after a negative colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 275-279.
40. Ko CW, Dominitz JA, Green P et al. Specialty differences in polyp detection, removal, and biopsy during colonoscopy. *Am J Med* 2010; 123: 528-535.
41. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150: 849-857, W152.
42. Lopes G, Stern MC, Temin S et al. Early Detection for Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1-22.

## Bölüm 22

# MİKROBİYOM VE KOLOREKTAL KANSER

Atıl BİŞGİN<sup>1</sup>  
Abdullah HANTA<sup>2</sup>

Organizmaların kuşaklar boyunca aktardıkları özellikleri tek hücrelilerden çok hücrelilere kadar geniş bir perspektifte incelemek evrimsel süreçlerin incelenmesi ve bu alandaki çalışmalar ile mümkün hale gelmiştir. Bu sayede özellikle mikroorganizmaların hem birbirleri hem de farklı türler ile olan ilişkilerinin çözümlenmesi sağlık bilimleri alanında yürütülen biyoloji, moleküler biyoloji ve genetik ile mikrobiyolojinin ana çalışma konularından olan mikrobiyotayı doğurmuştur.

*Mikrobiyota* kavramı, bitkilerden hayvanlara kadar çalışılan tüm çok hücreli organizmalarda ve üzerlerinde bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik “mikroorganizmaların çevre bilimle ilgili topluluğu” olarak açıklanabilir. (1)

Mikrobiyota bakteri, archaea, protistler, mantarlar ve virüslerden oluşan mikroorganizmaların konak canlı ile olan ilişkisini inceler. Mikrobiyota kavramı ile benzer şekilde kullanılan *mikrobiyom* kelimesi ise hem mikroorganizmaların hem de mikroorganizmaların bulunduğu çevredeki tüm genomik materyali kapsayan bir terimdir. Bu nedenle mikrobiyomun ilgilendiği genomik materyali de içine alan *mikrobiyota* kavramı daha geniş kapsamlıdır.

Mikrobiyota çalışmaları kommensal, simbiyotik ve patojenik olarak konakla mikroorganizmalar arasındaki ilişkiye göre sınıflandırılabilir gibi konak organizmalara göre de insan mikrobiyotası, insan dışı hayvan (non-human animal) mikrobiyotası ve bitki mikrobiyotası şeklinde de sınıflara ayrılabilir.

İnsan mikrobiyotası gastrointestinal yollar, deri, meme bezleri, plasenta, seminal sıvı, uterus, yumurtalık folikülleri, akciğer, tükürük, oral mukoza, konjonktiva

<sup>1</sup> Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi ve Klinikleri, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), abisgin@yahoo.com

<sup>2</sup> Moleküler Biyolog, Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), abduallahanta@gmail.com

terotoksinin, *Escherichia coli*'nin kolibaktin toksininin, primer ve sekonder safra tuzları ve asitlerinin Clostridium türleriyle dönüşümünün ilişkisi bildirilmiştir (6) Mikrobiyotadaki genlerin ayrıntılı biçimde metagenomik olarak çalışılması neticesinde elde edilecek verilerin, insan genom projesinin açıklanması ile birlikte genetik hastalıkların tanı ve tedavisindeki gelişmelerin ivme kazanmasına benzer bir etki oluşturmaları beklenmektedir. Özellikle de kolorektal kanser özelinde fekal materyaliyle yapılan çalışmalar halen çok yeni bir alan olup, bu materyalin kolorektal kanserin erken non-invazif tanısından hastaların sağaltımına kadar tüm alanda önemli bir potansiyel teşkil etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Lederberg, J; McCray, AT (2001). "Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words". *Scientist*. 15: 8.
2. Sender, R; Fuchs, S; Milo, R (January 2016). "Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans". *Cell*. 164 (3): 337–40. doi:10.1016/j.cell.2016.01.013. PMID 26824647.
3. NIH Human Microbiome Working Group (2009). "The NIH Human Microbiome Project". *Genome Res*. 19 (12): 2317–2323. doi:10.1101/gr.096651.109. PMC 2792171. PMID 19819907..
4. Vestheim, H.; Jarman, S. N. (2008). "Blocking primers to enhance PCR amplification of rare sequences in mixed samples – a case study on prey DNA in Antarctic krill stomachs". *Frontiers in Zoology*. 5: 12. doi:10.1186/1742-9994-5-12. PMC 2517594. PMID 18638418.
5. Quince, C., et al. (2017). "Shotgun metagenomics, from sampling to analysis." *Nature Biotechnology* 35: 833.
6. Maltez Thomas A, Manghi P, Asnicar F, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat Med*. 2019. doi: 10.1038/s41591-019-0405-7.

## Bölüm 23

# KOLON KANSERİNDE GÜNCEL EVRELEME

Bilgin DEMİR<sup>1</sup>

Kolorektal kanser (KRK) tanısı alan hastalarda, hastalığın lokal ve uzak yayılımı, tedavi ve prognozu belirlemek için tespit edilir. Biyopsi örneğinin gözden geçirilmesi, özellikle kanserli bir polip için klinik evreleme çalışmaları ve cerrahi rezeksiyon ihtiyacı hakkında karar vermede önemlidir. Tamamen çıkarılmış invaziv malignite alanı olan poliplerde; istenmeyen histolojik özelliklere sahip olmayan (pozitif sınır, düşük grade, lenfovasküler yayılım) ve düşük metastaz riski olan hastalarda, tek başına polipektomi yeterli olabilir. Polip saplı ise bu daha kolay belirlenir.

### TNM EVRELEME SİSTEMİ

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AKOK) / Uluslararası Kanser Kontrolü Birliğinin (UICC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi; KRK için tercih edilen evreleme sistemidir. Daha önce kullanılan Astler-Coller modifikasyonlu Duke sınıflandırmasının kullanılması tavsiye edilmez. Eski sınıflamalar sadece tarihsel öneme sahip olarak kabul edilmeli ve yalnızca yapılan çalışmaları anlamak amacıyla bakılabilir. Çünkü geçmişte bu eski sınıflandırmalar kullanarak çalışmalar yapılmıştır.

TNM sistemi kolorektal tümörleri; boyutuna bakılmaksızın primerin invazivliği (T evresi), konum veya boyutuna bağlı olmaksızın metastatik lokal-bölgesel lenf nodlarının (LN) sayısı (N evresi) ve uzak metastatik hastalığın (M evresi) varlığı veya yokluğuna göre sınıflandırılır.

### T EVRESİ

Txdurumu, eksik bilgi nedeniyle tümör invazyon derecesini tarif edememe anlamına gelir. İn situ adenokarsinom, intramukozal karsinom (Tis), glandüler bazal

<sup>1</sup> Uzm.Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, bilgin287@hotmail.com

faıdası, karaciğer rezeksiyonu adayları olarak kabul edilen hastalarda ekstra-hepatik metastazları saptamaktır.

## REKTAL KANSER İÇİN BÖLGESEL EVRELEME

Cerrahi yaklaşımı seçmek ve cerrahi öncesi ilk kemoradyoterapiye aday olan hastaları belirlemek için tedaviden önce rektum ve hastalık kapsamındaki tümör konumunun doğru bir şekilde belirlenmesi gerekir.

Dijital rektal muayene, rijit sigmoidoskopi, transrektal ultrason, transrektal endoskopik ultrason ve pelvik MRG, lokal eksizeyona karşı radikal rezeksiyon ihtiyacını ve hastanın preoperatif tedavi için aday olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir.

### Kaynaklar

1. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis of 5,988 patients. Paper presented at: 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2003; Chicago, IL
2. Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am CollSurg* 2013;217(2):181-190.
3. Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251. Corrected at 4th printing, 2018.
4. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J SurgOncol* 2014; 40:263.
5. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993; 71:4187.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (Accessed on April 23, 2019).
7. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. *SeminOncol* 1991; 18:99.
8. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419.
9. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *EurRadiol* 1999; 9:78.
10. Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. *J R CollSurgEdinb* 1996; 41:232.
11. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and pre-operative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:301.
12. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999; 65:205.
13. Valls C, Lopez E, Gumà A, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1341.
14. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207:984.
15. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *RadiolClin North Am* 1997; 35:457.
16. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann SurgOncol* 2009; 16:327.

17. Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, et al. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:44.
18. Stone MD, Kane R, Bothe A Jr, et al. Intraoperative ultrasound imaging of the liver at the time of colorectal cancer resection. *Arch Surg* 1994; 129:431.
19. Machi J, Isomoto H, Yamashita Y, et al. Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer: comparative accuracy with traditional procedures. *Surgery* 1987; 101:678.
20. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:569.
21. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann SurgOncol* 2013; 20:4022.
22. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014; 259:861.
23. 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; 257:674.
24. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007.
25. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann SurgOncol* 2008; 15:704.
26. Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, et al. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. 14-EHC046-EF, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2014.
27. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:759.
28. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37:862.
29. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann SurgOncol* 2001; 8:779.
30. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227:319.

## Bölüm 24

# KOLOREKTAL KANSERİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ

İlknur YURTSEVER<sup>1</sup>

Kolorektal kanserler (CRC'ler), çeşitli genomik ve epigenomik değişiklikler ile karakterize edilen bir grup moleküler heterojen hastalıkları temsil eder. CRC'lerin moleküler patolojik epidemiyolojisi konusundaki artan anlayışımız, onların sınıflandırmalarını, değişken klinik sonuçları olan heterojen bir hastalık grubundan, kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanmasına ve CRC'li hastaların yönetimini iyileştirmesine olanak sağlayacak bir gelişme olan karakteristik moleküler alt tiplere ayırmamızı sağlamıştır. CRC'lerin moleküler manzaralarına ilişkin bilgi hızla artmaktadır; bu nedenle, bu derleme, CRC'lerin moleküler patolojik epidemiyolojisi ile ilgili son güncellemeler üzerine bir perspektif sunmaktadır.

## 1. MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER

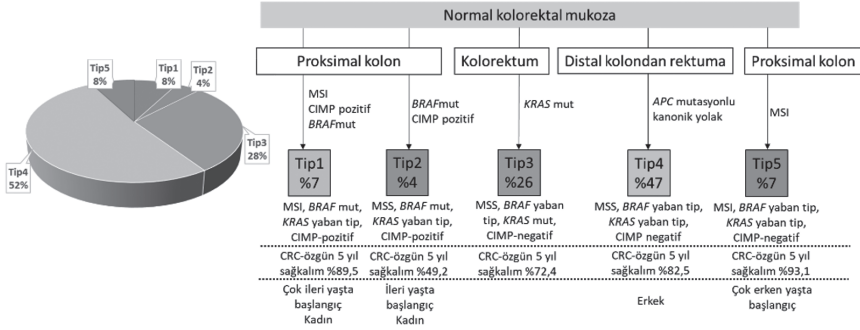
Kilit moleküler biyobelirteçler, biyolojik heterojen kolorektal karsinomaların anlaşılması ve teşhisi, tedavi yanıtı ve tekrarlama riskini tahmin etmede kullanılabilmesi için alttiplerine sınıflandırmada önemlidir. Bu kilit moleküler özellikler veya yollar, bireysel tedavi hedeflerine olanak sağlayabilirler.

### 1.1. CIN (Kromozomal Kararsızlık)

Genomik kararsızlığı edinme, tümör gelişiminin farklı bir özelliğidir ve kolorektal kanseri gelişiminde 3 farklı yolak vardır: CIN, MSI (mikrosatellit kararsızlığı) ve CIMP (CpG ada metilatör fenotip) (1,2). CIN, MSI veya CIMP ile kıyaslandığında kolorektal kanserinin en yaygın özelliğidir (%75-85) (3). Kolorektal kanserde CIN'in nedenini tanımlamadaki önemli süreç tanımlanmasına rağmen, onun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir (1,4,5). Olası mekanizmalar, kromozom ayrılmasındaki değişiklikler, telomeraz fonksiyon bozukluğu ve *TP53* ve *APC* gibi kritik genleri etkileyen DNA hasara cevabı içermektedir. Temel hücre

<sup>1</sup> Öğretim Görevlisi, İstanbul Medipol Üniversitesi, iyurtsever@medipol.edu.tr





**Şekil 2.** MSI ve CIMP durumu ve BRAF ve KRAS mutasyonlarının varlığını temel alarak 5 alttıpe categorize edilmesi (63). CIMP, CpG ada metilatör fenotip; CIN, kromozomal kararsız; CMS, consensus moleküler alttıpe; EMT, epital-mezenşimal geçiş; MSS, mikro-satellit kararlı; SCNA, somatic kopya sayısı değişimi.

## KAYNAKÇA

- Pino MS, Chung DC, The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010, 138, 2059–2072.
- Inamura K. Colorectal cancers: An update on their molecular pathology. *Cancers* 2018, 10,26.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012, 487, 330–337.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 525–532.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998, 396, 643–649.
- Carethers JM, Jung BH, Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology*2015, 149, 1177–1190.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998, 58, 5248–5257.
- Ogino S, Noshio K, Kirkner GJ, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009, 58, 90–96.
- Giannakis M, Hodis E, Jasmine Mu X, et al. RNF43 is frequently mutated in colorectal and endometrial cancers. *Nat. Genet.* 2014, 46, 1264–1266.
- Yan HHN, Lai JCW, Ho SL, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut* 2017, 66, 1645–1656.
- Kawakami H, Zaanen A, Sinicrope FA, Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2015, 16, 30.
- Vilar E, Gruber SB, Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*2010, 7, 153–162.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monge G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 3219–3226.
- Gavin PG, Paik S, Yothers G, et al. Colon cancer mutation: Prognosis/prediction–response. *Clin. Cancer Res.* 2013, 19, 1301.
- Collura A, Lagrange A, Svrcek M, et al. Patients with colorectal tumors with microsatellite instability and large deletions in HSP110 T17 have improved response to 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Gastroenterology* 2014, 146, 401–411.

16. Dorard C, de Thonel A, Collura A, et al. Expression of a mutant HSP110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves disease prognosis. *Nat. Med.* 2011, 17, 1283–1289.
17. American Association for Cancer Research. First tissue-agnostic drug approval issued. *Cancer Discov.* 2017, 7, 656.
18. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 1182–1191.
19. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat. Rev.* 2016, 51, 19–26.
20. Gargiulo P, Della Pepa C, Berardi S, et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermuted Endometrial Cancers: New candidates for checkpoint blockade immunotherapy? *Cancer Treat. Rev.* 2016, 48, 61–68.
21. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015, 5, 43–51.
22. Jia M, Jansen L, Walter V, Tagscherer K, et al. No association of CpG island methylator phenotype and colorectal cancer survival: Population-based study. *Br. J. Cancer* 2016, 115, 1359–1366.
23. Jia M, Gao X, Zhang Y, et al. Different definitions of CpG island methylator phenotype and outcomes of colorectal cancer: A systematic review. *Clin. Epigenet.* 2016, 8, 25.
24. East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017, 66, 1181–1196.
25. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 1095–1105.
26. Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, Guarinos C, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013, 144, 926–932.
27. Popanda O, Zheng C, Magdeburg JR, et al. Mutation analysis of replicative genes encoding the large subunits of DNA polymerase alpha and replication factors A and C in human sporadic colorectal cancers. *Int. J. Cancer* 2000, 86, 318–324.
28. Briggs S, Tomlinson. Germline and somatic polymerase epsilon and delta mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J. Pathol.* 2013, 230, 148–153.
29. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat. Genet.* 2013, 45, 136–144.
30. Stenzinger A, Pfarr N, Endris V, et al. Mutations in POLE and survival of colorectal cancer patients—Link to disease stage and treatment. *Cancer Med.* 2014, 3, 1527–1538.
31. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2509–2520.
32. Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 813–820.
33. Chen RZ, Pettersson U, Beard C, et al. DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. *Nature* 1998, 395, 89–93.
34. Rodic N, Burns KH. Long interspersed element-1 (LINE-1): Passenger or driver in human neoplasms? *PLoS Genet.* 2013, 9, e1003402.
35. Yang AS, Estecio MR, Doshi K, et al. A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Res.* 2004, 32, e38.
36. Faulkner GJ, Kimura Y, Daub CO, et al. The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat. Genet.* 2009, 41, 563–571.
37. Mueller C, Aschacher T, Wolf B, et al. A role of LINE-1 in telomere regulation. *Front. Biosci.* 2018, 23, 1310–1319.
38. Baba Y, Huttenhower C, Noshko K, et al. Epigenomic diversity of colorectal cancer indicated by LINE-1 methylation in a database of 869 tumors. *Mol. Cancer* 2010, 9, 125.

39. Inamura K, Yamauchi M, Nishihara R, et al. Tumor LINE-1 methylation level and microsatellite instability in relation to colorectal cancer prognosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014, 106.
40. Scott EC, Gardner EJ, Masood A, et al. A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer. *Genome Res.* 2016, 26, 745–755.
41. Nagai Y, Sunami E, Yamamoto Y, et al. LINE-1 hypomethylation status of circulating cell-free DNA in plasma as a biomarker for colorectal cancer. *Oncotarget* 2017, 8, 11906–11916.
42. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 753–762.
43. Van Brummelen E.M.J, de Boer A, Beijnen JH, et al. BRAF mutations as predictive biomarker for response to anti-EGFR monoclonal antibodies. *Oncologist* 2017, 22, 864–872.
44. Xu JM, Wang Y, Wang YL, et al. PIK3CA Mutations Contribute to Acquired Cetuximab Resistance in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 4602–4616.
45. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 4032–4038.
46. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 4023–4031.
47. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 1867–1876.
48. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat. Genet.* 2001, 29, 117–129.
49. Xu Y, Pasche B. TGF-beta signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2007, 16, 14–20.
50. Katz LH, Likhter M, Jogunoori W, et al. TGF-beta signaling in liver and gastrointestinal cancers. *Cancer Lett.* 2016, 379, 166–172.
51. Liu J, Zhang C, Hu W, et al. Tumor suppressor p53 and its mutants in cancer metabolism. *Cancer Lett.* 2015, 356, 197–203.
52. Hao HX, Xie Y, Zhang Y, et al. ZNRF3 promotes Wnt receptor turnover in an R-spondin-sensitive manner. *Nature* 2012, 485, 195–200.
53. Li Y, Oliver PG, Lu W, et al. SRI36160 is a specific inhibitor of Wnt/beta-catenin signaling in human pancreatic and colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 2017, 389, 41–48.
54. Chellappa K, Robertson GR, Sladek FM. HNF4alpha: A new biomarker in colon cancer? *Biomark. Med.* 2012, 6, 297–300.
55. Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat. Genet.* 1999, 21, 187–190.
56. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat. Med.* 2013, 19, 619–625.
57. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J. Pathol.* 2013, 231, 63–76.
58. Marisa L, de Reynies A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: Characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med.* 2013, 10, e1001453.
59. Schlicker A, Beran G, Chresta CM, et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med. Genom.* 2012, 5, 66.
60. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat. Med.* 2015, 21, 1350–1356.
61. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology* 2015, 148, 88–99.
62. Sinicrope FA, Okamoto K, Kasi PM, et al. Molecular biomarkers in the personalized treatment of colorectal cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 14, 651–658.
63. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology* 2015, 148, 77–87.

## Bölüm 25

# HEREDİTER KOLON KANSERİ

Özlem ÖZDEMİR<sup>1</sup>  
Ahmet ALACACIOĞLU<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kalıtsal kolon kanseri, belirli kanser riskleri olan sendromları ve farklı genlerde genetik mutasyonları kapsamakta olup ABD’li genel popülasyonda, 20 ile 79 yaşları arasında yetişkinlerin yüzde 5-10’unda birinci derece akrabada kolorektal kanser olduğu saptanmıştır (1). Tarama ve koruma önlemleri, tanımlanmış ilişkili kanserler ve risk seviyeleri her sendrom için özelleştirilmiş olup bu yazıda en sık görülen sendromlar :Lynch sendromu (LS), Ailesel Adenomatöz Polipozu (FAP), Zayıflatılmış Ailesel Adenomatöz Polipozu (AFAP), Gastrik Adenokarsinom ve Mide Proksimal Polipozu (GAPP), MUTYH-İlişkili Polipozis (MAP), Polimeraz Prova Önleme İlişkili Polipoz (PPAP), Peutz-Jeghers sendromu (PJS), Juvenil Polipoz sendromu (JPS) ve Cowden sendromu (CS) gözden geçirilecektir.

### LYNCH SENDROMU (LS)

Lynch sendromu, DNA uyumsuzluğu onarımı (Mismatch repair; MMR) geninden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) birindeki germline mutasyonundan veya EPCAM genindeki delesyon nedeniyle MSH2 ekspresyonunun kaybından kaynaklanan otozomal dominant bir hastalıktır. Lynch sendromu, en sık görülen kalıtsal kolorektal kanser (CRC) duyarlılık sendromudur ve yeni tanı konmuş CRC vakalarının yaklaşık yüzde 3’ünü ve endometriyal kanserlerin yüzde 3’ünü oluşturur (2).

Lynch sendromundaki CRC’ler sıklıkla sağ kolon yerleşimli olup, adenomlar sporadik adenomlara kıyasla daha büyük, daha yassı, daha sık proksimal ve daha

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Özlem ÖZDEMİR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka EAH ozdemirozlem.md@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH dralacacioglu@gmail.com

mental aşırı büyüme, lipomatoz, arteriyovenöz malformasyon ve epidermal nevüs [SOLAMEN]) sendrom ve makrosefali ile otizm dahil olmak üzere diğer birkaç sendrom PTEN mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç: Kalıtsal kolorektal kanser sendromları sık görülür ancak tarama programlarının yaygınlaştırılmaması sonucu koruma önlemleri de gecikmektedir. Tanı konulduktan sonra, tüm risk altındaki aile üyeleri, kanser sendromunu miras alıp almadıklarını belirlemek için testlerden geçirilebilir. Sonuç olarak aile üyelerinin çoğu polipozis gelişimi ve kanserden etkilenmesinin önüne erken müdahale edilerek geçilebilmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC 3rd, Hampel H, Baxter N, Boland CR, Burt RW, Butterly L, Doerr M, Doroshenk M, Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer*. 2016 Sep;122(17):2633-45. Epub 2016 Jun 3.
2. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res*. 2006;66:7810-7817.
3. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15- year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118:829-834.
4. Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424-425.
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-268.
6. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:464-471.
7. Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E, Lagerstedt K, Nilbert M. The added value of PMS2 immunostaining in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2006;5:353-358.
8. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-2087.
9. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*. 2009;11:42-65.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for genetic/familial high-risk assessment: colorectal V.3.2017. National Comprehensive Cancer Network IARRAJ 2017; Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf). (Accessed March 23, 2018).
11. Felton KEA, Gilchrist ADM, Andrew SE. Constitutive deficiency in DNA mismatch repair. *Clin Genet*. 2007;71:483-498.
12. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet*. 2013;45:136-144.
13. Wimmer K, Beilken A, Ripperger T, et al. A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. *Fam Cancer*. 2017;16:67-71.

14. Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al. POLE and POLD mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med.* 2016;18:325–332.
15. Brett MCA, Hershman MJ, Glazer G. Other manifestations of familial adenomatous polyposis. In: Phillips RKS, Spiegelman AD, Thomson JPS, eds. *Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes.* London: Edward Arnold; 1994:143–160.
16. Chen CS, Phillips KD, Grist S, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in familial colorectal cancer. *Fam Cancer.* 2006;5:397–404.
17. Rekik NM, Ben Salah S, Kallel N, Kamoun M, Charfi N, Abid M. Adrenocortical secreting mass in a patient with Gardner's syndrome: a case report. *Case Report Med.* 2010;2010 682081.
18. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1991;101:635–639.
19. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993;328:1313–1316.
20. Neklason DW, Stevens J, Boucher KM, et al. American founder mutation for attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:46–52.
21. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 2004;127:444–451.
22. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012;61:774–779.
23. Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:1–16.
24. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet.* 2005;77:112–119.
25. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer.* 2006;119:807–814.
26. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2009;137:1976–1985.
27. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J.* 1975;136:71–82.
28. van Veelen W, Korsse SE, Van de Laar L. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene.* 2011;30:2289–2303.
29. Calva-Cerqueira D, Chinnathambi S, Pechman B, Bair J, Larsen-Haidle J, Howe JR. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. *Clin Genet.* 2009;75:79–85.
30. Larsen Haidle J, Howe JR, et al. Juvenile polyposis syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, eds. *Juvenile polyposis syndrome.* GeneReviews\_ 2017; Available at: [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469). (Accessed March 23, 2018).
31. Crocker MK, Gourgari E, Lodish M, Stratakis CA. Use of aromatase inhibitors in large cell calcifying Sertoli cell tumors: effects on gynecomastia, growth velocity and bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E2673–E2680.
32. Brosens LAA, van Hattem A, Hyilind LM, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut.* 2007;56:965–967.
33. O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, et al. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:886–892.
34. Oncel M, Church JM, Remzi FH, Fazio VW. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:49–55.
35. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:751–756.

36. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139:1927–1933.
37. Tan MH, Mester J, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18:400–407.

## Bölüm 26

# KOLOREKTAL KANSERDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Ahmet SEZER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolon kanserinde klinik sonuçları önceden belirleyebilmek ve tedavi seçimini kolaylaştırmak için bazı belirteçler belirlenmiştir(1)(tablo-1). Günlük pratikte bu belirteçleri göz önüne alarak hastaya gereğinden az veya çok tedavi verme riski en aza indirilmiş olur. Hem metastatik kolorektal kanserli hastalarda hedefleyici tedavileri seçmek ve hastanın prognozu açısından öngöründe bulunmak için hem de özellikle evre II hastalarda adjuvan tedavi kararı verirken bazı moleküler testleri rutin olarak yapmak gerekmektedir.

**Tablo-1. Prediktif ve prognostik belirteçler**

Klinik belirteçler	<ul style="list-style-type: none"><li>- ECOG PS</li><li>- Periton metastazı varlığı</li><li>- Primer tümör yeri</li></ul>
Patolojik belirteçler	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lenf nodu sayısı/tutulumu</li><li>- Tümör grade</li><li>- Histolojik tip</li><li>- Perinöral invazyon varlığı</li><li>- Pozitif radial sınır varlığı</li></ul>
Laboratuvar belirteçler	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alkalen fosfataz düzeyi</li><li>- Laktat dehidrogenaz düzeyi</li><li>- CEA düzeyi</li><li>- Ca 19-9 düzeyi</li><li>- Serpin B5 ekspresyonu</li></ul>
Moleküler belirteçler	<ul style="list-style-type: none"><li>- KRAS mutasyonu</li><li>- NRAS mutasyonu</li><li>- BRAF mutasyonu</li><li>- PTEN ekspresyonu</li><li>- PI3KCA mutasyonu</li><li>- DNA mismatch repair</li><li>- Microsatellit instabilite</li></ul>

1 Doç Dr. , Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, drsezer@hotmail.com.tr



olan kolon kanserli hastalarda çok iyi bir prognoz vardır ve bu hastalar 5-fluorourasil temelli tedavilerden fayda görmezler (66). 12 guideline tüm yeni tanı kolorektal kanserli hastalarda bu testin yapılmasını önermektedir(12). dMMR/MSI-high kolorektal kanserli hastalarda checkpoint proteinlerin (PDL-1, PD-1, CTLA-4, LAG-3, IDO) ekspresyonunda artış görülmüştür (67). Bu veriden yola çıkarak yapılan faz 2 çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda pembrolizumab ile %62 objektif yanıt elde edilmiştir (68).

### Sonuç:

Gerek erken evre gerekse metastatik kolorektal tanıli hastalarda yanıtı ve sağ kalımı öngören literatürde kabul edilmiş birçok prognostik ve prediktif belirteç vardır. Tedavi kararı verirken bu belirteçleri göz önünde bulundurmak hem hastaya en uygun tedaviyi hem de belki gereksiz bazen de zararlı olabilecek tedavileri vermekten uzak tutmayı sağlar.

**Anahtar kelimeler:** kolorektal kanser, prediktif faktörler, prognostik faktörler.

### KAYNAKÇA:

1. Sinicrope A.F, Okamoto K, Kasi P.M, Kawamaki H. Molecular biomarkers in the personalized treatment of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(5):651-58.
2. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57:1866-1870.
3. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1948-55.
4. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *Scientific World Journal* 2013;2013:978394.
5. Teo M. Peritoneal based malignancies and their treatment. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:545-772.
6. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015 Jul;51(11):1405-14.
7. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2016 Aug;21(8):988-94.
8. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015 Feb 24;107(3).
9. Lee MS, Advani SM, Morris J, et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (αEGFR) therapy. ASCO meeting abstract 2016:34:3506.
10. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). ASCO meeting abstract 2016:34:3504.
11. Chen KH, Shao YY, Chen HM, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016 May 24;16:327.

12. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
13. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer:2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
14. Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologist consensus statment. *Arch Pat Lab Med* 2000;124:979-94.
15. Sobin HL, Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pNO. *Cancer* 2001;92:452.
16. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIb and IIIc colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-74.
17. Cleothoak DA, Sahami S, Vander Zaag HJ, et al. The prognostic value of micrometastasis and isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2014;40:263-69.
18. Protic M, Stojadinovic A, Nissam A, et al. prognostic effect of ultra staging node negative colon cancer without adjuvant therapy. A prospective National cancer Instutue sponsored clinical trial. *Journal of American College of Surgeons* 2015;21:643-51.
19. Graf W, Bergström R, Pahlman L, Glimelius B. Appraisal of a model for prediction of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:453-57.
20. Yamaguchi T, Taniguchi H, Fujita S, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma. *Histopathology* 2012;61:162-169.
21. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et l. Perineural invasion is an independant predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-37.
22. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-31.
23. Quah HM. Identification of patients with high risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rect* 2008;51:53-57.
24. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002 Apr;235(4):449-57.
25. Chibaudel B, Tournigand C, Artru P, et al. FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer and high alkaline phosphatase level: an exploratory cohort of the GERCOR OPTIMOX1 study. *Ann Oncol* 2009;20:1383-86.
26. Kemeny N, Braun DW. Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell account. *Am J Med* 1983;74:786-94.
27. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin based or irinotecan based first line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *The Oncologist* 2011;16:1228-38.
28. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:272-277.
29. Biricik S.F, Bilici A, Tural D, et al. Are high initial CEA and CA 19-9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? *Tumour Biol* 2013;34:2233-2239.
30. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioemboliza- tion as a Salvage Therapy for Heavily Pretreated Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors That Affect Outcomes. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Dec;14(4):296-305.
31. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2008;55:138-142.
32. Takada A, Ohmori K, Yoneda T, et al. Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Res* 1993;53:354-361.

33. Baek JY, Yeo HY, Chang HJ, et al. Serpin B5 is a CEA-interacting biomarker for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014;134:1595-1604.
34. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, et al. Five year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5721-27.
35. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, Bodmer WF. Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer* 1999;35:335-351.
36. Arteaga C. Targeting HER1/EGFR: a molecular approach to cancer therapy. *Semin Oncol* 2003;30:3-14.
37. Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol* 2002;29:3-9.
38. Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. NRAS mutations are rare in colorectal cancer. *Diagn Mol Pathol* 2010;19:157-163.
39. Etienne Gimeldi M-C, Formenta J-L, Francoual M, et al. KRAS mutation in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-35.
40. Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:324-29.
41. Amado IG, Wolf M, Peters M, et al. Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
42. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab FOLFOX 4 treatment and RAS mutation in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
43. Heinemann V, Weikersthal, L.F., Decker, T. et al, FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075
44. Karapetis, C.S., Khambata-Ford, S., Jonker, D.J. et al, K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
45. Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:465-472.
46. Maughan, T.S., Adams, R.A., Smith, C.G. et al, Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114.
47. Rajagopalan, H., Bardelli, A., Lengauer, C. et al, Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
48. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474.
49. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
50. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P et, al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first line treatment for KRAS wild type metastatic colorectal cancer:pooled analysis of the CYRISTAL and OPUS randomized clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-75.
51. Pietrantonio F, Petrelli F, Couni A, et al. Predictive role of BRAF mutation in patient with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(5):587-94.
52. Kopetz, S., Chang, G.J., Overman, M.J. et al, Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-83.
53. Lito, P., Pratilas, C.A., Joseph, E.W. et al, Relief of profound feedback inhibition of mitogenic signaling by RAF inhibitors attenuates their activity in BRAFV600E melanomas. *Cancer Cell* 2012;22:668-82.

54. Corcoran, R.B., Atreya, C.E., Falchook, G.S. et al, Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4023–31.
55. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
56. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671.
57. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99.
58. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter “RASCAL” study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:675-684.
59. Yokota T. Are KRAS/BRAF mutations potent prognostic and/or predictive biomarkers in colorectal cancers? *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12:163-171.
60. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577.
61. Divitiis C, Nasti G, Montano M, et al. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality. *World Gastroenterol* 2014;20(41):15049-15059.
62. De Roock W, Claes B, Bernasconi D. et al, Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753–762.
63. Koopman, M., Kortman, G.A., Mekenkamp, L. et al, Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266–273.
64. Sinicrope, F.A., Sargent, D.J. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1506–1512
65. Gavin, P.G., Colangelo, L.H., Fumagalli, D. et al, Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012;18:6531–6541.
66. Sargent, D.J., Marsoni, S., Monges, G. et al, Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219–26.
67. Llosa, N.J., Cruise, M., Tam, A. et al, The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5:43–51.
68. Le, D.T., Uram, J.N., Wang, H. et al, PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–2520.

## Bölüm 27

# ERKEN EVRE KOLON KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Kadir YILDIRIM<sup>1</sup>

Kolorektal kanser(KRK)'ler gastrointestinal sistemde en sık rastlanan kanserlerdir. KRK'ler, görülme sıklığı bakımından tüm kanserler arasında erkeklerde üçüncü,kadınlarda ikinci sırada yer almaktadır. KRK nedeniyle ölümler, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında; erkeklerde akciğer, karaciğer ve mideden sonra dördüncü sırada, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır(1,2).

Kolon kanseri gastrointestinal sistem tümörleri içinde, cerrahi tedavi ile en çok kür sağlanabilen kanserlerdir. Kolon kanseri erken evrede yakalandığında, uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen bir malignitedir. İleri evre tümörlerde ise 5 yıllık sağ kalım ancak %0-16 civarındadır(1, 3).

Son zamanlarda kolon kanserlerinde genel sağ kalım süresinde artış olduğu görülmüştür. Bu durum, tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygınlaşması, yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi, radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanıma girmesi ile ilişkilidir.

Yaş artışıyla kolon kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır ve olguların %90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden tarama programlarını başlatma yaşı da buna göre belirlenmiştir. En sık rastlandığı yaş grubu 6. ve 7. dekadlardır. Kolon kanseri olgularında , genel olarak insidans ile cinsiyet arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir(4).

### ERKEN TANI VE KLİNİK

Son yapılan çalışmalar uygun tarama ve tedavi ile KRK ve bu maligniteden ölüm sayılarının azaldığını göstermiştir. Kolon kanserinin tanısı genellikle kolonoskopi ile konulmaktadır. Kolonoskopi ile adenomatöz poliplerin bulunması ve çıkarılması

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, İstinye Üniversitesi, E-mail: kdryldrm@windowslive.com

ye sahip olma gibi yüksek riskli durumlarda) adjuvan kemoterapi önerilmiştir(6, 17, 18).

### **Evre 3: Lenf Düğümü Metastazı(Herhangi bir T,N1,M0)**

Bu hastalarda lokal ve uzak nüks riski önemli olduğundan bu hastalara rutin adjuvan kemoterapi uygulanır. Kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararını gösteren çalışmalar ağırlıklı olarak evre-3 hastaları kapsamaktadır. Dolayısı ile yapılan analizler ve sağkalım üzerindeki olumlu etkiler bu evredeki hastalar için geçerlidir(1).

### **Evre 4: Uzak Metastaz(T herhangi,N herhangi,M1)**

Evre 4 kolon kanseri hastalarında sağkalım oldukça düşüktür. Sistemik hastalığı olanların yaklaşık %15 inde metastazlar karaciğere sınırlıdır. Bunlarında %20 si küratif rezeke edilebilir. Rezeksiyon yapılanlarda yapılmayanlara göre 5 yıllık sağkalım %20-40 artmıştır. Hastaların tümü adjuvan kemoterapi gerektirir(1).

**Anahtar Kelimeler:** Kolon kanseri, erken evre, tedavi

### **KAYNAKÇA**

1. Bullard KM, Rothenberger DA. (2015). Colon, Rectum, and Anus. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG,Matthews JB, Pollock RE(Eds). Schwartz's Principles of Surgery(Tenth edit, pp 1175-1236). New York, The McGraw-Hill Companies Inc.
2. Globocan (2018). Estimated Cancer Incidence,Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
3. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol. 2003;16(4):376-388.
4. Ertürk S. (2010). Kolorektal Kanserler: Epidemiyoloji, Etiyolojide Rol Oynayan Etkenler, Tarama ve Kemoprevansiyon. Baykan A,Zorluoğlu A,Geçim E,Terzi C(Editörler). Kolon ve Rektum Kanseri(1.Baskı, s. 15-28). İstanbul: Seçil Ofset Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ltd.Şti.
5. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN(1999). Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: Gastrointestinal pathology an atlas and text (Second edit, pp 909-1068). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
6. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Mosby. 2004;1:776- 855.
7. Christine A, Lacobuzio D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone Elsevier. 2005:367-394.
8. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserde Histopatoloji. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery. 2004;9(1): 25-27.
9. Sayek İ(2004). Kolon-Rektum Kanseri. Sayek İ(Ed.),Temel Cerrahi içinde (s. 1243-1250). Ankara; Güneş Kitabevi.
10. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. Totowa, NJ: Humana Press. 2002:247.
11. Libutti SK, Teper JE, Saltz LB (2008). Rectum Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds.), Cancer(1285-1301). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
12. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2017;60:999.

13. Akçal T, Ertürk S. (2010). Kolon Kanseri Cerrahisi: Ameliyat Teknikleri. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (Editörler). Kolon ve Rektum Kanseri (1. Baskı, s. 235-247). İstanbul: Seçil Ofset Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ltd.Şti.
14. Köhler L, Eypasch E, Paul A, et al. Myths in management of colorectal malignancy. *Br J Surg.* 1997;84(2):248-251.
15. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg.* 2000;24:1052.
16. Yamaner S. (2010). Kolorektal Polipler (Polipozis Dışı). Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (Editörler). Kolon ve Rektum Kanseri (1. Baskı, s. 181-195). İstanbul: İstanbul: Seçil Ofset Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi Ltd.Şti.
17. Aydın A, Topuz E. (2006). Onkoloji El Kitabı. İstanbul: Turgut Yayıncılık.
18. Göker E, Sanlı UA. Kolon Kanseri Adjuvan Kemoterapi, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery.* 2004;9:81-86.

## Bölüm 28

# EVRE II KOLON KANSERİNDE ADJUVAN KEMOTERAPİ

Hüseyin MERTSOYLU<sup>1</sup>  
Ali Ayberk BEŞEN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kolon kanseri tüm dünyadaki kansere bağlı ölümlerin akciğer kanseri sonrasındaki en önemli ikinci nedenidir. Erken evre kolon kanserinde ( $\leq$  evre 3) 5 yıllık genel sağ kalım oranları evre I, II ve III için sırası ile %85-90, %60-80 ve %30-60 rapor edilmiştir. Evre II kolon kanseri temel olarak lenf nodu metastazı yapmamış fakat tümörün kolon duvarında muskularis propriya'dan daha derin invazyonu bulunan tümörleri ifade etmektedir. Adjuvan tedavi önerilerinin Evre II kolon kanseri hastalarında net olmaması nedeniyle Evre II-III kolon kanserlerini içeren adjuvan çalışmalarından veya geniş retrospektif analizlerden faydalanarak ileri risk sınıflandırılması yapılmaya çalışılmış ve bir grup Evre II hasta yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Bu klinikopatolojik risk faktörlerine, MSI ve moleküler belirteçlerden BRAF mutasyon durumu da eklenerek adjuvan kemoterapi verilip verilmeyeceği netleştirilir. Önerilen adjuvan kemoterapi rejimleri 6 ay infüzyonel 5-FU veya kapesitabin, 3 ay XELOX ve 6 ay FOLFOX'tur. Oldukça heterojen bir grup olan Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapi kararlarının kurum için oluşturulmuş algoritmalara göre verilmesi önerilmektedir.

Bizim kendi kurumumuzda Evre II kolon kanseri hastalarında yüksek riskli tüm hastalara sistemik kemoterapi (6 ay FOLFOX veya 3 ay XELOX) önermekteyiz. Eğer hastaya tek başına 5-FU infüzyonu planlıyor isek yaş, performans ve ko-morbiditeler nedeni ile MSI testine IHK yöntemi ile bakmaktayız. Eğer hastamızı düşük riskli olarak kabul ediyor isek MSI ve BRAF mutasyonu bakmakta ve bu test sonuçlarına göre MSI-H ve BRAF yaban tip ise gözlem, MSI-S (veya L) ve BRAF mutant tip ise adjuvan kemoterapi önermekteyiz.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, mertsoylu@hotmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ayberkbesen2000@yahoo.com



Kolon kanserinde çok aktif olan MAP-kinaz yolağı metastatik dönemde KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonu ile incelenmekte ve bu yolağı inhibe eden ilaçlar tedavi seçeneğı olarak kullanılmaktadır<sup>7</sup>. Evre II ve III kolon kanseri hastalarında aynı yolak incelendiğinde KRAS ve NRAS mutasyonun olması kötü histopatolojik özellikler ile birlikte olsa da HSK veya GS oranları üzerinde etkisi gösterilememiştir<sup>8</sup>. BRAF mutasyonu ise tamamen farklıdır çünkü hem kendisi prognostiktir hem de MSI belirteçleri ile kuvvetli ilişki göstermektedir. BRAF yaban tip ve dMMR veya BRAF mutant ve pMMR olan evre II-III kolon kanseri hastalarında sırası ile 5 yıllık GS oranları; % 89.7 (HR, 0.55; 95% CI, 0.35 - 0.88; p:0.011) ve % 69.1 (HR, 1.58; 95% CI, 1.22-2.03; p:0.001). Sonuç olarak MSI ve moleküler testlerden BRAF mutasyonu özellikle yüksek riskli olmayan Evre II hastalarında ileri bir risk sınıflaması yaparak hangi hastalara adjuvan kemoterapi vereceğimize yardımcı olabilir. MSI testi ise yüksek riskli hastalarda hangi hastalarda 5-FU yerine kombinasyon tedavisi vereceğimize karar vermekte kullanılabilir<sup>6</sup>.

## Sonuç

Sonuç olarak Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapi kararı belirli mantıksal algoritmalar içerisinde verilmesi gereken bir karardır. Kurumları kendi içerisinde oluşturacağı algoritmalar bu hastaların çoğunluğunda en uygun kararın verilmesine yardımcı olacaktır. Bizim kendi kurumumuzda Evre II kolon kanseri hastalarında yüksek riskli tüm hastalara sistemik kemoterapi (6 ay FOLFOX veya 3 ay XELOX) önermekteyiz. Eğer hastaya tek başına 5-FU infüzyonu planlıyor isek yaş, performans ve ko-morbiditeler nedeni ile MSI testine IHK yöntemi ile bakmaktayız. Eğer hastamızı düşük riskli olarak kabul ediyor isek MSI ve BRAF mutasyonu bakmakta ve bu test sonuçlarına göre MSI-H ve BRAF yaban tip ise gözlem, MSI-S (veya L) ve BRAF mutant tip ise adjuvan kemoterapi önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Evre II, kolon kanseri, adjuvan kemoterapi

## Kaynakça

1. Cancer, T. & Atlas, G. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* **487**, 330–337 (2012).
2. Labianca, R. *et al.* Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **24**, (2013).
3. Auclin, E. *et al.* Subgroups and prognostication in stage III colon cancer: future perspectives for adjuvant therapy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, 958–968 (2017).
4. Meyers, B. M., Cosby, R., Quereshey, F. & Jonker, D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. *Clin. Oncol.* **29**, 459–465 (2017).
5. Author, T. & Society, E. Meeting Library \_ Three versus six months adjuvant FOLFOX or CAPOX for high risk stage II and stage III colon cancer patients\_ The efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the Internation.pdf. (2019).

6. Kannarkatt, J., Joseph, J., Kurniali, P. C., Al-Janadi, A. & Hrinczenko, B. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. *J. Oncol. Pract.* **13**, 233–241 (2017).
7. Douillard, J. Y. *et al.* Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* **25**, 1346–55 (2014).
8. Roth, A. D. *et al.* Prognostic Role of KRAS and BRAF in Stage II and III Resected Colon Cancer: Results of the Translational Study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. *J. Clin. Oncol.* **28**, 466–474 (2010).

## Bölüm 29

# EVRE III KOLON KANSERİNDE ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİLER

Nilgün YILDIRIM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolon kanseri, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 101.420 yeni kolon kanseri vakası teşhis edilmektedir (1). Cerrahi rezeksiyon, lokorejyonel kolon kanseri için tek küratif tedavidir. Erken evrelerde potansiyel olarak tedavi edilebilir olsa da, önemli sayıda hastada nüks ya da metastatik hastalık gelişmektedir. Yeni sitotoksik ajanların ortaya çıkması ile kaydedilen ilerlemeye rağmen, rezeke evre II / III hastalığı olan hastalarda nüks oranları % 20'den fazla olmaktadır (2). Potansiyel olarak küratif rezeksiyon yapılan hastalar için, hastalığın tekrarlamasının cerrahi sırasında mevcut olan klinik olarak gizli mikrometastazlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Postoperatif (adjuvan) tedavinin amacı bu mikrometastazları yok etmek ve böylece kür oranını arttırmaktır. Adjuvan kemoterapinin faydası ise en açık şekilde evre III (lenf düğümü pozitif) hastalıkta gösterilmiştir.

### TARİHİ PERSPEKTİF

1970'li yılların başında ilk adjuvan tedavi çalışmaları 5-florourasil (FU) ile yapılmıştır. İlk olarak pozitif çalışmalar elde edilmiş olsa da, bunların çoğunda anlamlı sağkalım yararı gösterilememiştir (2). Daha sonra 1980 yılında 5-FU ve levamisole kombinasyonunun Dukes B ve C evre, opere kolon kanserli hastaları analiz eden çalışmada Dukes C evre hastalarda kombinasyonun tek başına levamisole (merkezi sinir sistemine toksik olduğu kanıtlanmış ve artık kullanımı mevcut değildir) ve tek başına cerrahiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Wollmark ve ark.larının, 1166 Dukes B ve C evreli opere edilmiş kolon kanserli hastanın dahil edildiği NSABP C-01 çalışmasında, 5-FU, semustin ve vinkristin kombinasyon

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Frat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, drnilgunsari@yahoo.com

## **KAYNAKÇA**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7. Epub 2019 Jan 8.
2. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA.* 1988; 259:3571.
3. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(1):30.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(12):2936-2943.
5. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):1879.
6. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' Band C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol.* 1999;17:3553-3559.
7. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(3):144.
8. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2553-2561.
9. Malietzis G, Mughal A, Currie AC, et al. Factors Implicated for Delay of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3793-802.
10. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV, et al. Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: A nationwide study. *J Surg Oncol.* 2015;112(5):538-543.
11. Czaykowski PM, Gill S, Kennecke HF, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: does timing matter? *Dis Colon Rectum.* 2011;54(9):1082.
12. Lima IS, Yasui Y, Scarfe A, et al. Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada. *Cancer.* 2011;117(16):3833.
13. Bayraktar UD, Chen E, Bayraktar S, et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer.* 2011;117(11):2364.
14. Turner MC, Farrow NE, Rhodin KE, et al. Delay in Adjuvant Chemotherapy and Survival Advantage in Stage III Colon Cancer. *J Am Coll Surg.* 2018;226(4):670.
15. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(10):1432.
16. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(22):2335.
17. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(6):1049.
18. AndréT, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109.
19. AndréT, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec;33(35):4176-4187.
20. AndréT, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/

- Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343.
21. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198.
  22. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768.
  23. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465.
  24. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3733.
  25. Sun J, Ilich AI, Kim CA, et al. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(3):257.
  26. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):767.
  27. Eto T, Kotaka M, Manaka D, et al. An international phase III randomized, non-inferiority trial comparing 3 vs 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for colon cancer: Compliance and safety of the phase III Japanese ACHIEVE trial (abstract). *J Clin Oncol.* 34, 2016 (suppl; abstr 3550). Abstract available at <http://meetinglibrary.asco.org/record/123781/abstract> (Accessed on June 27, 2017)
  28. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):562.
  29. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1478.
  30. André T, Vernerey D, Mineur L, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1469.
  31. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177.
  32. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (Accessed on April 23, 2019).
  33. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, et al. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. *Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. Cancer.* 1998;82(11):2135.
  34. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):246.
  35. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345(8955):939.
  36. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1588.
  37. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8671.

38. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(4):549.
39. Köhne CH, Bedenne L, Carrato A, et al. A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: the Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1868.
40. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2896.
41. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2696.
42. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:384.
43. Kim DJ, Kim TI, Suh JH, et al. Oral tegafur-uracil plus folinic acid versus intravenous 5-fluorouracil plus folinic acid as adjuvant chemotherapy of colon cancer. *Yonsei Med J.* 2003;44(4):665.
44. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2059
45. Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al. Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205. *Eur J Cancer.* 2014;50(13):2231.
46. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):295.
47. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JE, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD 007046.
48. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):247.
49. Jover R, Zapater P, Castells A, et al. Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(6):848.
50. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jul;108(7).
51. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2624.
52. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4085.
53. Hung A, Mullins CD. Relative effectiveness and safety of chemotherapy in elderly and nonelderly patients with stage III colon cancer: a systematic review. *Oncologist.* 2013;18(1):54.
54. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009;20(4):674.
55. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, 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. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3456.

56. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3117.
57. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3385.
58. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1225-1233.
59. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1543.
60. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, 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 Apr;307(13):1383-1393.
61. Taieb J, Balogoun R, Le Malicot K, et al. Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(4):824.

## Bölüm 30

# GERİATRİK POPULASYONDA OPERE EDİLMİŞ KOLON KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ferit ASLAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolon Kanserlerin %60'ı ,65 yaş üstünde görülür. (1) . Ortanca yaş genelde 68 dir. Bu hastaların ancak %34 ü klinik çalışmalar için uygundur. Bazı klinik çalışmalar yaşlı hastaları , çalışma dizaynına dahil etmez. Yaşlı hastalarda kemo-terapi ve radyoterapi tercihi ve seçimi konusunda , gençler kadar tedavi kararı konusunda cesur bir yaklaşım sergilenmeyebilir.. Bunun sebebi , yaşlı hastaların komorbid hastalıkları , düşük performansı , tedavi tolerabilitesinin düşmesi , sosyal destek azlığı, kısacası kar-zarar hesabıdır. Bu ve benzeri sebeplerden dolayı yaşlı hastalarda bilimsel sonuçlar daha sınırlıdır. (2) Yaşlı hastalardaki fiziksel performans ve kapasite oldukça heterojendir. Tedavi kararı verirken sadece kronolojik yaş değerlendirmesi yanıltıcı olacaktır. Onkoloji hastalarında geriatrik değerlendirme yapılırken, mobilizasyon, beslenme durumu , güç, enerji, fiziksel aktivite , duygusal ve bilişsel duruma bakılmalıdır. ( 3-4) Bu konuda geleneksel bazı ölçütler hesaplamalar bile vardır ( [www.mycarg.org/Chemo\\_Toxicity\\_Calculator](http://www.mycarg.org/Chemo_Toxicity_Calculator)).

### OPERE EDİLMİŞ KOLON KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Üçbin üçyüz elli bir hastanın olduğu bir metaanalizde , adjuvan evre 2 ve 3 kolon kanserli hastaların sonuçları derlenmiş. Bu metaanalizde hastalar ağırlıklı olarak , adjuvant amaçlı 5- fluorourasil ( 5-FU ) , levamizol veya kalsiyum lökovorin ve 5 -FU almış. Yetmiş yaş üstü hastalarda adjuvan tedavi alan ve almayan grup karşılaştırıldığında , adjuvan tedavinin hem toplam sağkalımı iyileştirdiği (  $p<0.001$  , Hazard oranı (HO) 0.76 ( %95 Güvenlik Aralığı 0.68-0.85) hemde nükse kadar geçen sağkalımı (  $p<0.001$  , HO 0.68 ( %95 GA; 0.60-0.76) ) iyileştirdiği görülmüş-

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Medicalpark Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, feritferhat21@gmail.com



tür. Toksisitelere bakıldığında , lökopeni dışında , tedavi almayan gruptan farklı olarak anlamlı bir toksisite artışı yoktu. (2)

QUASAR çalışmasında orta düzeyde risk barındıran evre 2 kolon kanserli >70 hastalarda , adjuvan tedavinin bir faydası gösterilememiştir. Bu çalışmada genel ( her yaş grubu) populasyonda da düşük bir mutlak fayda elde edilmiştir. (5) Ayrıca Yaşlı mikrosatellit instabilite olan hastalar adjuvan tedaviden bir fayda görmemiştir.(6)

Hollandada hasta kayıt sistemi taranmak suretiyle, 2005-2012 yılları arasında 357 yaşlı  $\geq 70$  yaş üstü , evre 3 kolon kanserli hasta, adjuvan kapesitabin ve oksaliplatin ( KAPOX) kombinasyonu ile yalnız kapesitabin kombinasyonu kıyaslanmıştır. Yaşlı hastaların %35 i adjuvan tedavi alabilmiş. Planlanan tedavi siklusları tamamlama oranı KAPOX da %33, yalnız kapesitabin grubunda %55 bulunmuş. Kümülatif verilen kapesitabin dozu KAPOX rejiminde daha az saptanmış. KAPOX rejiminde grad 3-4 yan etkiler %54 , yalnız kapesitabin kolunda %38 olarak belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda yaşlı hastalarda yalnız kapesitabinin daha tercih edilebilir bir seçenek olduğu görülüyor. ( 7)

Evre 3 hastalıkta adjuvant tedavide fluoropyrimidin ( 5- Fluorourasil ( 5-FU) ve kapesitabin ) faydası iyi tanımlanmıştır. (2) Ancak  $\geq 70$  yaş üstünde oksaliplatin tedavie eklemenin , toplam sağıklımı geliştirdiğine dair henüz elimizde somut bir kanıt yoktur. Oksaliplatinin faydasıyla ilgili sonuçlar karışıktır. ( 8-9)

Yaşlı evre 2 hastalarda adjuvan tedavi yüksek riskli ( T4 , <12 lenf nodu çıkarılması, perforasyon, obstrüksiyon) hastalarda düşünülmelidir. Çok fit hastalarda oksaliplatin eklenmesi düşünülebilir. Orta düzeyde fit olanlarda 5-fu yeterlidir.

Yaşlı evre 3 hastalarda genelde, nöropati ve yürüme açısından sorun olmayacağı varsayılan , fit hastalarda , adjuvan oksaliplatin ilavesi tartışılabilir ve verilebilir. Ancak kırılğan performans ve fit olmayan hastalarda 5-FU bazlı tedavi adjuvan amaçlı yeterlidir. Yaşlı hastaların genel sağlık durumuda dikkatli değerlendirilmeli , 2 yıldan az sağıklım beklentisi olan hastalarda adjuvan tedavinin tamamen gözardı edilmesi tartışılabilir. (10)

### **Kaynakça**

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho K, et al (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. National Cancer Institute. Based on November 2015 SEER data submission, posted to SEER website April 2016. Available at [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013). Accessed February 6, 2017.
2. Sargent, D. J., Goldberg, R. M., Jacobson, S. D., Macdonald, J. S., Labianca, R., Haller, D. G., ... & Francini, G. (2001). A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *New England Journal of Medicine*, 345(15), 1091-1097.
3. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al: Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 29:3457-3465, 2011.

4. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al: Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 118:3377-3386, 2012.
5. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet* 370:2020-2029, 2007.
6. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349:247-257, 2003
7. Van Erning, F. N., Razenberg, L. G. E. M., Lemmens, V. E. P. P., Creemers, G. J., Pruijt, J. F. M., Maas, H. A. A. M., & Janssen-Heijnen, M. L. G. (2016). Intensity of adjuvant chemotherapy regimens and grade III-V toxicities among elderly stage III colon cancer patients. *European Journal of Cancer*, 61, 1-10.
8. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al: Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 31:2600-2606, 2013.
9. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al: Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: A pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 26:715-724, 2015.
10. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, et al: The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 109:2410-2419, 2007.

## Bölüm 31

# POTANSİYEL REZEKTABLE OLİGOMETASTATİK KOLON KANSERİNE YAKLAŞIM

Yasin SEZGİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolon kanserli olgularda karaciğer metastazı önemli bir klinik patoloji olup bu hastalarda en sık metastaz bölgesi karaciğerdir. Karaciğer metastazı olan kolon kanserli olguların üçte ikisinde karaciğer dışı yayılım mevcut iken yaklaşık üçte bir hastada izole karaciğer metastazı bulunmaktadır. İzole karaciğer metastazı olan hastalar için lokal tedavi yaklaşımları sistemik kemoterapiye alternatif olarak veya sistemik kemoterapiyle kombinasyon şeklinde düşünülebilir.

Kolon kanserinde izole karaciğer metastazları için mevcut lokal tedaviler arasında cerrahi rezeksiyon, termal ablasyon, bölgesel hepatik intra-arteryel kemoterapi, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve stereotaktik radyoterapiyi içeren definitif tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu tedaviler arasında cerrahi rezeksiyon, halen altın standart olarak yerini korumaktadır.

Bu bölümde kolon kanserli hastalarda potansiyel olarak rezeke edilebilen izole metastazlara yaklaşım incelenecektir. Rezeksiyon için optimum hasta seçimi, rezeksiyon için cerrahi teknikler, tekrarlayan karaciğer metastazı için re-rezeksiyon, radyoaktif ablasyon (RFA), lokal kemoterapi - embolizasyon ve RT sonuçları gözden geçirilecektir.

### CERRAHİ REZEKSİYON

Kolon kanserli hastalarda izole karaciğer metastaz varlığında başarı şansı en yüksek tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi vaka serileri incelendiğinde, rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım oranları %24 ile %58 arasında değişmekle birlikte 5 yıllık sağkalım ortalama %40 civarındadır. Cerrahi mortalite oranları

<sup>1</sup> Uzman Dr. Yasin SEZGİN, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji B.D, dr.yasin1982@hotmail.com

raarteriyel kemoterapi uygulama yöntemi yeni bir tedavi modalitesi olup halen araştırma ve desteklenmeye ihtiyacı vardır. Karaciğere lokal definitif radyoterapi yöntemleri (SBRT, SIRT) merkezlerin klinik tecrübesine bağlı olup başvuru bir lokal tedavi yöntemidir.

### **KAYNAKLAR**

1. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438.
2. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59.
3. Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, et al. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9:1105.
4. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254.
5. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998; 7:197.
6. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278.
7. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132:505.
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309.
9. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189:291.
10. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818.
11. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:668.
12. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94:982.
13. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007; 109:718.
14. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247:125.
15. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97:1110.
16. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25:4575.
17. Nagashima I, Takada T, Adachi M, et al. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6305.
18. Konopke R, Kersting S, Distler M, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int* 2009; 29:89.
19. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* 2009; 11:200.
20. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1261.

21. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26:3672.
22. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:430.
23. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol* 1994; 12:1491.
24. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13:51.
25. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: defining the benefit of surgical resection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:435.
26. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology* 2005; 237:123.
27. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, et al. Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology* 2003; 227:752.
28. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:19.
29. Passot G, Odisio BC, Zorzi D, et al. Eradication of Missing Liver Metastases After Fiducial Placement. *J Gastrointest Surg* 2016; 20:1173.
30. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24:3939.
31. Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010; 116:1502.
32. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010; 14:1691.
33. Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxalipatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3188.
34. Zalinski S, Abdalla EK, Mahvash A, Vauthey JN. A marking technique for intraoperative localization of small liver metastases before systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1208.
35. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012; 30:3223.
36. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27:3379.
37. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3481.
38. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267:1047.
39. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3:291.
40. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009; 45:1748.
41. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. *Arch Surg* 2006; 141:581.

42. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002; 132:605.
43. Hildebrand P, Kleemann M, Roblick UJ, et al. Radiofrequency-ablation of unresectable primary and secondary liver tumors: results in 88 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:118.
44. Hildebrand P, Leibecke T, Kleemann M, et al. Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:430.
45. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg* 2006; 72:875.
46. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:67.
47. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14:2261.
48. Kosari K, Gomes M, Hunter D, et al. Local, intrahepatic, and systemic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:255.
49. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:651.
50. Montgomery RS, Rahal A, Dodd GD 3rd, et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: variability of lesion size using a single ablation device. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:657.
51. Machi J, Uchida S, Sumida K, et al. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:477.
52. Jiang HC, Liu LX, Piao DX, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002; 8:624.
53. Dodd GD 3rd, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:777.
54. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101.
55. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1267.
56. Head HW, Dodd GD 3rd, Dalrymple NC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors against the diaphragm: frequency of diaphragmatic injury. *Radiology* 2007; 243:877.
57. Tanabe KK, Curley SA, Dodd GD, et al. Radiofrequency ablation: the experts weigh in. *Cancer* 2004; 100:641.
58. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:493.
59. de Baère T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:695.
60. BREEDIS C, YOUNG G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969.
61. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984; 2:498.
62. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res* 2006; 26:3793.
63. Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res* 2008; 28:3835.
64. Martin RC, Robbins K, Tomalty D, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol* 2009; 7:80.
65. Albert M, Kiefer MV, Sun W, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011; 117:343.

66. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, et al. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol* 2007; 17:1025.
67. Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS, et al. Selective chemoembolization in the management of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase II trial. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:770.
68. Bavisotto LM, Patel NH, Althaus SJ, et al. Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: a phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104). *Clin Cancer Res* 1999; 5:95.
69. Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:192.
70. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32:1387.
71. Hunt TM, Flowerdew AD, Birch SJ, et al. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990; 77:779.
72. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* 2016; 40:1178.
73. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23:8739.
74. Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support Oncol* 2008; 6:9.
75. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141:543.
76. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:823.
77. van der Pool AE, Méndez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97:377.
78. Hong TS, Wo JY, Borger DR, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
79. Nag S, DeHaan M, Scruggs G, et al. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:736.
80. Armstrong JG, Anderson LL, Harrison LB. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with radioactive implants. *Cancer* 1994; 73:1800.
81. Martinez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, Martin EW. Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1999; 85:1218.
82. Donath D, Nori D, Turnbull A, et al. Brachytherapy in the treatment of solitary colorectal metastases to the liver. *J Surg Oncol* 1990; 44:55.
83. Lam MG, Abdelmaksoud MH, Chang DT, et al. Safety of 90Y radioembolization in patients who have undergone previous external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:323.

## Bölüm 32

# OLİGOMETASTATİK HASTALIKTA CERRAHİ YAKLAŞIM

Mehmet Esat DUYMUŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) tanılı hastaların yarısına yakınında konvansiyonel palyatif kemoterapi ile tedavi edilen bir hastalık olan metastatik hastalık gelişecektir (1). Bu hastalık geleneksel olarak palyatif kemoterapi ve en iyi destekleyici bakım-la tedavi edildiğinde sonuçta % 5'ten daha düşük bir 5 yıllık sağkalım oranları elde edilmektedir (2). Bununla birlikte, 1990'ların sonlarından bu yana yeni kemoterapötik ajanların ve hedefe yönelik biyolojik maddelerin ortaya çıkması, ortanca sağkalımın yaklaşık 29 aya kadar uzatılması da dahil olmak üzere metastatik KRK hastalarında genel ve hastalığın ilerlemediği sağkalımda önemli kazanımlar sağlamıştır (3,4).

Bu gelişmelerin ışığı altında, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzları şimdilerde akciğer ve karaciğerle sınırlı metastatik tutulumu olan adaylarda rezektabl oligometastazlar için küratif amaçlı cerrahi ile agresif yerel tedaviyi önermektedir (5).

“Oligometastatik hastalık” kavramı, metastazların sayısının ve bölgelerinin bir ila beş ile sınırlı olduğu bir durumu tanımlamak için ileri sürülmüştür (6). Bu düzenli ilerleme hipotezine göre, bu kavram yaygın yayılmadan önceki bir ara durumu belirtir. Bu nedenle, oligometastazların lokal kontrolü yine de hastalığın sistemik kontrolünü iyileştirebilir.

Aksine, çalışmalar oligometastazların yalnızca yaygın gizli hastalık bağlamında klinik olarak saptanabilir lezyonları temsil edebileceğini ve tedavilerinin sağkalımı etkilemeyebileceğini göstermiştir (7). Muhtemelen, her iki hipotez de doğrudur (8). Tanısal görüntüleme-deki gelişmelere bakıldığında, oligometastatik hastalığın prevalansı artmaktadır (9).

<sup>1</sup> Cerrahi Onkoloji Kliniği, Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, esatduymus@hotmail.com



rapi sonrası yeniden SRT ile tedavi edilen 27 hastanın % 96'sında semptomatik rahatlamanın gözlemlendiğini bildirmiştir (113).

Kolorektal kanserden kaynaklanan adrenal metastaz insidansı yaklaşık % 1'dir (114). Görüntüleme tekniklerinde süregelen ilerleme ile birlikte, takip veya hastaneye ilk başvuru sırasında artan sayıda adrenal metastaz tesadüfen saptanabilir. Açık cerrahi standart yaklaşımı temsil eder. Radyoterapinin yararı akciğer kanserinin ağırlı adrenal metastazlarının palyatif tedavisi ile sınırlıdır (115). Radyoterapi bu hastaların uzun süreli sağkalımına katkıda bulunur (116). Çeşitli birincil odaklardan kaynaklanan adrenal metastazlar için SRT sonuçları bildirilmiştir: Dört fraksiyonda ortalama total 32 Gy doz veya 3 fraksiyonda ortalama total 36 Gy doz uygulandığında iki yıllık lokal hastalık kontrol oranları sırasıyla % 32 ve %90 olmuş, herhangi bir  $\geq$  Evre 3 toksisite görülmemiştir (117,118).

### **KAYNAKÇA**

1. Wang CC, Li J. An update on chemotherapy of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2012;18:25–33.
2. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:1407–1418.
3. Giantonio BJ, Levy DE, O'dwyer PJ, et al. A phase II study of high-dose bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, as initial therapy for advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E2200. *Ann Oncol.* 2006;17:1399–1403.
4. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337–345.
5. Benson AB, Grem JL, Saltz L, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Web Site. *Colon Cancer: National Comprehensive Cancer Network.* Version 3. 2013
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8–10.
7. Milano M, Katz A, Muhs A, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer.* 2008;112:650–658.
8. Milano M, Philip A, Okunieff P. Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 2009;73:832–837.
9. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:378–382.
10. Yoon SS, Tanabe KK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist.* 1999;4:197–208.
11. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* 1990;77:1241–1246.
12. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309–318.
13. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:900–909.
14. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:238–244.

15. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastasis?: A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:336–342.
16. Rusthoven K, Kavanagh B, Burri S, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27:1579–1584.
17. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247:125–135.
18. Jonas S, Thelen A, Benckert C, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2007;31:511–521.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) S3-Leitlinie Kolo- rektales Karzinom. 2014; Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL.
20. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:38–47.
21. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1,669 patients. *Ann Surg* 2009;250: 440–448.
22. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1,568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254–1262.
23. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818–825. discussion 825–827.
24. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:569–577. quiz 578.
25. Allard MA, Adam R, Ruiz A, et al. Is unexpected peritoneal carcinomatosis still a contraindication for resection of colorectal liver metastases? Combined resection of colorectal liver metastases with peritoneal deposits discovered intra-operatively. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:981–987.
26. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, et al. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3109–3120.
27. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)* 2010;12:139–146.
28. De Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011;13:745–752.
29. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012;255:534-539.
30. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
31. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–2072.
32. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1324–1332.
33. House MG. Laparoscopic resection for recurrent hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2016;263:e73.
34. Tian ZQ, Su XF, Lin ZY, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases. *Oncotarget.* 2016;7:84544–84555.
35. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, et al. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax* 2014;69(10):946-949.

36. Tan KK, Lopes Gde L Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg* 2009;13(4):642-648.
37. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579
38. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2010;89:375-380
39. van der Veen AH, van Geel AN, Hop WC, et al. Median sternotomy: the preferred incision for resection of lung metastases. *Eur J Surg* 1998;164(7):507-512.
40. Cerfolio R, Bryant AS. Is palpation of the nonresected pulmonary lobe(s) required for patients with non-small cell lung cancer? A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;131:261-268.
41. Meng D, Fu L, Wang L, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2016;22(2):200-206.
42. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231-236
43. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(4):976-981.
44. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell.* 2005;8:89-91.
45. Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:381-385.
46. Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003;41:1-11.
47. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 May;9(5):621-35.
48. Coleman CN, Lawrence TS, Kirsch DG. Enhancing the efficacy of radiation therapy: premises, promises, and practicality. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 10;32(26):2832-5.
49. Demaria S, Coleman CN, Formenti SC. Radiotherapy: changing the game in immunotherapy. *Trends Cancer.* 2016;2(6):286-294.
50. Formenti SC. Optimizing dose per fraction: a new chapter in the story of the abscopal effect? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):677-679.
51. Benson AB, Grem JL, Saltz L, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Web site. Colon Cancer: National Comprehensive Cancer Network; 2013. p. Version 3.
52. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241:715-722, discussion 722-724.
53. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005;16:1311-1319.
54. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-4580
55. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:335-342.
56. Herfarth KK, Debus J, Wannemacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol.* 2004;38:100-105.
57. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol.* 2006;45:838-847.
58. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:793-798.

59. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27:1572–1578.
60. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27:1585–1591.
61. van der Pool AE, Méndez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97:377–382.
62. Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1081–1087.
63. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e39–e47.
64. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:336–342.
65. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006;141:460–466; discussion 466–467.
66. White RR, Avital I, Sofocleous CT, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:256–263.
67. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009;13:486–491.
68. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2009;197:728–736.
69. Wu YZ, Li B, Wang T, et al. Radiofrequency ablation vs hepatic resection for solitary colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4143–4148.
70. Aberg T, Malmberg KA, Nilsson B, et al. The effect of metastasectomy: fact or fiction? *Ann Thorac Surg.* 1980;30:378–384.
71. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:572–579.
72. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1684–1688.
73. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:203–210.
74. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, et al. Thoracoscopic resection of solitary lung metastases from colorectal cancer is a viable therapeutic option. *Chest.* 1999;115:1441–1443.
75. Welter S, Theegarten D, Trarbach T, et al. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:1218–1222.
76. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1040–1045.
77. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, et al. Stereotactic body radiotherapy (SRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol.* 2011;101:255–259.
78. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:186–196.
79. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SRT) for lung metastases. *Acta Oncol.* 2006;45:808–817.
80. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:398–403.

81. Kim MS, Yoo SY, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy using three fractions for isolated lung recurrence from colorectal cancer. *Oncology*. 2009;76:212–219.
82. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol*. 2009;27:1579–1584.
83. Oh D, Ahn YC, Seo JM, et al. Potentially curative stereotactic body radiation therapy (SRT) for single or oligometastasis to the lung. *Acta Oncol*. 2012;51:596–602.
84. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer*. 2012;75:77–81.
85. Inoue T, Katoh N, Onimaru R, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for patients with lung tumors in the state of oligo-recurrence. *Pulm Med*. 2012;2012:369820.
86. Widder J, Klinckenberg TJ, Ubbels JF, et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2013;107:409–413.
87. Inoue T, Oh RJ, Shiomi H, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases. Prognostic factors and adverse respiratory events. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:285–292.
88. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technol Cancer Res Treat*. 2014;13:37–45.
89. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study) *Lancet Oncol*. 2008;9:621–628.
90. Yan TD, King J, Sjarif A, et al. Treatment failure after percutaneous radiofrequency ablation for nonsurgical candidates with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1718–1726.
91. Yamakado K, Inoue Y, Takao M, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol Rep*. 2009;22:885–891.
92. Chua TC, Thornbury K, Saxena A, et al. Radiofrequency ablation as an adjunct to systemic chemotherapy for colorectal pulmonary metastases. *Cancer*. 2010;116:2106–2114.
93. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer*. 2003;3:26.
94. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, et al. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:795–801.
95. Min BS, Kim NK, Sohn SK, et al. Isolated paraaortic lymph-node recurrence after the curative resection of colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;97:136–140.
96. Kim MS, Cho CK, Yang KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated paraaortic lymph node recurrence from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009;15:6091–6095.
97. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. Curative chemoradiotherapy for isolated retroperitoneal lymph node recurrence of colorectal cancer. *Radiother Oncol*. 2010;97:307–311.
98. Martenson JA Jr, Evans RG, Lie MR, et al. Treatment outcome and complications in patients treated for malignant epidural spinal cord compression (SCC). *J Neurooncol* 1985; 3: 77–84.
99. Barron KD, Hirano A, Araki S, et al. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord. *Neurology* 1959; 9: 91–106.
100. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34: 251–266.
101. Malaise EP, Fertil B, Chavaudra N, et al. Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological types: comparison of in vitro to in vivo data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12: 617–624.
102. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34(suppl):S78–S92.
103. Rades D, Freundt K, Meyners T, et al. Dose escalation for metastatic spinal cord compression in patients with relatively radioresistant tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1492–1497.
104. Chang EL, Shiu AS, Lii MF, et al. Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1288–1294.

105. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 484–490.
106. Amdur RJ, Bennett J, Olivier K, et al. A prospective, phase II study demonstrating the potential value and limitation of radiosurgery for spine metastases. *Am J Clin Oncol* 2009;32: 515–520.
107. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 395–402.
108. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*. 1983;52:1317–1329.
109. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer*. 1984;53:1354–1362.
110. McCall JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1995;10:126–132.
111. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, et al. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br J Surg*. 1985;72:34–37.
112. Kim MS, Choi C, Yoo S, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:695–700.
113. Abusaris H, Hoogeman M, Nuytens JJ. Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11:591–597.
114. Aranda E, Abad A, Carrato A, et al. Treatment recommendations for metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:162–178.
115. Short S, Chaturvedi A, Leslie MD. Palliation of symptomatic adrenal gland metastases by radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:387–389.
116. Oshiro Y, Takeda Y, Hirano S, et al. Role of radiotherapy for local control of asymptomatic adrenal metastasis from lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011;34:249–253.
117. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol*. 2012;51:618–623.
118. Casamassima F, Livi L, Masciullo S, et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: university of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:919–923.

## Bölüm 33

# METASTATİK KOLON KANSERİNDE LOKOREJYONEL RADYOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Seray Gizem GÜR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanserler kadınlarda en sık görülen ikinci, erkeklerde ise en sık üçüncü kanser tipidir, her yıl 1.2 milyon üzerinde yeni vaka bildirilmektedir (1).

Karaciğer kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı ve rekürrens en sık görüldüğü uzak organdır (2). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %25'inde tanı anında karaciğer metastazı bulunmaktadır, %50 'sinde ise hastalıkları boyunca karaciğer metastazı gelişmektedir (3). Karaciğer tutulumu hastalarda organ yetmezliği ve ölümün en önemli sebebidir (3).

Günümüzde, izole karaciğer metastazı olan hastalarda uzun dönem yaşam süresi açısından en etkin tedavi şekli komplet cerrahi rezeksiyondur, 5 yıllık yaşam süresi %50 civarındadır (4). Cerrahi rezeksiyon kriterleri; tümör boyutunun <5 cm olması, 4 lezyondan az olması, tek taraflı tutulum olmasıdır (5). Bunun yanında rezeksiyona karar verirken; negatif cerrahi sınır ile tümör rezeksiyonu yapıldığında geriye kalan karaciğer volümünün orijinal karaciğer volümünün %20 'sinden fazla olması dikkate alınmaktadır (6).

İzole karaciğer metastazı bulunan kolon kanserli hastaların(CRLM) yalnızca %20-25'inde ilk tanıda cerrahi rezeksiyon şansı bulunur (7). Neoadjuvan kemoterapi rejimleri cerrahi şansı olmayan hastaların %10-30'unda hastalığın evresini küçültüp cerrahi şansı doğurabilir. Ancak metastatik kolon kanserli hastaların büyük çoğunluğunda cerrahi rezeksiyon yapılmadığı sürece progresyon devam etmektedir ve Konvansiyonel kemoterapi rejimlerine dirençli metastatik kolon kanserli hastalarda küratif tedavi seçeneklerine yüksek talep oluşmaktadır (8). Bu yüzden kolorektal kanserli hastalarda lokorejyonel tedavi yaklaşımları olan hepatic arteriyel infüzyon kemoterapi (HAI), konvansiyonel trans-arteriyel kemoem-

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, seraygizemgur@yahoo.com.tr

## **KAYNAKÇA**

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al.: Global cancer statistics Cancer 2011;61:69–90.
2. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al.: Comparison of recurrence patterns between 5 Years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol 2013; 108:9–13
3. Kemeny N, Kemeny M, Lawrence T: Liver metastases. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Lichter A, editors. Clinical oncology, 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Clinical Oncology; 2004.pp. 1141–1178.
4. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al.: Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. Ann Surg Oncol 2006; 13:668–676.
5. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al.: Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995; 19:59–71.
6. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al.: Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006; 13:1261–1268.
7. Geoghegan JG, Scheele J: Treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg 1999; 86:158–169.
8. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al.: Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 2010; 103:324–331
9. Bavisotto LM, Patel NH, Althaus SJ, et al. Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: a phase 2 trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104). Clin Cancer Res 1999;5(1):95–109.
10. Göksoy E, Ertem M, Serdengeçti S, Büyükkunal E, Molinas-Mandel N: Kemoterapide “uzun süreli implantabl- subkütan port sistemleri”: İntravenöz (sistemik) ve intraarteriyel (hepatik) uygulamalar. Ulusal Cerrahi Kong- resi’90. İstanbul, 27-30 Mayıs 1990.
11. Deschamps F, Rao P, Teriitehau C, et al.: Percutaneous femoral implantation of an arterial port catheter for intraarterial chemotherapy: Feasibility and predictive factors of long-term functionality. J Vasc Interv Radiol 2010; 21:1681–1688.
12. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al.: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. Eur J Cancer 2007; 43:2037–2045.
13. Eltawil KM, Berry R, Abdolell M, Molinari M. Quality of life and survival analysis of patients undergoing transarterial chemoembolization for primary hepatic malignancies: a prospective cohort study. HPB (Ox- ford) 2012; 14:341-50.
14. Basile A, Carrefiello G, Ierardi AM, et al. Quality-improvement guideli- nes for hepatic transarterial chemoembolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35:765-74
15. Mahnken AH, Pereira PL, de Baere T: Interventional oncologic approaches to liver metastases. Radiology 2013; 266:407–430.
16. Chung JW, Park JH, Han JK, et al.: Hepatic tumors: Predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. Radiology 1996; 198:33–40.
17. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, et al.: Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: Expert consensus statements. HPB (Oxford) 2013; 15:119–130.
18. Arıbaş BK. Karaciğer malign tümörlerinde perkütan radyofrekans (RF) ablasyon. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2009; 13:81-8
19. Gish RG, Marrero JA, Menson AB. A Multidisciplinary Approach to the management of hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Hepatol ( NY ) 2010;6(3 Suppl 6):1-16
20. Emami B, Lyman J, Brown A, et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:109–122
21. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al.: Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: A comprehensive literature review. J Vasc Interv Radiol 2009; 20:1121–1130, quiz 31.



22. Vogl J.T, Gruber T, Balzer O.J, et al.:Repeated Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Liver Metastases of Colorectal Cancer: Prospective Study. *Radiology* 2009; 250:281-289.
23. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases.*Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 643–650

## Bölüm 34

# METASTATİK KOLON KANSERİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ SEÇENEKLERİ

Senar EBİNÇ<sup>1</sup>  
Zuhat URAKÇI<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Metastatik kolon kanseri (mKK) tedavisinde son 10-15 yıl içinde ciddi ilerlemeler sağlanmıştır. Tek ajan fluorourasil (FU) ile genel sağkalım 11-12 aylarda iken, modern tedavi seçeneklerinde sadece kemoterapi ile dahi 5 yıllık sağkalım %20 civarına ulaşmıştır (1). mKK tedavisinde hedef, birçok hasta için genellikle non-küratif kemoterapi şeklinde olmaktadır (2). Asemptomatik hastalarda tedavinin amacı tümör progresyonunu olabildiğince geciktirmek olmalıdır. Tümördeki objektif yanıt her zaman klinik yarar ile aynı anlama gelmemektedir (3). mKK tedavisinde kemoterapötik ilaçlar, tekli ajan veya kombine rejimler şeklinde kullanılmaktadır.

### KEMOTERAPİ REJİMLERİ

mKK tedavisi için üç aktif konvansiyonel kemoterapi ajanı olan floropirimidinler, irinotekan ve oksaliplatin gibi tüm aktif ajanların kullanılması, bir kemoterapi protokolüne göre daha iyi medyan sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Tolere edebilen hastalarda mKK'nin başlangıç tedavisinde özellikle rezektable hale gelebilecek karaciğer metastazı olan hastalar için tek ajan yerine ikili tedavi kombinasyonları önerilmektedir. Bu kombinasyon kemoterapilerinden oksaliplatin, lökovorin (LV) ve kısa süreli infüzyonel FU'dan oluşan FOLFOX rejimi, kapesitabin ve oksaliplatinden oluşan CAPOX rejimi, irinotekan, LV ve kısa süreli infüzyonel FU'dan oluşan FOLFİRİ rejimi gibi tedavi seçenekleri önerilmektedir (5,6). Başlangıç tedavisinde tekli ajan veya kombinasyon kemoterapi kullanımı

<sup>1</sup> Uzm. Dr, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD. Tıbbi Onkoloji bilim dalı, senarebinc@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğretim Görevlisi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD. Tıbbi Onkoloji bilim dalı, dr.zurak@hotmail.com

sağkalım faydası (7,1 aya karşın 5,3 ay) göstermiştir (56). Bu çalışmanın sonucuna dayanarak TAS-102, Amerika Birleşik Devletleri'nde daha önce fluoropirimidinler, irinotekan ve oksaliplatin bazlı tedaviler, bevacizumab veya RAS Wild olup anti-EGFR ajan kullanan refrakter mKK hastalarında kullanımı onaylanmıştır (57).

### **Kaynaklar**

1. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065.
2. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1616.
3. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008; 26:183.
4. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23:9441.
5. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (Accessed on April 23, 2019).
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27:1386.
7. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20:5322
8. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:143.
9. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:135.
10. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670.
11. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:21.
12. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1306.
13. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:529.
14. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:3347.
15. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:djt371.
16. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229.

17. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866.
18. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016; 27:1539.
19. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866.
20. Grothey A, Hart LL, Rowland KM, et al. Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcePT trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:abstr4010. [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=34113](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=34113) (Accessed on July 26, 2012).
21. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5727.
22. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:2664.
23. Doroshow JH, Synold TW, Gandara D, et al. Pharmacology of oxaliplatin in solid tumor patients with hepatic dysfunction: a preliminary report of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *Semin Oncol* 2003; 30:14.
24. Green E, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741 (abstract). Data presented at the 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Hollywood, Florida, January 28, 2005.
25. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282.
26. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097.
27. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006.
28. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:4217.
29. Díaz-Rubio E, Taberero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:4224.
30. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine and oxaliplatin vs infusion 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC) (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:170s.
31. Rothenberg ML, Navarro M, Butts C, et al. Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:171s.
32. Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics*. 2011; 12:1321-36.
33. Lee AM, Shi Q, Pavey E, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106.
34. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008; 26:2118.

35. Haller DG, Cassidy J, Clarke S, et al. Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:149s.
36. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.
37. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4779.
38. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012; 106:453.
39. Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008; 19:920.
40. Guo Y, Shi M, Shen X, et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13:110.
41. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer--a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997; 15:368.
42. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:808.
43. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1559.
44. Meta-analysis Group In Cancer, Piedbois P, Rougier P, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301.
45. Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16:3537.
46. Hennig IM, Naik JD, Brown S, et al. Severe sequence-specific toxicity when capecitabine is given after Fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol* 2008; 26:3411.
47. Shirasaka T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): its clinical usefulness and future vistas. *J Clin Oncol* 2009; 39: 2–15.
48. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1278.
49. Yasui H, Muro K, Shimada Y, et al. A phase 3 non-inferiority study of 5-FU/l-leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: updated results of the FIRIS study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141:153.
50. Yamada Y, Denda T, Gamoh M, et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2018; 29:624.
51. Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, et al. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. *J Clin Oncol* 2007; 25:424.
52. Sulkes A, Benner SE, Canetta RM. Uracil-ftorafur: an oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3461.

53. Douillard JY, Zemelka T, Fountzilias G, et al. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13:14.
54. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229.
55. Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 1999; 59:1911.
56. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909.
57. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm463650.htm>.

## Bölüm 35

# METASTATİK KOLON KANSERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Ertuğrul BAYRAM

### GİRİŞ

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 2008 yılı istatistiklerine göre erkeklerde dördüncü (insidansı yüzbinde 20.8) kadınlarda ise üçüncü (insidansı yüzbinde 13.2) en sık görülen kanser türüdür.[1] Erken evrelerde tanı alan hastalarda şifa oranları %40-90 arasında değişmektedir.Son yıllarda özellikle cerrahi tekniklerde ve adjuvan tedavilerdeki gelişmeler kolorektal kanserlerde şifa oranlarını artırmıştır.Fakat yine de tüm bu gelişmelere karşın tanı konulan hastaların yaklaşık yarısı bu hastalıktan kaybedilmektedir.

Kanserde anjiyogenez hastalığın ilerlemesinde son derece önemli bir süreçtir. Anjiyogenez baskılayarak tümörlerin gerilemesini sağlamaya yönelik tedavi yaklaşımları üzerinde uzun zamandan beri araştırmalar devam etmektedir. Anjiyogenezde anahtar rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü'ne (VEGF) karşı geliştirilen monoklonal antikor (bevasizumab) ile VEGF ve plasental büyüme faktörü (PlGF) bağlayan ziv-aflibercept kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi ile birlikte kullanıldığında sağ kalım sürelerinde anlamlı bir artış sağlamıştır.Yine VEGF yolağında yer alan birçok molekülün tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden regorafenib tek başına kullanıldığında kolorektal kanserli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

### ANJİYOGENEZ VE KANSER

Tümör hücreleri karsinojenik etkiyle malin potansiyel kazanıp kontrolsüz çoğalmaya başlayana kadar oldukça uzun ve sessiz bir dönem geçirirler. Bu dönemden sonra özellikle damarlanmayla birlikte tümörlerde hızlı bir progresyon dönemi başlar. Tümör hücreleri kapiller damarlar etrafında oksijenin diffüzyon mesafesi

## **KAYNAKLAR**

1. Yılmaz HH, Yazıhan N, Tunca D, Sevinç A, Olcayto EÖ, Özgül N, et al. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(1):10-6.
2. Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2006;57:1- 18. CrossRef
3. Liu Y, Deisseroth A. Tumor vascular targeting therapy with viral vectors. *Blood* 2006;107(8):3027-33. CrossRef
4. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 16):15-8.
5. Yu JL, May L, Klement P, Weitz JI, Rak J. Oncogenes as regulators of tissue factor expression in cancer: implications for tumor angiogenesis and anti-cancer therapy. *Semin Thromb Hemost* 2004;30(1):21-30. CrossRef
6. Arbiser JL. Molecular regulation of angiogenesis and tumorigenesis by signal transduction pathways: evidence of predictable and reproducible patterns of synergy in diverse neoplasms. *Semin Cancer Biol* 2004;14(2):81-91. CrossRef
7. Kaliberov SA, Kaliberova LN, Stockard CR, Grizzle WE, Buchsbaum DJ. Adenovirus-mediated FLT1- targeted proapoptotic gene therapy of human prostate cancer. *Mol Ther* 2004;10(6):1059-70. CrossRef
8. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(5):2604-9. CrossRef
9. Powell JA, Mohamed SN, Kerr JS, Mousa SA. Antiangiogenesis efficacy of nitric oxide donors. *J Cell Biochem* 2000;80(1):104-14. CrossRef
10. Babaei S, Teichert-Kuliszewska K, Monge JC, Mohamed F, Bendeck MP, Stewart DJ. Role of nitric oxide in the angiogenic response in vitro to basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1998;82(9):1007-15. CrossRef
11. Babaei S, Teichert-Kuliszewska K, Zhang Q, Jones N, Dumont DJ, Stewart DJ. Angiogenic actions of angiopoietin- 1 require endothelium-derived nitric oxide. *Am J Pathol* 2003;162(6):1927-36. CrossRef
12. Isenberg JS, Yu C, Roberts DD. Differential effects of ABT-510 and a CD36-binding peptide derived from the type 1 repeats of thrombospondin-1 on fatty acid uptake, nitric oxide signaling, and caspase activation in vascular cells. *Biochem Pharmacol* 2008;75(4):875-82.
13. Isenberg JS, Romeo MJ, Maxhimer JB, Smedley J, Frazier WA, Roberts DD. Gene silencing of CD47 and antibody ligation of thrombospondin-1 enhance ischemic tissue survival in a porcine model: implications for human disease. *Ann Surg* 2008;247(5):860-8. CrossRef
14. Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG, Ozturk G, Cindoruk M, Unal E, et al. Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. *Cytokine* 2002;20(4):184-90. CrossRef
15. Kuroi K, Toi M. Circulating angiogenesis regulators in cancer patients. *Int J Biol Markers* 2001;16(1):5-26.
16. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1207-25.
17. Bergsland E, Dickler MN. Maximizing the potential of bevacizumab in cancer treatment. *Oncologist* 2004;9 Suppl 1:36-42. CrossRef
18. Ljungberg B, Jacobsen J, Häggström-Rudolfsson S, Rasmuson T, Lindh G, Grankvist K. Tumour vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumour progression in human renal cell carcinoma. *Urol Res* 2003;31(5):335- 40. CrossRef
19. Stimpfl M, Tong D, Fasching B, Schuster E, Obermair A, Leodolter S, et al. Vascular endothelial growth factor splice variants and their prognostic value in breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2253-9.
20. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating



- angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010;28(3):453-9. CrossRef
21. Miles DW, de Haas SL, Dirix L, Chan A, Pivot X, Tomczak P, et al. Plasma biomarker analyses in the AVADO Phase III randomized study of first-line bevacizumab + docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2010;(Suppl 2; abstr P2-16-04):70.
  22. Jayson GC, de Haas S, Delmar P, Miles DJ, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Evaluation of plasma VEGF-A as a potential predictive pan-tumour biomarker for bevacizumab. Proceedings of the 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, September 23-7, 2011 (abstr 804).
  23. Loupakis F, Cremolini C, Fioravanti A, Orlandi P, Salvatore L, Masi G, et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104(8):1262-9.
  24. Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Plotkin SR, Gerstner E, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2817-23.
  25. Nikolinakos PG, Altorki N, Yankelevitz D, Tran HT, Yan S, Rajagopalan D, et al. Plasma cytokine and angiogenic factor profiling identifies markers associated with tumor shrinkage in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with pazopanib. *Cancer Res* 2010;70(6):2171-9. CrossRef
  26. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, Kranz A, Moons L, Lambrechts D, et al. Role of PIGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003;9(7):936-43.
  27. Mazzone M, Dettori D, Leite de Oliveira R, Loges S, Schmidt T, Jonckx B, et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. *Cell* 2009;136(5):839-51. CrossRef
  28. Bagri A, Tessier-Lavigne M, Watts RJ. Neuropilins in tumor biology. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):1860-4.
  29. Pan Q, Chantry Y, Liang WC, Stawicki S, Mak J, Rathore N, et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth. *Cancer Cell* 2007;11(1):53-67. CrossRef
  30. Beck B, Driessens G, Goossens S, Youssef KK, Kuchnio A, Caauwe A, et al. A vascular niche and a VEGFNrp1 loop regulate the initiation and stemness of skin tumours. *Nature* 2011;478(7369):399-403. CrossRef
  31. Schneider BP, Wang M, Radovich M, Sledge GW, Badve S, Thor A, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4672-8. CrossRef
  32. Koutras AK, Antonacopoulou AG, Eleftheraki AG, Dimitrakopoulos FI, Koumariou A, Varthalitis I, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and clinical outcome in colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy and bevacizumab. *Pharmacogenomics J* 2012;12(6):468-75.
  33. Vlajnic T, Andreozzi MC, Schneider S, Tornillo L, Karamitopoulou E, Lugli A, et al. VEGFA gene locus (6p12) amplification identifies a small but highly aggressive subgroup of colorectal cancer [corrected] patients. *Mod Pathol* 2011;24(10):1404-12. CrossRef
  34. Schneider BP, Gray RJ, Radovich M, Shen F, Vance G, Li L, et al. Prognostic and predictive value of tumor vascular endothelial growth factor gene amplification in metastatic breast cancer treated with paclitaxel with and without bevacizumab; results from ECOG 2100 trial. *Clin Cancer Res* 2013;19(5):1281-9. CrossRef
  35. Brauer MJ, Zhuang G, Schmidt M, Yao J, Wu X, Kaminker JS, et al. Identification and analysis of in vivo VEGF downstream markers link VEGF pathway activity with efficacy of anti-VEGF therapies. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3681-92. CrossRef

36. Cai J, Ma H, Huang F, Zhu D, Bi J, Ke Y, Zhang T. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and metaanalysis. *World J Surg Oncol* 2013;11:306. CrossRef
37. Shaked Y, Emmenegger U, Man S, Cervi D, Bertolini F, Ben-David Y, et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005;106(9):3058-61.
38. Koizumi F, Kitagawa M, Negishi T, Onda T, Matsumoto S, Hamaguchi T, et al. Novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors. *Cancer Res* 2006;66(20):10048-56. CrossRef
39. Bocci G, Falcone A, Fioravanti A, Orlandi P, Di Paolo A, Fanelli G, et al. Antiangiogenic and anticolorectal cancer effects of metronomic irinotecan chemotherapy alone and in combination with semaxinib. *Br J Cancer* 2008;98(10):1619-29. CrossRef
40. Fan F, Gray MJ, Dallas NA, Yang AD, Van Buren G 2nd, Camp ER, et al. Effect of chemotherapeutic stress on induction of vascular endothelial growth factor family members and receptors in human colorectal cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008;7(9):3064-70. CrossRef
41. Riedel F, Götte K, Goessler U, Sadick H, Hörmann K. Targeting chemotherapy-induced VEGF up-regulation by VEGF antisense oligonucleotides in HNSCC cell lines. *Anticancer Res* 2004;24(4):2179-83.
42. Fioravanti A, Canu B, Ali G, Orlandi P, Allegrini G, Di Desidero T, et al. Metronomic 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan in colorectal cancer. *Eur J Pharmacol* 2009;619(1-3):8-14. CrossRef
43. Aktas SH, Akbulut H, Akgun N, Icli F. Low dose chemotherapeutic drugs without overt cytotoxic effects decrease the secretion of VEGF by cultured human tumor cells: a tentative relationship between drug type and tumor cell type response. *Cancer Biomark* 2012- 2013;12(3):135-40.
44. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979-94.
45. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11(9):981-7. CrossRef
46. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):905-14. CrossRef
47. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9. CrossRef
48. Kerbel RS, Yu J, Tran J, Man S, Vilorio-Petit A, Klement G, et al. Possible mechanisms of acquired resistance to anti-angiogenic drugs: implications for the use of combination therapy approaches. *Cancer Metastasis Rev* 2001;20(1-2):79-86. CrossRef
49. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics* 2014;8:13-25.
50. Strickler JH, Hurwitz HI. Palliative treatment of metastatic colorectal cancer: what is the optimal approach? *Curr Oncol Rep* 2014;16(1):363. CrossRef
51. Calleri A, Bono A, Bagnardi V, Quarna J, Mancuso P, Rabascio C, et al. Predictive Potential of Angiogenic Growth Factors and Circulating Endothelial Cells in Breast Cancer Patients Receiving Metronomic Chemotherapy Plus Bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2009;15(24):7652-7. CrossRef
52. Aktas SH, Akbulut H, Akgun N, Icli F. Low dose chemotherapeutic drugs without overt cytotoxic effects decrease the secretion of VEGF by cultured human tumor cells: a tentative relationship between drug type and tumor cell type response. *Cancer Biomark* 2012- 2013;12(3):135-40.
53. Bendell JC, Tournigand C, Swieboda-Sadlej A, Barone C, Wainberg ZA, Kim JG, et al. Sobrero, axitinib or bevacizumab plus FOLFIRI or modified FOLFOX- 6 after failure of first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study. *Clinical Colorectal Cancer* 2013;12(4):239-47. CrossRef

54. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
55. Bagley RG, Ren Y, Weber W, Yao M, Kurtzberg L, Pinckney J, et al. Placental growth factor upregulation is a host response to antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):976-88. CrossRef
56. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71(1):88-91. CrossRef
57. Forooghian F, Chew EY, Meyerle CB, Cukras C, Wong WT. Investigation of the role of neutralizing antibodies against bevacizumab as mediators of tachyphylaxis. *Acta Ophthalmol* 2011;89(2):e206-7. CrossRef
58. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
59. Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(1):21-6. CrossRef
60. Adini A, Kornaga T, Firoozbakht F, Benjamin LE. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer Res* 2002;62(10):2749-52.
61. Olsson AK1, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):359-71.
62. Jain RK, Duda DG, Willett CG, Sahani DV, Zhu AX, Loeffler JS, et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(6):327-38. CrossRef
63. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006;116(10):2610-21. CrossRef
64. Shojaei F, Ferrara N. Role of the microenvironment in tumor growth and in refractoriness/resistance to anti-angiogenic therapies. *Drug Resist Updat* 2008;11(6):219- 30. CrossRef
65. Liang WC, Wu X, Peale FV, Lee CV, Meng YG, Gutierrez J, et al. Cross-species vascular endothelial growth factor (VEGF)-blocking antibodies completely inhibit the growth of human tumor xenografts and measure the contribution of stromal VEGF. *J Biol Chem* 2006;281(2):951-61. CrossRef
66. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358(19):2039-49. CrossRef
67. Shojaei F, Singh M, Thompson JD, Ferrara N. Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(7):2640-5. CrossRef
68. Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science* 2002;295(5559):1526-8. CrossRef
69. Teodoro JG, Evans SK, Green MR. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome. *J Mol Med (Berl)* 2007;85(11):1175-86. CrossRef
70. Raggars RJ, Vogels I, van Meer G. Multidrug-resistance P-glycoprotein (MDR1) secretes platelet-activating factor. *Biochem J* 2001;357(Pt 3):859-65. CrossRef
71. Bottsford-Miller JN, Coleman RL, Sood AK. Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol* 2012;30(32):4026-34. CrossRef

## Bölüm 36

# KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİNDE İMMUNOTERAPİ

Mehmet Naci ALDEMİR<sup>1</sup>  
Aydın AYTEKİN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) dünyada en sık görülen üçüncü kanser, kansere bağlı ölümlerin ise en sık dördüncü nedenidir (1). Gelişmiş ülkelerde tarama yöntemleri sayesinde 5 yıllık sağkalım oranları artmasına rağmen hala mevcut hastaların %25'i metastatik evrede ve takipte erken evre hastaların %25-50'sinde metastaz gelişmektedir (2, 3). Metastatik kolorektal kanser (mKRK) hastalarının prognozu kötü seyretmekte, potansiyel rezektabl metastazı olan hastalar dışındakiler genellikle kür olamamaktadır. Günümüzde mKRK hastaları genellikle sitotoksik kemoterapi ve biyolojik ajan kombinasyonu ile tedavi edilmektedir ve bu hastaların genel sağkalım süresi 30 ay civarındadır (4). Bu nedenle bu hastalar için daha etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Son birkaç yılda kanser hücreleri ile immün sistem arasındaki karmaşık etkileşimin daha iyi bilinmesi ile yeni immünoterapik ajanlar ortaya çıkmıştır. 2018 Nobel tıp ödülü sahibi James Allison ve Tasuku Honjo kanser immünoterapi devriminin öncüleriydi. Araştırmaları T hücrelerinin aktivitesini düzenleyen inhibe edici mekanizmaların keşfedilmesine ve kanser tedavisinde bu tür mekanizmaları hedef almanın klinik potansiyelini ortaya koymaktadır. T hücrelerinde bulunan sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve Programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1) kendilerine karşılık gelen ligandlara (sırasıyla CD80/CD86 ve PD-L1) bağlandıklarında T hücrelerinin inaktif olduklarını göstermişlerdir (Şekil 1) (5-7).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, aldemirmn@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, aytekxx@gmail.com

MSI-H: mikrosatellit istabilitesi yüksek, KRK: Kolorektal kanser, mKRK: Metastatik kolorektal kanser, PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel sağkalım, DFS: Hastalıksız sağkalım, ORR: Objektif cevap oranı, MSS: Mikrosatellit stabil, RT: Radyoterapi

## **KAYNAKÇA**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar-Apr;64(2):104-17. doi: 10.3322/caac.21220
3. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):872-7. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5362
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
5. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T, 1992. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992 Nov;11(11):3887-95.
6. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22;271(5256):1734-6.
7. Meng MV, Boughey JC. Current role of immunotherapy in urologic cancers. *Bulletin of the American College of Surgeons*. August 2, 2017
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684
10. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8).
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
12. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-smallcell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Onc* 2018;19:1468-79. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30673-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30673-9).
13. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509. Epub 2015 May 30.
14. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733.
15. Wang C, Gong J, Tu TY, et al. Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase epsilon (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Jun;9(3):404-415. doi: 10.21037/jgo.2018.01.09.
16. de Weger VA, Turksma AW, Voorham QJ, et al. Clinical effects of adjuvant active specific immunotherapy differ between patients with microsatellite-stable and microsatellite-unstable colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Feb 1;18(3):882-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1716.

17. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1685.
18. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5248-57.
19. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):1043-8. doi: org/10.1200/JCO.2002.20.4.1043.
20. Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, et al. Reliable Detection of Mismatch Repair Deficiency in Colorectal Cancers Using Mutational Load in Next-Generation Sequencing Panels. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2141-7. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1067.
21. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772.
22. Lanza G, Gafà R, Santini A, et al. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2359.
23. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1261. Epub 2011 Mar 7.
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*, 7th edition, Springer, New York 2010. p.143
25. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.
26. Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2003;27:563-70.
27. Smith CG, Fisher D, Claes B, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy±cetuximab. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug;19(15):4104-13. Epub 2013 Jun 5.
28. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(2):266
29. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm> (Accessed on May 24, 2017).
30. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182. Epub 2017 Jul 19.
31. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2017/125554Orig1s034ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/125554Orig1s034ltr.pdf) (Accessed on August 04, 2017).
32. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191. Epub 2015 Feb 23.
33. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results (abstract). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3501).
34. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773. Epub 2018 Jan 20.
35. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>

36. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006 Sep 29;313(5795):1960-4.
37. Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev*. 2019 Jun;76:22-32. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.04.003. Epub 2019 May 4.

## Bölüm 37

# OBSTRÜKTİF KOLOREKTAL KANSERLERDE ENDOSKOPIK STENT UYGULAMALARI

Buğra Tolga KONDUK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanserler 2018 yılında dünyada kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada olup gelişmiş ülkelerde de en sık görülen malignitelerden biridir (Siegel & ark., 2017). Akut intestinal obstrüksiyon meydana gelmiş hastalarda eti-yoloji, %8-29 oranında kolorektal kanserlerdir. Akut intestinal obstrüksiyon ise bağırsakta distansiyon, nekroz ve en sonunda da delinme ile sonuçlanabilecek ciddi ve mortal bir klinik tablo olup acil gastrointestinal dekompresyon sağlayacak girişimleri zorunlu kılmaktadır. Barsak delinmesi sonrası bakteriyel enfeksiyonların en sık oranda görülmesinin yanı sıra, meydana gelen böbrek bozuklukları, sıvı ve elektrolit dengesizliği de bu klinik tablonun mortal seyretmesine katkıda bulunan diğer unsurlardır (Shimura & Joh,2016).

Kendiliğinden genişleyen metal stentlerin (self expandable metal stents; SEMS) 1990 yılında kullanıma girmesiyle, tıkanıklık oluşmuş hastaların acil dekompresyonunda bilinen konvansiyonel cerrahi girişimlerin yanı sıra, bu yöntem de artan sıklıkla kullanılmaya başlanmış, artarak literatüre eklenen derlemelerde de bu tekniğin faydaları ile ilgili sonuçları göz önüne sermiştir ( Verstockt & ark., 2018, Lee& ark., 2018 ).

SEMS kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar hastanın acil bir cerrahi girişim ihtiyacını ortadan kaldırabilmesi, hastanın mortalitesini uzun dönemde değiştirmese bile erken dönemde morbiditesini azaltması yanında hastayı kolostomiden koruyarak hayat kalitesini arttırması açısından da oldukça umut verici olmuştur (Di Saverio & ark., 2018, Young & ark., 2015, Furuke & ark.,2018). Terminal evredeki hastalarda veya sadece kolorektal obstrüksiyon semptom veya bulguları olup pal-yasyon gereken guruptaki hastalardaki SEMS uygulamaları ise en büyük faydayı

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi , Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, btkonduk@gantep.edu.tr



hastane yatışlarında ortaya çıkmıştır; palyasyon için stent kullanılan hastalarda bu süre ortalama 35,5 gün, cerrahi tedaviye giden hastalarda ise belirgin olarak daha düşük olup ortalama 17,5 gün olarak gözlenmiştir. Perforasyon, sadece stent gurubuna ait bir istenmeyen etki olup tüm yan etkilerin %42,8'ini oluşturmuş, stent uygulanan tüm hastaların %9,5'inde görülmüştür.

## **KAYNAKLAR**

1. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, Verra M, Bonino MA, Targarona E, Morino M. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 416-426 [PMID: 28392363 DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.1542]
2. Baron TH. Colonic stenting: technique, technology, and outcomes for malignant and benign disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 757-771 [PMID: 16278137 DOI: 10.1016/j.giec.2005.08.005]
3. Baron TH, Dean PA, Yates MR, Canon C, Koehler RE. Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction: techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 277-286 [PMID: 9540883 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70327-X]
4. Biondo S, Parés D, Frago R, Martí-Ragué J, Kreisler E, De Oca J, Jaurrieta E. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1889-1897 [PMID: 15622582 DOI: 10.1007/s10350-004-0688-7]
5. Bong JW, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, Yu CS, Kim TW, Kim JC. Risk Factors and Adequate Management for Complications of Bevacizumab Treatment Requiring Surgical Intervention in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e639-e645 [PMID: 30031634 DOI: 10.1016/j.clcc.2018.06.005]
6. Di Saverio S, Birindelli A, Segalini E, Novello M, Larocca A, Ferrara F, Binda GA, Bassi M. "To stent or not to stent?": immediate emergency surgery with laparoscopic radical colectomy with CME and primary anastomosis is feasible for obstructing left colon carcinoma. *Surg Endosc* 2018; 32: 2151-2155 [PMID: 28791424 DOI: 10.1007/s00464-017-5763-y]
7. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Giráldez MD, Ginès A, Pellisé M, Sendino O, Martínez-Pallí G, Castellá A, Llach J. Severe complications limit long-term clinical success of self-expandable metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1087-1093 [PMID: 19935785 DOI: 10.1038/ajg.2009.660]
8. Furuke H, Komatsu S, Ikeda J, Tanaka S, Kumano T, Imura KI, Shimomura K, Taniguchi F, Ueshima Y, Takashina KI, Lee CJ, Deguchi E, Ikeda E, Otsuji E, Shioaki Y. Self-expandable Metallic Stents Contribute to Reducing Perioperative Complications in Colorectal Cancer Patients with Acute Obstruction. *Anticancer Res* 2018; 38: 1749-1753 [PMID: 29491112 DOI:10.21873/anticancer.12411]
9. Goldenberg BA, Holliday EB, Helewa RM, Singh H. Rectal Cancer in 2018: A Primer for the Gastroenterologist. *Am J Gastroenterol* 2018 [PMID: 30008472 DOI:10.1038/s41395-018-0180-y]
10. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89: 1096-1102 [PMID: 12190673 DOI:10.1046/j.1365-2168.2002.02148.x]
11. Kim C, Park J-J, Seo Y-S, Jang Y-J, Lee J-Y, Kim J-Y, Kim J-S, Bak Y-T. Complications of Self-Expandable Colorectal Stenting for the Treatment of Acute Large Bowel Obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB262 [doi:10.1016/S0016-5107(05)01376-3]
12. Lee YJ, Yoon JY, Park JJ, Park SJ, Kim JH, Youn YH, Kim TI, Park H, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and factors related to colonic perforations in patients receiving self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1548-1557.e1 [PMID: 29452077 DOI: 10.1016/j.gie.2018.02.006]

13. Lee HJ, Hong SP, Cheon JH, Kim TI, Min BS, Kim NK, Kim WH. Long-term outcome of palliative therapy for malignant colorectal obstruction in patients with unresectable metastatic colorectal cancers: endoscopic stenting versus surgery. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 535-542 [PMID: 21257165 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.052]
14. Manes G, de Bellis M, Fuccio L, Repici A, Masci E, Ardizzone S, Mangiavillano B, Carlino A, Rossi GB, Occhipinti P, Cennamo V. Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of self-expanding metal stent: Analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg* 2011; 146: 1157-1162 [PMID: 22006874 DOI: 10.1001/archsurg.2011.233]
15. Park S, Cheon JH, Park JJ, Moon CM, Hong SP, Lee SK, Kim TI, Kim WH. Comparison of efficacies between stents for malignant colorectal obstruction: a randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 304-310 [PMID: 20561619 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.046]
16. Repici A, de Paula Pessoa Ferreira D. Expandable metalstents for malignant colorectal strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 511-533, ix [PMID: 21684468 DOI:10.1016/j.giec.2011.04.005]
17. Ribeiro IB, Bernardo WM, Martins BDC, de Moura DTH, Baba ER, Josino IR, Miyahima NT, Coronel Cordero MA, Visconti TAC, Ide E, Sakai P, de Moura EGH. Colonic stent versus emergency surgery as treatment of malignant colonic obstruction in the palliative setting: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2018; 6: E558-E567 [PMID: 29756013 DOI: 10.1055/a-0591-2883]
18. Riedl S, Wiebelt H, Bergmann U, Hermanek P. Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma. Results of the German multicenter study by the Colorectal Carcinoma Study Group]. *Chirurg* 1995; 66:597-606 [PMID: 7664589]
19. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database SystRev* 2011; CD007378 [PMID: 22071835 DOI:10.1002/14651858.CD007378.pub2]
20. Sanoff HK. Best Evidence Supports Annual Surveillance for Resected Colorectal Cancer. *JAMA* 2018;319: 2083-2085 [PMID: 29800158 DOI: 10.1001/jama.2018.5817]
21. Shimura T, Joh T. Evidence-based Clinical Management of Acute Malignant Colorectal Obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 273-285 [PMID: 26796083 DOI:10.1097/MCG.0000000000000475]
22. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI:10.3322/caac.21395]
23. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71: 560-572 [PMID: 20189515 DOI:10.1016/j.gie.2009.10.012]
24. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 24-30 [PMID: 12544518 DOI: 10.1007/s10350-004-6492-6]
25. Song HY, Kim JH, Kim KR, Shin JH, Kim HC, Yu CS, Kim JC. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: Is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 713-720 [PMID: 18561924 DOI:10.1016/j.gie.2007.12.051]
26. Stankiewicz R, Kozieł S, Pertkiewicz J, Zieniewicz K. Outcomes and complications of self-expanding metal stent placement for malignant colonic obstruction in a single-center study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2018; 13: 53-56 [PMID: 29643958 DOI: 10.5114/wi-itm.2017.70194]
27. Telford JJ. Covered or uncovered stents in the colon? *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 311-312 [PMID:20674621 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.005]
28. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, Tekkis PP, Heriot AG. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 2007; 21: 225-233 [PMID: 17160651 DOI:10.1007/s00464-005-0644-1]

29. Trummel JM, Chandrasekhara V, Kochman ML. Anesthesia for Colonoscopy and Lower Endoscopic Procedures. *Anesthesiol Clin* 2017; 35: 679-686 [PMID: 29101957 DOI: 10.1016/j.anclin.2017.08.007]
30. van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ, Baron TH, García-Cano J, Cheon JH, Lee MS, Kwon SH, Mucci-Hennekinne S, Fockens P, Dijkgraaf MG, Repici A. Perforation in colorectal stenting: a meta analysis and a search for risk factors. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 970-982.e7; quiz 983.e2, 983.e5 [PMID: 24650852 DOI: 10.1016/j.gie.2013.11.038]
31. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, Beets-Tan RG, DeWitt JM, Donnellan F, Dumonceau JM, Glynn-Jones RG, Hassan C, Jiménez-Perez J, Meisner S, Muthusamy VR, Parker MC, Regimbeau JM, Sabbagh C, Sagar J, Tanis PJ, Vandervoort J, Webster GJ, Manes G, Barthet MA, Repici A; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 990-1053 [PMID: 25325682 DOI: 10.1055/s-0034-1390700]
32. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 24-30 [PMID: 17592286 DOI: 10.1097/01.sla.0000261124.72687.72]
33. Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, Cataldo PA. Patient Perceptions and Quality of Life After Colon and Rectal Surgery: What Do Patients Really Want? *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 971-978 [PMID: 29944576 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001078]
34. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G, Gontikakis M, Kontis M, Paraskevas I, Vassilopoulos P, Paraskevas E. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc* 2004; 18: 421-426 [PMID: 14735348 DOI: 10.1007/s00464-003-8109-x]
35. Yoo IK, Lee JS, Chun HJ, Jeon YT, Keum B, Kim ES, Choi HS, Lee JM, Kim SH, Nam SJ, Kang HS, Lee HS, Kim CD, Um SH, Seo YS, Ryu HS. A randomized, prospective trial on efficacy and tolerability of low-volume bowel preparation methods for colonoscopy. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 131-137 [PMID: 25464897 DOI: 10.1016/j.dld.2014.10.019]
36. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Outcomes of secondary stent-in-stent self expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 625-633 [PMID: 21762906 DOI:10.1016/j.gie.2011.05.025]
37. Young CJ, De-Loyde KJ, Young JM, Solomon MJ, Chew EH, Byrne CM, Salkeld G, Faragher IG. Improving Quality of Life for People with Incurable Large-Bowel Obstruction: Randomized Control Trial of Colonic Stent Insertion. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 838-849 [PMID: 26252845 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000431]

## Bölüm 38

# KOLOREKTAL NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERE YAKLAŞIM

Ömercan TOPALOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET) diffüz nöroendokrin hücrelerden köken alan, heterojen patogenezi olan ve farklı klinik bulgularla prezente olan malignitelere dir. NET'ler birçok farklı organdan köken alabilir, en sık gastroenteropankreatik sistem (GEP-NET) ve akciğerlerde ortaya çıkar. NET'lerin köken aldığı organa göre tipik histolojik görünümü vardır. Gastrointestinal sistemin farklı anatomik bölgelerinden köken alan NET'ler farklı biyolojik davranış ve klinik seyre sahiptir (1,2). NET'ler fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak ikiye ayrılır. Fonksiyonel NET'ler, spesifik klinik bulgulara yol açan hormon sekresyonu ile ortaya çıkabilirler. Non-fonksiyonel NET'ler klinik bulgulara yol açmayacak kadar düşük miktarda hormon salgılar ya da nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin A (CgA), ghrelin veya pankreatik polipeptit gibi klinik olarak inaktif maddeler salgılayabilirler (3). NET'ler genel olarak asemptomatiktir, bazen tümör kitle etkisine bağlı bulgular veya hormon sekresyonuna sekonder klinik tablolarla prezente olabilir.

Tüm NET'lerin %65'i GEP-NET'tir. Klasik olarak ön bağırsak (foregut: özofagus, mide, duodenum, pankreas ve akciğerler), orta bağırsak (midgut: jejunum, ileum, apendiks ve sağ hemikolon) ve arka bağırsak (hingut: transvers kolon, sol hemikolon ve rektum) tümörleri olarak üçe ayrılır. GEP-NET'lerin, tüm NET'ler arasındaki sıklığı Tablo 1'de belirtilmiştir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Ömercan TOPALOĞLU, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, drhomercan@hotmail.com

Lokalize kolorektal NEK'lerde multimodal yaklaşımın bir parçası olarak kemoterapi verilmelidir ve özellikle ileri hastalık tedavisinin temel taşı kemoterapidir. Embriyolojik köken ve morfolojik olarak SCLC'ye benzediğinden tedavide cisplatin-etoposide veya carboplatin-irinotecan verilebilir (25,26,45-48). Temozolamid tek başına veya kapesitabin ve bevacizumab ile kombine edildiğinde kötü diferansiye NEK'lerde %33 cevap oranı sağlamaktadır (49).

## **REFERANSLAR**

1. Chetty R (2008) An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 132(8):1285-1289
2. Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al (2010). Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) WHO classification of tumours of the digestive system, 4th edn. IARC press, Lyon, pp 13-14.
3. Ito T, Igarashi H, Jensen RT (2012) Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26(6):737-753
4. Yao JC, Hassan M, Phan A et al (2008) One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063-3072
5. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY (2004) Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 240:117-122
6. In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF (2008) Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 12(8):1436-1438
7. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O (2009) Gastrointestinal carcinoids. In: Lennard T (ed) *Endocrine surgery*, 4th edn. Saunders Elsevier, London, pp 147-176
8. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC (2003) Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 90(11):1317-1322
9. Strosberg J, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK (2013) Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 31(4):420-425. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5924
10. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E et al (2008) Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 87(1):20-30
11. Tomioka K, Fukoe Y, Lee Y et al (2013) Primary neuroendocrine carcinoma of the appendix: a case report and review of the literature. *Anticancer Res* 33:2635-2638
12. Pape UF, Perren A, Niederle B et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 95:135-156
13. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D et al (2013) Current size criteria for the management of neuroendocrine tumors of the appendix: are they valid? Clinical experience and review of the literature. *Neuroendocrinology* 98:31-37
14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934-959
15. Cashin P, Nygren P, Hellman P, Granberg D, Andreasson H, Mahteme H (2011) Appendiceal adenocarcinoids with peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study of in vitro drug sensitivity and survival. *Clin Colorectal Cancer* 10(2):108-112
16. Gui X, Qin L, Gao ZH et al (2011) Goblet cell carcinoids at extraappendiceal locations of gastrointestinal tract: an underrecognized diagnostic pitfall. *J Surg Oncol* 103(8):790-795

17. Holt N, Gronbaek H (2013) Goblet cell carcinoids of the appendix. *ScientificWorldJournal* 2013:543696
18. O'Donnell ME, Badger SA, Beattie GC, Carson J, Garstin WI (2007) Malignant neoplasms of the appendix. *Int J Colorectal Dis* 22(10):1239–1248
19. Bucher P, Gervaz P, Ris F, Oulhaci W, Egger JF, Morel P (2005) Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid). *World J Surg* 29(11):1436–1439
20. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al (2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 371(3):224–233
21. Yao JC, Fazio N, Singh S et al (2016) Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 387(10022):968–977
22. Landry CS, Lin HY, Phan A et al (2013) Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 37(7):1695–1700
23. Pape UF, Niederle B, Costa F et al (2016) ENETS Consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology* 103(2):144–152
24. Pavel M, O'Toole D, Costa F et al (2016) ENETS Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 103(2):172–185
25. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J (1991) Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68(2):227–232
26. Sorbye H, Welin S, Langer SW et al (2013) Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 24(1):152–160
27. Bongiovanni A, Riva N, Ricci M et al (2015) First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Onco Targets Ther* 8:3613–3619
28. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E et al (2014) Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 120(18):2814–2823
29. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A et al (2011) The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:1–18, vii
30. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R et al (2008) Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 87(1):31–39
31. West NE, Wise PE, Herline AJ et al (2007) Carcinoid tumors are 15 times more common in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 13:1129–1134
32. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9:61–72
33. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al (2010) The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 39:753–766
34. Mandair D, Caplin ME (2012) Colonic and rectal NET's. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26:775–789
35. Caplin M, Sundin A, Nillson O et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 95:88–97
36. Yoon SN, Yu CS, Shin US et al (2010) Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis* 25:1087–1092
37. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA (2012) Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 3:292–302

38. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY (2007) Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 22(2):183-189
39. Ito T, Sasano H, Tanaka M et al (2010) Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45:234-243
40. Vogelsang H, Siewert JR (2005) Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(5):739-751
41. Chagpar R, Chiang YJ, Xing Y et al (2013) Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems. *Ann Surg Oncol* 20(4):1170-1178
42. Kimura N, Sasano N (1986) Prostate-specific acid phosphatase in carcinoid tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 410(3):247-251
43. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S et al (2005) Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 48(2):285-291
44. Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A et al; RADIANT-2 study group (2013) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-2 study. *Oncologist* 18(1):46-53
45. Niederle MB, Niederle B (2011) Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation. *Oncologist* 16(5):602-613
46. Deutschbein T, Unger N, Yucec A et al (2011) Chemotherapy in patients with progressive, undifferentiated neuroendocrine tumors: a single-center experience. *Horm Metab Res* 43(12):838-843
47. Patta A, Fakih M (2011) First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRC NET): review of 8 cases. *Anticancer Res* 31(3):975-978
48. Okita NT, Kato K, Takahari D et al (2011) Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 14(2):161-165
49. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S et al (2011) Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 117(20):4617-4622

## Bölüm 39

# METASTATİK KOLOREKRAL KANSERLERDE STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİ

Menekşe TURNA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) dünya genelinde 3. en sık görülen kanser türü olup kanserden ölümlerin ikinci sırada sebebidir. Tanı anında hastaların dörtte biri metastatiktir ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların yarısından fazlası takiplerinde metastaz geliştirmektedir<sup>(1)</sup>.

Metastatik KRK tedavisinde kemoterapi (KT) altın standarttır<sup>(2)</sup>. Seçili hastalarda metastatik lezyonların cerrahi rezeksiyonu ile uzun dönem sağkalım sonuçları elde edilebilmektedir<sup>(1)</sup>. Fakat cerrahi her hastada mümkün değildir. Radyoterapi (RT), radyofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel kemoembolizasyon, alkol enjeksiyonu, selektif internal radyoterapi ve kriyocerrahi metastatik lezyonların tedavisinde kullanılan cerrahi dışı yöntemlerdir.

### METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE STEREOTAKTİK BEDEN RADYOTERAPİSİ

Hellman ve Weichselbaum 1995'te ilk kez 'oligometastaz' kavramını tanımlamıştır. Lokalize ve yaygın hastalık arasında klinik bir tabloyu ifade eden bu kavram metastazların küratif amaçla tedavisini de gündeme getirmiştir<sup>(3)</sup>. Günümüzde oligometastatik hastalık genellikle  $\leq 5$  metastazın varlığı olarak tanımlanmaktadır.

Kolorektal kanserlerde karaciğer (KC) ve akciğer (AC) en sık metastaz gelişen bölgelerdir. Metastazlara yönelik cerrahi sınırlı sayıda hastada uygulanabilmektedir<sup>(4)</sup>. Lezyon boyutu ve lokalizasyonu, yetersiz AC ya da KC kapasitesi, hastada eşlik eden komorbidite varlığında her zaman cerrahi mümkün değildir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Anadolu Sağlık Merkezi John Hopkins Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, menekse.tur-na@gmail.com



sıralaması için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** kolorektal kanserler, stereotaktik beden radyoterapisi, oligometastaz

### KAYNAKÇA

1. He X., Zhang, P., Li Z., et al. Curative-intent radiotherapy in patients with oligometastatic lesions from colorectal cancer: A single-center study. *Medicine*, 2018,97(40).
2. NCCN (2019) Colon Cancer Guidelines. (29.06.2019 tarihinde [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) adresinden ulaşılmıştır.)
3. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*.1995;13:8–10.
4. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(33), 8490-8499.
5. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *The lancet oncology*, 2009, 10.7: 718-726.
6. Demaria S., Golden EB., Formenti SC. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA oncology*, 2015, 1(9), 1325-1332.
7. Van Cutsem, E, Cervantes, A., Adam, R., et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 27(8), 1386-1422.
8. Scorsetti M., Comito T., Clerici E., et al. Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiation Oncology*, 2018,13(1), 234.
9. Hellman S., Weichselbaum RR. Importance of local control in an era of systemic therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2005, 2(2), 60.
10. Palma DA, Haasbeek CJ, Rodrigues GB et al. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2012 Jul 23;12:305. doi: 10.1186/1471-2407-12-305.
11. T. Ruers, C. J. Punt, F. van Coevorden, I., et al. Final results of the EORTC intergroup randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM) Nordlinger. *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:15\_suppl, 3526-3526
12. Petrelli F, Comito T, Barni S., et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2018,129(3):427-434.
13. Kobiela J., Spychalski P., Marvaso G. Ablative stereotactic radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer: systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2018,129, 91-101.
14. Mahadevan A., Blanck O., Lanciano R., et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis—clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiation Oncology*, 2018, 13(1), 26.
15. Hong TS., Wo JY., Borger DR., et al. Phase II study of proton-based stereotactic body radiation therapy for liver metastases: importance of tumor genotype. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2017, 109(9).
16. Andratschke N., Alheid H., Allgäuer M., et al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC cancer*, 2018, 18(1), 283.
17. Comito T, Cozzi L, Clerici E, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC cancer*, 2014, 14(1), 619.
18. Jackson WC., Tao Y., Mendiratta-Lala M., et al. Comparison of stereotactic body radiation

therapy and radiofrequency ablation in the treatment of intrahepatic metastases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2018, 100(4), 950-958.

19. Kim H., Gill B., Beriwal S., et al. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy compared with radiofrequency ablation for inoperable colorectal liver metastases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2016, 95(4), 1175-1183.
20. Widder J., Klinkenberg TJ., Ubbels JF., et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy?. *Radiotherapy and Oncology*, 2013,107(3), 409-413.

## Bölüm 40

# KOLOREKTAL KANSERLİ OLGULARDA STOMANIN PSİKOSOSYAL ETKİLERİ

Pınar ERASLAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Barsağın karın cildine ağızlaştırılmasıyla oluşturulan stoma ciddi bir cerrahi prosedürdür. Başta kolorektal kanserler olmak üzere; inflamatuvar barsak hastalıkları, ileus, barsak iskemisi/nekrozu, barsak travması gibi birçok durumda gastrointestinal sistem fonksiyonlarının devamlılığı için başvuru olan bir yöntemdir. Fizyolojik devamlılığı sağladığı gibi sağkalım katkısı sağlaması da diğer bir önemli yönüdür. Her ne kadar belirtilen yararları sağlasa da stomanın kendisinin getirdiği morbiditeler söz konusudur. Bu morbiditeler düşünülecek olursa psikososyal problemler çok büyük bir alan tutacaktır. Kolorektal kanserler diğer birçok malignite (akciğer, mide, pankreas gibi) göz önüne alındığında kür şansı daha yüksek olan ve daha uzun sağ kalım sürelerinin beklendiği bir hastalık grubudur. Bu nedenle kolorektal kanserli hastalarda psikososyal problemlerin saptanması, ciddiyetinin değerlendirilmesi ve bu konularda destek sağlanması önemli bir anite haline gelir.

Stomalı bireylerdeki psikolojik sorunları sıralamak gerekirse; depresyon, anksiyete, beden imajındaki değişiklikler, düşük özgüven, cinsel problemler, inkar, yalnızlık, umutsuzluk ve damgalanma gibi problemlerle karşılaşırız. Benzer şekilde bazı sosyal sorunlar da göz önüne serilir; ilgi kaybı ve sosyal aktivitelere katılımın azalması, seyahatten kaçınma, azalan iş faaliyetleri, eş ilişkilerinin kötüleşmesi, arkadaş / akrabalarla temasın azalması bunların bir kısmıdır.<sup>1,2</sup>

Stomalı kolorektal kanserli hastalarda psikososyal değerlendirme ile psikososyal ihtiyaçların belirlenmesi ve bu ihtiyaçlar gözetilerek destek sağlanması yaşam kalitesinde iyileşmeyi de beraberinde getirecektir. Hastalığın kabullenilmesi, depresyon ve anksiyete süreçlerinin ortadan kaldırılması, gelecek beklentilerinin art-

<sup>1</sup> Uzman Doktor, TBMM Devlet Hastanesi, dr\_pinartekin@yahoo.com.tr

di kendine yapabiliyor düzeye getirilmesi, eş ve aile desteğinin sağlanması temel yöntemlerdir. Ayrıca hastalara stoma ve buna bağlı psikiyatrik sorunları konusunda uygun değerlendirmenin yapılması, gerektiğinde psikiyatrik bozuklukların tedavisi, aile ve grup terapi yöntemlerinin uygulanması stomaya bağlı psikososyal uyum sorunlarının giderilmesi için uygun yöntem olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Stoma, kolorektal kanser, psikososyal, yaşam kalitesi, beden algısı

### **KAYNAKÇA**

1. Ayaz S. Approach to sexual problems of patients with stoma by PLISSIT Model: An Alternative. *Sex Disabil.* 2009;27:71-81.
2. Borwell B. Continuity of care for the stoma patient: psychological considerations. *Br J Community Nurs.* 2009;14:326-331.
3. Anaraki F, Vafaie M, Behboo R, et al. Quality of life outcomes in patients living with stoma. *Indian J Palliat Care.* 2013;18:176-180.
4. Koplın G, Müller V, Heise G, et al. Effects of psychological interventions and patients' affect on short-term quality of life in patients undergoing colorectal surgery. *Cancer Med.* 2016;5:1502-1509.
5. Altschuler A, Ramirez M, Grant M, et al. The influence of husbands' or male partners' support on women's psychosocial adjustment to having an ostomy resulting from colorectal cancer. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2009;36:299-305.
6. Aktas D, Gocmen Baykara Z. Body image perceptions of persons with a stoma and their partners: a descriptive, cross-sectional study. *Ostomy Wound Manage.* 2015;61:26-40.
7. Kılıç E, Taycan O, Belli KA, et al. The effect of permanent ostomy on body image, self-esteem, marital adjustment, and sexual functioning. *Türk Psikiyatri Derg.* 2007;18:302-310.
8. Sharpe L, Patel D, Clarke S. The relationship between body image disturbance and distress in colorectal cancer patients with and without stomas. *J Psychosom Res.* 2011;70:395-402.
9. Jayarajah U, Samarasekera DN. Psychological adaptation to alteration of body image among stoma patients: a descriptive study. *Indian J Psychol Med.* 2017;39:63-68.
10. Cheng F, Meng AF, Yang LF, et al. The correlation between ostomy knowledge and self-care ability with psychosocial adjustment in Chinese patients with a permanent colostomy: a descriptive study. *Ostomy Wound Manage.* 2013;59:35-38.
11. Gautam S, Poudel A. Effect of gender on psychosocial adjustment of colorectal cancer survivors with ostomy. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7:938-945.
12. Hu A, Pan Y, Zhang M, et al. Factors influencing adjustment to a colostomy in Chinese patients: a cross-sectional study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2014;41:455-459.
13. Simmons KL, Smith JA, Bobb KA, et al. Adjustment to colostomy: stoma acceptance, stoma care self-efficacy and interpersonal relationships. *J Adv Nurs.* 2007;60:627-635.
14. Karabulut HK, Dinç L, Karadag A. Effects of planned group interactions on the social adaptation of individuals with an intestinal stoma: a quantitative study. *J Clin Nurs.* 2014;23:2800-2813.

## Bölüm 41

# REKTUM KANSERİ; EPİDEMİYOLOJİ, ETYOPATOGENEZ, KLİNİK PRESENTASYON

Özgen Ahmet YILDIRIM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK), üçüncü sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırayı teşkil eder. Rektum kanseri çevresel etmenlerden yoğun bir şekilde etkilenir ve genetik yatkınlık özelliklerine de sahiptir. Bu hususlarda kolon kanserinden farklılık arzettiği birçok nokta vardır. Son yıllarda rektal kanser insidansında hafif bir düşüş eğilimi vardır ancak 50 yaş altı genç erişkinlerde görülme sıklığı artmaktadır. Rektal mukozada displazi gelişimi ve bunun invaziv karsinoma dönüşümü somatik ve/ veya herediter mutasyonların birikimini gerektirir. Bu süreç çoğunlukla 10-15 yıl sürer. Pre-operatif tedavi sonrası patoloji incelemesi ile ortaya konacak tümör regresyon derecesi en önemli prognostik faktördür. Klinik şüphe duyulan vakalarda dijital rektal muayene tanı algoritmasının temel basamaklarından biridir. Endoskopik incelemelerde 15 santimetrelik rektal bölgede lezyonun lokasyonu, kaçınıcı santimde olduğu tedavi yaklaşımı için kritik öneme sahiptir. Histopatolojik tanı genellikle endoskopik biyopsi ile konur. Yeni tanı konmuş tüm rektum kanseri hastalarında, sporadik rektal kanser vakalarının %13'ünde izlenen mikrosatellit instabilite değerlendirmesi yapılması önerilir. Metastatik hastalık taramasında çoğunlukla göğüs ve karın tomografisi kullanılır. Lokal hastalığın evresi, tedavi yaklaşımı, tedavi yanıtı değerlendirmesinde endorektal ultrasonografi ile manyetik rezonans inceleme ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir. Hastalığın tedavisinde tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve cerrahi onkoloji multidisipliner olarak çalışırlar.<sup>(1-4)</sup>

<sup>1</sup> Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır. ozgenayildirim@gmail.com

**Anahtar Kelimeler:** rektum kanseri, epidemiyoloji, etyopatogenez, klinik prezentasyon

### **KAYNAKÇA**

1. Phan K, Kahlaee HR, Kim SH, Toh JWT. Laparoscopic vs. robotic rectal cancer surgery and the effect on conversion rates: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Tech Coloproctol.* 2019 Jan 08
2. Yamada K, Saiki Y, Takano S, Iwamoto K, Tanaka M, Fukunaga M, Noguchi T, Nakamura Y, Hisano S, Fukami K, Kuwahara D, Tsuji Y, Takano M, Usuku K, Ikeda T, Sugihara K. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer in Japan. *Surg. Today.* 2019 Jan 02
3. Platt E, Dovell G, Smolarek S. Systematic review of outcomes following pelvic exenteration for the treatment of primary and recurrent locally advanced rectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2018 Nov;22(11):835-845.
4. Liu X, Li JB, Shi G, Guo R, Zhang R. Systematic review of single-incision versus conventional multiport laparoscopic surgery for sigmoid colon and rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2018 Nov 10;16(1):220.
5. Yu H, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K. Familial Associations of Colon and Rectal Cancers With Other Cancers. *Dis. Colon Rectum.* 2019 Feb;62(2):189-195.
6. Yang J, Huang Y, Feng Y, Li H, Feng T, Chen J, Yin L, Wang W, Wang S, Liu Y, Song Y, Li Y, Jin J, Tan W, Lin D. Associations of Genetic Variations in Mismatch Repair Genes MSH3 and PMS1 with Acute Adverse Events and Survival in Patients with Rectal Cancer Receiving Postoperative Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat.* 2018 Dec 26;
7. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F, Arnold M. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int. J. Cancer.* 2018 Dec 10
8. Garfinkle R, Wong-Chong N, Petrucci A, Sylla P, Wexner SD, Bhatnagar S, Morin N, Boutros M. Assessing the readability, quality and accuracy of online health information for patients with low anterior resection syndrome following surgery for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019 Jan 04
9. Luzietti E, Pellino G, Nikolaou S, Qiu S, Mills S, Warren O, Tekkis P, Kontovounisios C. Comparison of guidelines for the management of rectal cancer. *BJS Open.* 2018 Dec;2(6):433-451.
10. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-Cass DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):874-901.
11. Chen S, Liu T, Wu Y, Wang P, Liu Y, Wang X. [Research progress of neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018 Jun 25;21(6):710-715.
12. Ponz de Leon M<sup>1</sup>, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 2001 May;33(4):372-88.
13. I Munteanu<sup>1</sup>, B Mastalier. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life.* 2014 Oct-Dec; 7(4): 507–511.
14. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of colorectal cancer in primary care: the evidence base for guidelines. *Fam Pract.* 2004;21:99–106.
15. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2011;61:e231–e243.

## Bölüm 42

# REKTUM KANSERİNDE RADYOLOJİK EVRELEME

Meltem ÖZDEMİR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanser, kadınlarda saptanan ikinci en sık, erkeklerde ise üçüncü en sık kanser türüdür (1). Hem erkek hem de kadınlarda, yeni kanser olgularının ve kanser sebebiyle ölümlerin üçüncü önde gelen nedenini teşkil etmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, 50 yaşın altındaki bireylerde kolorektal kanser sıklığının anlamlı olarak arttığı ve özellikle bu grupta ölüm oranının yılda %1 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir (3). Prognozu belirleyen en önemli faktörler, lezyonun mezorektal yayılım derecesi ve cerrahi sınırları negatif bir rezeksiyonun mümkün olup olmadığıdır. Son yıllarda rektal kanser tedavisinde standard olarak total mezorektal eksizyon (TME) uygulaması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanan lokal ileri (LİRK) olgularda neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) uygulaması ile, lokal hastalığın kontrol altına alınmasında anlamlı ilerleme kaydedilmiştir. Bu nedenle, günümüzde rektal kanserin lokal evrelemesi amacıyla rektal MRG kullanımı, en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi haline almıştır (2,4).

### REKTAL MRG ENDİKASYONLARI VE MULTİ-DİSİPLİNER YAKLAŞIM

Rektal MRG, hem primer evrelemede hem KRT sonrası evrelemede hem de cerrahi tedavi sonrasında kullanılmaktadır. Primer evrelemedeki başlıca faydaları, NAKRT alması uygun olan LİRK olgularını ayırt etmek ve cerrahi tedaviyi planlamada cerraha kılavuzluk etmektir. Primer evreleme amaçlı rektal MRG ile ayrıca, ektramural vasküler invazyon (EMVİ), müsin içeriği ve mezorektal invaz-

<sup>1</sup> Radyoloji Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji bölümü. meltemkaan99@gmail.com

Bir lenf nodunun sadece MRG özelliklerine bakarak benign veya metastatik olduğu yönünde kesin karara varmak olası değildir. Ancak lenf nodunun benign veya metastatik yapısını destekleyen bulgular incelenerek çoğu zaman isabetli karar verilebilmektedir. Çapı 9 mm'den küçük olan üniform homojen lenf nodları metastaz yönünden şüpheli değildir. Metastaz yönünden şüpheli morfolojik lenf nodu özellikleri yuvarlak şekil, irregüler kenar ve heterojen sinyal yoğunluğudur (15). Rektal MRG'de saptanan bir lenf nodunun malignite kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Kısa aksı  $\geq 9$  mm.
2. Kısa aksı 5-8 mm ve  $\geq 2$  şüpheli morfolojik lenf nodu özelliğinin varlığı.
3. Kısa aksı  $< 5$  mm ve 3 şüpheli morfolojik lenf nodu özelliğinin varlığı.
4. Herhangi bir boyuttaki müsinoz lenf nodu.

### Sonuç

Rektum kanseri olgularında ideal tedavi yaklaşımı, radyologlar, patologlar, onkologlar ve cerrahların yer aldığı multi-disipliner yaklaşımdır. Hastalığın tanı, evreleme, cerrahi tedavi planlaması, prognostik faktörlerin belirlenmesi ve tedavi sonrası takibini içeren tüm aşamalarında MRG'nin vazgeçilmez bir yeri vardır. MRG tekniğinin uygulaması, değerlendirilmesi ve raporlanması konularında belirli standartların yerleşmesi, multi-disipliner yaklaşımın işlerliğini oldukça arttıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Rektal kanser, evreleme, manyetik rezonans görüntüleme

### KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):e359-e386.
2. Horvat N, Rocha CCT, Oliveira BC, et al. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics*. 2019 Mar-Apr;39(2):367-387. doi: 10.1148/rg.2019180114. Epub 2019 Feb 15.
3. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015;150(1):17-22.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-1740.
5. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753-3760.
6. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, et al. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(6):1827-1835.
7. Sinaei M, Swallow C, Milot L, et al. Patterns and signal intensity characteristics of pelvic recurrence of rectal cancer at MRI. *RadioGraphics* 2013;33(5):e171-e187.
8. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jul;205(1):W42-55. doi: 10.2214/AJR.14.14201.
9. Napoletano M, Mazzucca D, Prosperi E, et al. Locally advanced rectal cancer: qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in restaging after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Apr 19. doi: 10.1007/s00261-019-02012-4. [Epub ahead of print]



10. Gürses B, Böge M, Altınmakas E, et al. Multiparametric MRI in rectal cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2019 May;25(3):175-182. doi: 10.5152/dir.2019.18189.
11. (2017) Commission on Cancer. National Accreditation Program for Rectal Cancer Standards Manual. *Am Coll Surg*, <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/naprc/standards>, pp 1-61.
12. Horvat N, Petkovska I, Gollub MJ. MR Imaging of Rectal Cancer. *Radiol Clin N Am* 2018;56:75.
13. Gollub MJ, Arya S, Beets-Tan RGH, et al. Use of magnetic resonance imaging in rectal cancer patients: Society of Abdominal Radiology (SAR) rectal cancer disease-focused panel (DFP) recommendations 2017. *Abdom Radiol* 2018;43:2893-2902.
14. Chan BP, Patel R, Mbuagbaw L, et al. EUS versus Magnetic Resonance Imaging in Staging Rectal Adenocarcinoma: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc.* 2019 Apr 17. pii: S0016-5107(19)31600-1. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217. [Epub ahead of print]
15. Nougaret S, Jhaveri K, Kassam Z, et al. Rectal cancer MR staging: pearls and pitfalls at baseline examination. *Abdom Radiol (NY).* 2019 May 21. doi: 10.1007/s00261-019-02024-0. [Epub ahead of print]
16. Brown PJ, Rossington H, Taylor J, et al. Radiologist and multidisciplinary team clinician opinions on the quality of MRI rectal cancer staging reports: how are we doing? *Clin Radiol.* 2019 May 10. pii: S0009-9260(19)30208-9. doi: 10.1016/j.crad.2019.04.015. [Epub ahead of print]
17. Brown PJ, Hyland R, Quyn AJ, et al. Current concepts in imaging for local staging of advanced rectal cancer. *Clin Radiol.* 2019 Apr 26. pii: S0009-9260(19)30168-0. doi: 10.1016/j.crad.2019.03.023. [Epub ahead of print]
18. Moran B, Brown G, Cunningham D, et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y'u' and 'p' need 'mr' and 'ct'. *Colorectal Dis.* 2008;10:242-243.
19. Rao SX, Zeng MS, Xu JM, et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World J Gastroenterol* 2007;13:4141-4146.
20. Chamlou R, Parc Y, Simon T, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg.* 2007;246:916-921.
21. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2404-2409.
22. Weiser MR, Quah HM, Shia J, et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg.* 2009;249:236-242
23. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H, Thipphavong S, et al. MRI Detection of Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: Correlation With Histopathology Using Elastin Stain. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206:747-755.
24. Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer.* 2017;116:1513-1519.
25. Group MS. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006;333:779.
26. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89:327-334.
27. Fritzmann J, Contin P, Reissfelder C, et al. Comparison of three classifications for lymph node evaluation in patients undergoing total mesorectal excision for rectal cancer. *Langenbecks. Arch Surg.* 2018;403:451-462.

## Bölüm 43

# ERKEN EVRE HASTALIKTA CERRAHİ TEDAVİ

Yusuf SEVİM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Rektum adenokarsinomları için küratif tedavinin en önemli kısmı cerrahi rezeksiyonlardır. Cerrahi olarak kür elde edilebilenler daha çok erken evre rektum kanserleridir. Erken evre rektum kanseri, evre I tümörler için kullanılan bir tabirdir, ancak evre II tümörler de genelde bu gruptandırılmaya dahil edilirler. Erken evre tümörden doğru bir şekilde bahsedebilmek için en az 12 lenf nodunun diseke edilmiş olması ve lenf nodu metastazının olmaması gerekmektedir (1). Ek olarak, SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results, National Cancer Institute*) veri tabanındaki evre I-II rektum kanserleri değerlendirildiğinde daha fazla sayıda lenf nodu çıkarıldığında genel sağkalım oranlarında iyileşme görülmüştür (2).

Rektum kanserinde küratif tedavi için genel olarak histopatolojik olarak negatif cerrahi sınırların başarıldığı, lokal lenf nodlarının çıkarıldığı aşağı anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon gibi geniş rezeksiyon uygulanmalıdır. Ancak yüzeysel invaziv olarak adlandırabileceğimiz T1 evrede küçük adenokarsinomlar trans anal yol ile lokal olarak eksize edilebilmektedir. Rektum kanserinde cerrahi tedavi şekillendirilmede tümörün evresi ve lokalizasyonu en önemli yeri tutar.

### LOKAL EKSIZYON

Rektum kanserinde lokal eksizyon, anal girime yakın tümörler için uygulanabilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Lokal eksizyon, genel olarak yüzeysel T0 ve T1 tümörlerde kullanılmaktadır. Rektum kanserinde lokal eksizyon kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir (3, 4). Bunlara ek olarak özellikle transabdominal cerrahiye izin vermeyen medikal komorbiditeleri olan veya transabdominal cerrahiye

<sup>1</sup> Doç. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Eğitim Kliniği, yusufsevim@gmail.com

için bir tercih olabilir. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) kılavuzu klinik olarak T1 rektum kanseri sm3 için radikal cerrahi önermektedir (31).

Açık ya da laparoskopik cerrahi seçiminde cerrahın deneyimi, kanserin evresi ve lokalizasyonu, önceden geçirilen abdominal cerrahi veya obezite gibi hasta faktörleri önemlidir. Rektumun mezorektal doku ile tamamen çıkarılması total mezorektal eksizyon (TME) olarak bilinir. Aşağı yerleşimli rektum kanserlerinde transanal TME (TaTME) pelvik ve distal mezorektal eksizyonu kolaylaştırması nedeniyle tercih edilebilir ancak standart bir yaklaşım değildir (32). Robotik rektum cerrahisi ise teknik olarak cerraha teknik kolaylık sağlar ancak günümüzde standart bir yaklaşım değildir (33).

Sonuç olarak erken evre rektum kanserlerinde seçilmiş vakalarda lokal eksizyon tedavileri yeterli onkolojik sonuçlar vermektedir, ancak günümüzde standart tedavi yaklaşımı değildirler. Cerrah uygulanacak tedaviyi seçerken hastanın yaşı ve komorbiditelerini, tümörün yerleşimi, boyutu, evresi gibi özelliklerini ve tecrübesini göz önünde bulundurmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Rektum kanseri, erken evre, lokal eksizyon, transabdominal rezeksiyonlar.

## KAYNAKÇA

1. Hsu CW, Lin CH, Wang JH, et al. Factors that influence 12 or more harvested lymph nodes in early-stage colorectal cancer. *World J Surg* 2009;33(2):333-339.
2. Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, et al. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg* 2012;204(6):843-847; discussion 847-848.
3. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):535-550.
4. NCCN (2019). Clinical practice guidelines in oncology. Rectal Cancer ver.2 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)].
5. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1537-1546.
6. Smart CJ, Korsgen S, Hill J, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. *Br J Surg* 2016;103(8):1069-1075.
7. You YN, Baxter NN, Stewart A, et al. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245(5):726-733.
8. Heafner TA, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(5):345-352.
9. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1380-1388.
10. Buess G, Hutterer F, Theiss J, et al. [A system for a transanal endoscopic rectum operation]. *Chirurg* 1984;55(10):677-680.
11. Bach SP, Hill J, Monson JR, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(3):280-290.

12. Morino M, Allaix ME, Caldart M, et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc* 2011;25(11):3683-3690.
13. Wu Y, Wu YY, Li S, et al. TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2011;58(106):364-368.
14. Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, et al. Comparison of Transanal Endoscopic Microsurgery and Total Mesorectal Excision in the Treatment of T1 Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(10):e0141427.
15. Palma P, Horisberger K, Joos A, et al. Local excision of early rectal cancer: is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery? *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(3):172-178.
16. Saraste D, Gunnarsson U, Janson M. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(5):1104-1108.
17. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015;29(4):755-773.
18. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2012;99(9):1211-1218.
19. Albert MR, Atallah SB, deBeche-Adams TC, et al. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients. *Dis Colon Rectum* 2013;56(3):301-307.
20. Khoo RE. Transanal excision of a rectal adenoma using single-access laparoscopic port. *Dis Colon Rectum* 2010;53(7):1078-1079.
21. Atallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc* 2010;24(9):2200-2205.
22. Ragupathi M, Haas EM. Transanal endoscopic video-assisted excision: application of single-port access. *JSL* 2011;15(1):53-58.
23. Karakayali FY, Tezcaner T, Moray G. Anorectal function and outcomes after transanal minimally invasive surgery for rectal tumors. *J Minim Access Surg* 2015;11(4):257-262.
24. Verseveld M, Barendse RM, Gosselink MP, et al. Transanal minimally invasive surgery: impact on quality of life and functional outcome. *Surg Endosc* 2016;30(3):1184-1187.
25. Hur H, Bae SU, Han YD, et al. Transanal Endoscopic Operation for Rectal Tumor: Short-term Outcomes and Learning Curve Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016;26(3):236-243.
26. Han J, Noh GT, Cheong C, et al. Transanal Endoscopic Operation Versus Conventional Transanal Excision for Rectal Tumors: Case-Matched Study with Propensity Score Matching. *World J Surg* 2017;41(9):2387-2394.
27. You YN. Local excision: is it an adequate substitute for radical resection in T1/T2 patients? *Semin Radiat Oncol* 2011;21(3):178-184.
28. Carrara A, Mangiola D, Pertile R, et al. Analysis of risk factors for lymph nodal involvement in early stages of rectal cancer: when can local excision be considered an appropriate treatment? Systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:438450.
29. Meredith KL, Hoffe SE, Shibata D. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):177-215, ix-x.
30. ACS (2019). [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/treating/by-stage-rectum.html>].
31. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv22-iv40.
32. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg* 2017;266(1):111-117.
33. Sun Y, Xu H, Li Z, et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14:61.

## Bölüm 44

# REKTUM KANSERİNDE ERKEN EVRE HASTALIKTA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİLER

Tülay KUŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Metastatik kolorektal kanserler tedavi planı yapılırken aynı başlık altında değerlendirilirken, kolon kanserlerinin intraperitoneal lokalizasyonu, rektal kanserlerin ise ekstraperitoneal anatomik yapısı ve pelvik yapılara yakınlığı nedeni ile intakt cerrahi sınıra ulaşmadaki zorluk, post operatif nüks paternlerinin farklı olmasına neden olmakta ve erken kolorektal kanserlerde tedavi yaklaşımında farklılıklara yol açmaktadır. Bu nedenle lokal-bölgesel nüks riski daha çok olan rektal kanserlerde, bu riski azaltmak adına neoadjuvan ya da adjuvan radyoterapi, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ya da post operatif kemoradyoterapi sonrası adjuvan kemoterapi katkısı hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Yüksek riskli evre II ve evre III kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin nüks riskinde %20-30 azalma sağladığı, ve 5-fluorourasil (5-FU) tedavisine oksaliplatin eklenmesinin sağladığı sağkalım katkısı, yüksek hasta sayılarına ulaşılarak yapılmış faz III çalışmalar ile gösterilmiş olup (1,2), rektum kanserinde ise adjuvan tedavinin gerekliliği ya da hangi kemoterapinin seçilmesi gerektiğine dair, daha küçük çaplı faz III çalışmalar, retrospektif analizler, ve meta-analizlere dayanılarak bir çıkarıma varılmaya çalışıldığını ve bu bağlamda adjuvan kemoterapinin radyoterapiye katkısı adına kesin yargılara ve tutarlı sonuçlara ulaşılamadığını görüyoruz. Diğer taraftan, nüks riski düşük olan erken evre ve proksimal lokalizasyonda olan olumlu prognostik faktörleri olan rektal kanserlerde ise toksisiteyi azaltmak adına radyoterapinin ihmal edilebileceğine dair çalışmalar olup, belirli hasta grupları için sadece adjuvan kemoterapi verilebileceğini ve hasta bazı tedavi yaklaşımlarının yapılmasının gerekliliği, günümüz onkolojisinde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yazı ile opere rektum kanse-

<sup>1</sup> Doç. Dr. Tülay Kuş, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drtulaykus83@hotmail.com

talarda gösterilememiştir. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında TME yapılan T3/4 rektum kanserli hastalarda, patolojik olarak tam yanıt alınan hastalara adjuvan tedavi verilmemiş ve, 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları, sırası ile; %96 (95%CI: 77-99) ve %100 gibi oldukça düşük nüks oranlarına ulaşmıştır (26). Bu çalışma, KRT sonrası tam cevaplı hastalara adjuvan kemoterapinin katkısını sorgulamamıza neden olur iken, kanser veritabanına kayıtlı hastalarından yapılan bir analize göre, neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam yanıt izlenen hastalarda gözlem ile karşılaştırıldığında adjuvan kemoterapi ile genel sağkalım için %50 risk azalması tespit edilmiştir (HR; 95%CI: 0.50; 0.32-0.79). 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları kemoterapi alan kolda sırası ile %99.7, %97.1 ve %94.7 iken gözlem kolunda ise, %99.2, %93.6 ve %88.4 olarak tespit edilmiştir (P = 0.005) (27). Dizaynı benzer diğer bir veri tabanı bazlı bir analizde de adjuvan kemoterapi lehine avantaj sağlanırken, verilen adjuvan kemoterapi türünün belirtilmemesinden dolayı, bu çalışmaların bizi adjuvan 5-FU ya da FOLFOX tedavileri açısından bir yönlendirme yapamadığını görmekteyiz (26).

## **Sonuç**

1. Post operatif T1-2 rektal kanserlerde ek kemoradyoterapi ihtiyacı yoktur. Ancak bu grupta lokal eksizyon yapılan hastalar kötü prognostik özellikleri göz önünde bulundurularak ek tedavi ihtiyacı açısından yeniden değerlendirilmelidirler.
2. Neoadjuvan KRT almamış ve post operatif T3N0 olarak evrelendirilen rektum kanserli hastalarda bazı olumlu prognostik faktörler varlığında radyoterapi ile gözlenen artmış toksisite göz önünde bulundurularak radyoterapi verilmesi atlanabilmektedir.
3. Evre II ve III rektum kanserinde neoadjuvan KRT sonrasında adjuvan kemoterapinin faydası net olarak gösterilememekle birlikte, klavuzlar FOLFOX kemoterapisini ya da kapesitabin ile olan CAPEOX kemoterapisini düşük riskli hastalarda ise 5-FU ya da kapasitabin tedavisini toplam tedavi süresi 6 ay olacak şekilde verilmesini önermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Rektum kanseri, adjuvan tedavi, kemoterapi.

## **KAYNAKÇA**

1. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004; 350:2343–2351.
2. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29:3768–3774
3. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum: Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 34:1278-1292, 1974.

4. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol.* 2006 Dec;33(6 Suppl 11):S70-4.
5. Balslev IB, Pedersen M, Teglbaerg PS, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid: A randomized multicenter study. *Cancer* 58:22-28, 1986.
6. Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 49:345-352, 2006.
7. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer. A pooled analysis. *J Clin Oncol* 22:1785-1796, 2004.
8. Willett C, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T2NO rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42:167-173, 1999
9. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, et al: Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124:612-618, 1998.
10. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982 Oct;69:613-6.
11. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJ. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer.* 2002 May;38:911-8.
12. Schlag PM. Surgical Sphincter Preservation in Rectal Cancer. *Oncologist.* 1996;1:288-292.
13. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;CD004078
14. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jun;41:713-23.
15. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92:388-96.
16. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Sep 14;355:1114-23.
17. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014 Nov;113:223-9.
18. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26:696-701.
19. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200–07.
20. Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5- fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/ FU. *Journal of Clinical Oncology* 24, no. 18\_suppl (June 20 2006) 3526-3526
21. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1245–53.
22. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al, for the German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979–89.

23. Garlipp B, Ptok H, Benedix F, et al. Adjuvant treatment for resected rectal cancer: impact of standard and intensified postoperative chemotherapy on disease-free survival in patients undergoing preoperative chemoradiation-a propensity score-matched analysis of an observational database. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 Dec;401:1179-1190.
24. Loree JM, Kennecke HF, Lee-Ying RM, et al. Impact of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Following Long-course Chemoradiotherapy in Stage II Rectal Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018 Jul;41:643-648.
25. Hu X, Li YQ, Li QG, et al. Adjuvant Chemotherapy Seemed Not to Have Survival Benefit in Rectal Cancer Patients with ypTis-2N0 After Preoperative Radiotherapy and Surgery from a Population-Based Propensity Score Analysis. *Oncologist.* 2019 Jun;24:803-811.
26. García-Albéniz X, Gallego R, Hofheinz RD, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20:15820-9.
27. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018 Jul 1;4:938-943.
28. Shahab D, Gabriel E, Attwood K, et al. Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Improved Overall Survival in Locally Advanced Rectal Cancer After Achievement of a Pathologic Complete Response to Chemoradiation. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Dec;16:300-307.



## Bölüm 45

# ERKEN EVRE REKTUM KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

Eda Bengi YILMAZ<sup>1</sup>  
Hasan Suat ARSLANTAŞ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Kolorektal kanserler en sık görülen 3. kanser türüdür. Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve bunların %50'sinden fazlasında hastalık, metastaz ile seyretmektedir [1]. Kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ü rektum kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 40,000 kişi rektum kanseri tanısı almaktadır [2]. Sağlık Bakanlığı'nın 2006 yılında yayınladığı kanser istatistiklerine göre ülkemizde rektum kanseri insidansı tüm kanserler arasında erkeklerde 8. ve kadınlarda 10. sıradadır (www.kanser.gov.tr). Rektum kanseri tedavisinin de cerrahi hala tedavinin ilk seçeneği olmasına rağmen son yıllarda çok ciddi gelişmeler görülmektedir. Çoğu hastada tek başına cerrahi ile kür sağlandığı görülmüş ancak lokal başarısızlık oranlarını belirleyen çalışmaların sonuçları ek lokal tedavilere gereksinim olduğunu ortaya çıkarmıştır. Cerrahi tekniklerdeki ve neoadjuvan tedavilerdeki gelişmelerin, lokal ve uzak başarısızlık oranlarında azalmalar ve genel sağkalım oranında artışlara yol açtığı görülmüştür (3,4).

Tedavinin stratejisi ve sonuçlarını belirlemede en önemli prognostik faktör tümörün evresidir. Rektum kanserli hastaların yaklaşık %25'i Evre 1 ( T1/2 ve N0) hastalığa sahiptir (5). Bu hastalar için standart tedavi, öncesinde veya sonrasında kemoradyoterapi olmaksızın cerrahidir. Lokal başarısızlık oranının bu hastalarda düşük olduğu, adjuvan ya da neoadjuvan tedavinin hastaliksız veya genel sağkalım katkısının olmadığı saptanmıştır (6,7,8). Abdominoperineal rezeksiyon veya sfinkter koruyucu aşağı anterior rezeksiyon ile total mezorektal eksizyon (TME) rektum kanserinin radikal rezeksiyonu için standarttır. Diğer yandan, T2 tümör-

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi, bengimd@yahoo.com

<sup>2</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Ç.Ü.T.F. Radyasyon Onkolojisi, hsuatarlantas@yahoo.com

nı olduğu saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar Mellgren ve ark yaptığı çalışmalardaki T2N0 tümürlü olup radikal cerrahi uygulananlarla karşılaştırıldığında (lokal başarısızlık %6, genel başarısızlık %16) farkın çok belirgin olmadığı görülmüştür(9).

Jeong ve arkadaşları lokal eksizyon sonrası yüksek riskli T1NOMO ve T2NOMO olgularda uyguladıkları adjuvan KRT sonuçlarını bildirdikleri çalışmaların da 5 yıllık; genel sağkalım (OS), lokasyonel nüksüz sağkalım (LRFS) ve hastaliksız sağkalım (DFS) oranları sırasıyla% 94.9, 91.0 ve% 89.8 idi. Yüksek riskli pT1 rektal kanserli hastalarda, lokal eksizyon sonrası adjuvan KRT revizyon radikal rezeksiyonu yerine etkili bir alternatif tedavi olabileceğini belirtmişlerdir(20).

Lee ve arkadaşlarının SEER tabanlı veri analizinde; erken evre olgularda (E-IA ve IIA) adjuvan ve neoadjuvan radyoterapi gören olguların diğer radyoterapi uygulanmayan gruplara göre O.S.K ve kansere bağlı S.K süreleri daha uzun olduğu bildirilmiştir. Özellikle neoadjuvan radyoterapi görmek gruplar arasında olumlu bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (21).

2016 yılında başlanan çok merkezli randomize yürütülen TESAR (erken evre olgularda rektal koruyucu tedavi) çalışmasında; lokal eksizyon sonrası KRT (Kapesitabin +RT) uygulanan kolla, TME (total mezorektal eksizyon) uygulanan kol arasındaki, lokal nüks ve morbidite oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. TESAR çalışmasında lokal nüks oranlarının adjuvan KRT kolunda düşük çıkması beklenmemekle beraber , morbidite oranlarında anlamlı düşüklük beklenmektedir(22).

## **SONUÇ**

Rektal kanser için tarama programlarının başlatılmasının, daha erken evre karsinomların saptanmasına neden olması beklenmektedir. Radikal rektal cerrahi (yani düşük anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR),% 36'lık yüksek operatif morbidite ile birliktedir ve fonksiyonel sonuç ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir olumsuz etki ile ilişkilidir.

Buna karşın lokal eksizyon uygulanan yüksek riskli T1NOMO veya T2NOMO karsinomlu olgularda, adjuvan kemoradyoterapi, radikal cerrahi için onkolojik güvenli bir alternatif olabilir.Ayrıca tedaviye bağlı morbidite, fonksiyonel sonuç ve yaşam kalitesi ile ilgili potansiyel gelişmelerin önünü açabilir..

## **KAYNAKLAR :**

1. Parkin DM, et al. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71.
3. Stamos MJ, Murrell Z. Management of early rectal T1 and T2 cancers. Clin Cancer Res. 2007; 13: 6885-6889.
4. Nagetgaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 350-357.

5. Blumberg D, Paty PB, Picon AI, et al. Stage I Rectal Cancer: Identification of High-Risk Patients. *J Am Coll Surg.* 1998; 186: 574–580.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731–1740.
7. Huh JW, Chang HK, Hyeong RK, Young JK. Oncologic outcomes of pathologic stage I lower rectal cancer with or without preoperative chemoradiotherapy: Are they comparable? *Surgery.* 2011;150:980–984.
8. You YN, Baxter NN, Steward A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage 1 rectal cancer in the United States justified? A nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg.* 2007;245:726–33.
9. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberge DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2000; 43: 1064–1071.
10. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE, et al. Local excision of distal rectal cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B 8984. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51: 1185–1194.
11. You YN. Local excision: Is it an adequate substitute for radical resection in T1/T2 patients? *Semin Radiat Oncol.* 2011;21:178–184.
12. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, et al. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 494–501.
13. De Graaf DJ, Doornebosch PG, Rollenaar RA, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 1280–1285.
14. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
15. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644-50.
16. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 248: 1008-15.
17. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064–74.
18. Steele GD, Herndon JE, Bleday R, et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;6:433–41.
19. Russell AH, Harris J, Rosenberg PJ, et al. Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy. *Oncology Group Protocol 89-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 313–22.
20. Jeong JU, Nam TK, Kim HR et al. Adjuvant chemoradiotherapy instead of revision radical resection after local excision for high-risk early rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2016 Sep 5;11(1):114. doi: 10.1186/s13014-016-0692-9.
21. Lee KC, Chung KC, Chen HH et al. Prognostic factors of overall survival and cancer-specific survival in patients with resected early-stage rectal adenocarcinoma: a SEER-based study. *J Investig Med.* 2017 Dec;65(8):1148-1154. doi: 10.1136/jim-2017-000496. Epub 2017 Jul 21.
22. Borstlap WA, Tanis PJ, Koedam TW, et al. A multi-centred randomised trial of radical surgery versus adjuvant chemoradiotherapy after local excision for early rectal cancer. *BMC Cancer.* 2016 Jul 21;16:513. doi: 10.1186/s12885-016-2557-x.

## Bölüm 46

# REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

Tuğba BAŞOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Cerrahi rezeksiyon, rektal adenokarsinomlarda küratif tedavinin temel taşıdır. Seçilmiş hastalarda cerrahi öncesi neoadjuvan sistemik tedavi sağ kalımı uzatmaktadır. Çok nadir görülen primer rektal skuamöz hücreli karsinomların, anal kanserlerden ayırt edilmesi zor olabilir ve anal kanser ile aynı yaklaşım temel alınarak cerrahi tedavi yerine ilk kemoradyoterapi(KRT) ile tedavi edilmelidir.

Yüzeysel olarak invaziv, küçük rektal adenokarsinomlar, lokal eksizyon gibi sınırlı cerrahi prosedürlerle etkili bir şekilde yönetilebilir. Bununla birlikte, hastaların çoğunluğu, düşük anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) gibi daha kapsamlı transabdominal cerrahi gerektiren daha derin invaziv tümörlere sahiptir. Bazıları lokal ileri evrede sakrum, pelvik yan duvarlar, prostat veya mesane gibi yapılara yapışık olarak prezente olabilirler. Bu hastaların cerrahi ve onkolojik tedavisi rektum içindeki evreye ve bölgeye bağlı olarak büyük ölçüde değişir.

Üst ve orta rektumdaki tümörler genellikle LAR, koloanal anastomoz ve anal sfinkterin korunması ile tedavi edilebilir. Operasyonda total mezorektal eksizyon (TME) ile pelvik otonom sinirlerin korunması sağlanabilir ve bu yolla postoperatif cinsel fonksiyon bozukluğu ve idrar inkontinans riski azaltılabilir.

Alt rektumdaki adenokarsinomların yönetimi (yani anal eşiğin 5 cm içindeki tümörler), lokal tümör kontrolü ve anal sfinkterin korunması açısından büyük zorluklar yaratır. APR bu grup standart işlem olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, çok iyi lokal kontrol ve sağ kalım sağlamasına rağmen, APR kalıcı kolostomi ve yüksek cinsel fonksiyon bozukluğu ve idrar fonksiyon bozukluğu riski getirir.

<sup>1</sup> Uzman Doktor,Tibbi Onkoloji,Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, basoglutugba@gmail.com

arttırır. Başlangıç olarak fluorourasil yanında oksaliptatin içeren KT ile başlanması, klinik ve radyolojik yanıt var ise yalnızca fluorourasil içeren KRT ile devam edilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım postoperatif KT almama olasılığı olan başlangıç değerlendirilmesinde düşük riskli gruba giren hastalarda önerilmemektedir.

### **Bekle ve Gör Yaklaşımı**

Neoadjuvan KRT sonrası cCR elde edilen hastalarda cerrahi yapılmadan izlem yapılması yaklaşımı son zamanların tartışılan konularından biridir. Cerrahisiz beklenen kolda tümör büyümesi durumunda kurtarma cerrahisi uygulanmaktadır. Klinik olarak tam yanıt göstermiş hastalarda organ koruyucu yaklaşım düşüncesi bu konuyu gündemde tutmuştur.

Bu konuda yapılmış randomize klinik çalışmalar yoktur; ancak geriye dönük cerrahi yapılmamış hastalardan ulaşılan bilgiler açıklayıcı olmaktadır. Bu görüşü savunan gruplar çoğunlukla preoperatif sürenin uzaması durumunda klinik ve patolojik yanıtın arttığını ileri sürmüşlerdir. Oysa bunun aksini gösteren, cerrahi süresinin uzaması durumunda metastatik hastalık gelişebileceğini raporlayan çalışmalar da vardır.

Bekle ve gör yaklaşımı bugünün koşullarında standart bir yaklaşım olarak önerilemez. Ancak cerrahi komplikasyonlardan çekinen, cerrahi yapılması uygun olmayan hastalarda neoadjuvan KRT sonrası cCR elde edilmiş ise bir seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir.

### **Sonuç**

Rectal adenokanser tanılı hastalarda nüks olasılığı yüksek olan seçilmiş grupta neoadjuvan sistemik tedavinin sağ kalım katkısı ispatlanmıştır. Bu hastalarda multidisipliner yaklaşım içerisinde olunmalı ve uygun olan hastaların optimal tedaviye ulaşması sağlanmalı ve bu hastalar neoadjuvan sistemik tedavi için teşvik edilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Ma B, Gao P, Wang H, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer* 2017; 141:1052.
2. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26:368.
3. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2:996.
4. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:298.
5. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:169.

6. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28:iv22.
7. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011; 253:711.
8. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000; 82:1131.
9. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, et al. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977; 20:335.
10. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71:21.
11. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208:606.
12. Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial, *N Engl J Med* 1997; 336:980.
13. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:51.
14. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.
15. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:3163.
16. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688.
17. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:1554.
18. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. *Cancer* 2009; 115:5432.
19. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). *Ann Surg* 2010; 252:998.
20. Klos CL, Shellito PC, Rattner DW, et al. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. *Am J Surg* 2010; 200:440.
21. Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1770.
22. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30:1926.
23. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124.
24. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.
25. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. A multi-center randomized, controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results (abstract). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 3500). Abstract available online at <http://meetinglibrary.asco.org/content/147521-156> (Accessed on August 24, 2015).

26. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:883.
27. Gieschke R, Burger HU, Reigner B, et al. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:252.
28. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2773.
29. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638.
30. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:4558.
31. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6 (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3500). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/158741/abstract> (Accessed on June 25, 2018).
32. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927.
33. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:979.
34. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3502). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/158739/abstract> (Accessed on June 28, 2018).
35. Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:523.
36. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27:3020.
37. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:244.
38. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215.

## Bölüm 47

# LOKAL İLERİ EVRE HASTALIKTA NEOADJUVAN RADYOTERAPİ'NİN YERİ

Yasemin GÜZLE ADAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Rektum kanseri yineleme riskinin yüksek olması ve yineleme tedavisinin zor olması nedeni ile multidisipliner olarak değerlendirilip tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavide amaç kür elde ederken sfinkter fonksiyonlarını da mümkün olduğunca koruyarak hastanın yaşam kalitesini bozmamaktır (1).

Rektum kanserinde T3-4NxM0 veya T1-2N1-2M0 hastalık lokal ileri evre hastalık olarak değerlendirilmektedir. 1990'lerden itibaren lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) kombine tedavi olarak önerilmektedir (2).

Lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde hem adjuvan hem neoadjuvan tedavi etkili olmasına karşın neoadjuvan tedavi standart tedavi olarak kabul edilmektedir (3).

### B.6.1 NEOADJUVAN RADYOTERAPİ

Preoperatif radyoterapinin uzun dönem etkilerini değerlendirmek için yapılan İsveç Çalışması'nda 1987-1990 yılları arasında rektum kanser tanılı 1168 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 454'üne sadece cerrahi uygulanmış ; 454 hastaya ise neoadjuvan 25 Gy ( 5 Gy /5 fraksiyon) RT uygulanmış ve bu hastalara RT sonrası 1 hafta içerisinde cerrahi uygulanmıştır. Genel sağkalım neoadjuvan RT kolunda %38 , sadece cerrahi kolunda %30 (p=.008) ; kanser spesifik sağkalım neoadjuvan RT kolunda %72 , sadece cerrahi kolunda %62 ( p=.03) ; lokal nüks oranı neoadjuvan RT kolunda %9 ; sadece cerrahi kolunda %26 (p<.001) olarak raporlanmıştır. Neoadjuvan RT ile hem lokal kontrol hem sağkalım avantajı sağ-

<sup>1</sup> Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
e-mail : yaseminadas@gmail.com



## B.6.5 Sonuç

Bu bilgiler ışığında lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan KRT standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Neoadjuvan KRT sonrası klinik tam yanıt elde edilen hastalara yaklaşım ile ilgili tartışmalar devam etmekte olup , bu konuda yapılacak yeni çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

**Anahtar kelimeler :** rektum kanseri, neoadjuvan radyoterapi , neoadjuvan kemoradyoterapi

## Kaynaklar

1. Baxter NN , Gardia-Aquiler J. Organ preservation for rectal cancer. J Clin Oncol 25 (8). Doi:10.1200/JCO.2006.09.7840
2. Metzger U. Adjuvan therapy for patients with colon and rectal cancer. European Journal of Cancer 26(6). Doi:10.1016/0277-5379(90)90136-H
3. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (2013) ,Principles and Practice of Radiation Oncology (6th Edition) Lippincott Williams and Wilkins
4. Folkesson J, Birgisson H , Pahlman L et al . Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 23(24). Doi:10.1200/JCO.2005.08.144
5. Cotte E , Passot G, Decullier E et al. Pathologic response, when increased by longer interval , is a marker but not the cause of good prognosis in rectal cancer : 17-year follow-up of the Lyon R90-01 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 94(3). Doi:10.1016/j.ijrobp.2015.10.061
6. Gijn W, Marjinen C, Nagtegaal I et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. The Lancet Oncology 12(6). Doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
7. Gerard JP , Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 24(28). Doi:1200/JCO.2006.06.7629
8. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. The Lancet Oncology 15(2). Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0
9. Habr-Gama A, Perez RO , Nadalin W et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy. Annals of Surgery 240(4) Doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
10. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88(4) Doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.012
11. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA et. Al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2(7). Doi: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2
12. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 72(1).Doi:10.1016/j.radonc.2003.12.006
13. Ngan SY<sup>1</sup>, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. . J Clin Oncol 30(31). Doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597
14. Lee N, Lu JJ .(2013) Target volume deliniation and field set-up .NY .Springer

## Bölüm 48

# LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERLERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI CERRAHİ YAKLAŞIM

Mehmet BAYKAN<sup>1</sup>

Kolorektal kanserler kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen sebebi olarak büyük bir halk sağlığı problemidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2018 yılında yeni tanı konmuş 140.000 yeni kolorektal vakasının yaklaşık olarak üçte biri rekto sigmoid bölgededir. Standart tedavi yaklaşımı, genellikle küratif amaçlı cerrahiye içermekle beraber preoperatif (neoadjuvant) tedavilerin amacı klinik ve patolojik cevap oranlarını artırmak, cerrahi rezeksiyon kalitesini yükseltmektir. Bununla birlikte, cerrahi tekniklerdeki gelişmelere ve onkoloji bilimindeki ciddi ilerlemelere rağmen nükslerle ilgili zorluklar devam etmektedir(1). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) lokal ileri rektal kanser için neoadjuvant kemoradyoterapiyi önermektedir (2). Ancak Neoadjuvan tedavi uygun yapılmış cerrahi tedavinin yerine geçmez. Metastazları içerebilecek rektal lenfatiklerin çıkarılması ve yeterli cerrahi sınırların sağlanabilmesi için doğru planda disseksiyon yapılması gereklidir.

### EVRELERE GÖRE TEDAVİ:

Rektum kanserinin tedavi algoritması şekil 1 de anlatılmıştır.

#### **EVRE I: Lokalize rektal kanser(T1-2,N0,M0)**

Rektum kanserlerinde lokal eksizyon distal rektumdaki kas tabakaya penetre olmamış küçük kanserler için (T1NO) uygun olabilir. Transanal yaklaşımla yapılır ve genellikle tümörün altında yatan rektum duvarının tam kat eksizyonundan oluşur. Rektumun distal 3-5 cm'inde yerleşen tümörler cerrahlar için en büyük zorluğu oluşturur. Eğer tümör submukozada sınırlı ise(T1NO), transanal yaklaşımla eksizyon iyi bir seçenektir. Bu haldeki cerrahide lenfatik metastaz sıklığı % 8 den az bulunmaktadır (3). Eğer rektumun kas tabakasını invaze ya da pe-

<sup>1</sup> Op.Dr.,Kayseri Şehir Hastanesi,,drmbaykan@gmail.com

lir, ancak pelvik eksenterasyon ve sakrektomi gibi morbiditesi yüksek ameliyatlardan kaçınılmalıdır. Koter, endo- kaviter radyoterapi ya da lazer ablasyonu lokal tedavi, kanama kontrolü ve tıkanıklığın giderilmesi için kullanılabilir. İntraluminal stentler üst rektumda yararlı olabilir ancak alt rektumda sıklıkla ağrı ve tenezzüm oluşturur. Bazen tıkanıklığı hafifletmek için saptırıcı proksimal kolostomi gerekebilir. Eğer uygunsa distal kolon dışarı çıkarılarak muköz fistül oluşturulmalıdır. Sınırlı yaşam beklentisi olan bu hastalarda potansiyel yararın aksine, herhangi bir işlemin morbiditesinin gerçekçi olarak tartışılması kritik noktadır. Palyatif bakım takımının yardımları bu düzenlemelerde çok önemlidir.

### REFERANSLAR

1. George TJ, Franke AJ, Chakravarthy AB, Das P et.al. National Cancer Institute (NCI) state of the science: Targeted radiosensitizers in colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Aug 15;125(16):2732-2746. doi: 10.1002/cncr.32150. Epub 2019 Apr 24.
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl\_4):iv22-iv40.
3. Y Tateishi, Y Nakanishi, H Taniguchi, T Shimoda.. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma *Modern Pathology* **volume23**, pages1068-1072 (2010)
4. Andrew Currie , Rachele Tarquini , Adela Brigid, Robin H. Kennedy Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 17 (2015) 122-128 <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2015.06.003>
5. José G. Guillem, Juan A. Díaz-González, Bruce D. Minsky, Vincenzo Valentini, et al. cT3N0 Rectal Cancer: Potential Overtreatment With Preoperative Chemoradiotherapy Is Warranted *Journal of Clinical Oncology*. Volume 26 Number 3 January 20 2008
6. M. Simunovic S. Jacob A. J. Coates K. Vogt B. J. Moran R. J. Heald. Outcomes following a limited approach to radiotherapy in rectal cancer. *British journal of surgery*. Volume98, Issue10, October 2011, Pages 1483-1488, <https://doi.org/10.1002/bjs.7560>
7. Berardi R, Maccaroni E, Onofri A, et al. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer: A literature review. *Expert Opin Pharmacoter*. 2009;10:1-14.

## Bölüm 49

# METASTATİK REKTUM KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Nurhan ÖNAL KALKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Metastatik rektum kanseri olan hastalarda izole karaciğer ve / veya akciğer hastalığı olan hastalar dışındakiler için tedavi palyatif sistemik kemoterapiden oluşmaktadır. Hastanın daha önceden aldığı kemoterapilerin zamanlaması ve tipi başlanması planlanan kemoterapötik ajanların toksisitesi göz önünde bulundurulan en önemli faktörlerdir. Yıllar boyunca metastatik rektum kanserinin sistemik tedavisi sadece 5 fluorourasil (Fu)'den oluşmakta iken 2000'li yıllardan bu yana yeni ilaçların keşfi ile beraber belirgin değişim olmuştur. Bu ilaçların başında ; irinotekan, oksaliptatin, bevacizumab(vasküler endotel büyüme faktör antikoru), cetuximab / panitumumab( epidermal büyüme faktörü reseptör antikoru), aflibercept, (VEGF reseptör inhibitörü ), regorafenib, (anjijojenik tirozin kinaz inhibitörü) , trifluridin-tiprasil (TAS-102,timidin fosforilaz inhibitörü) başlıcalarını oluşturmaktadır.

Sistemik tedavi sırasında bu ajanların en iyi kombinasyonun ve en iyi tedavi sıralamasının ne olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda, MSI-H(microsatellite instability-high) veya dMMR (deficient mismatch repair) olan metastatik rektum kanserinde immün check –point inhibitörleri (pembrolizumab ve nivolumab) geleneksel kemoterapiyi takiben tedavide uygulanmaktadır.

### 5 FU

Fluoropirimidinler, 40 yıldan uzun süredir metastatik rektum kanserinde kullanılan fluronide edilmiş bir primidindir. Başlıca etki mekanizması , primidin nükleotid sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan timidilat sentaz (TS)'i inhibe ederek etki göstermektedir [1]. Metastatik rektum kanserinin standart birinci basamak

<sup>1</sup> Medikal Onkolog,S.B.Ü.Van Eğitim Araştırma Hastanesi,dr.nurhann@gmail.com

davilerine direncin olacağını gösteren kötü prognostik bir faktördür. BRAF mutasyon varlığı güçlü bir prognostik faktör iken prediktivite üzerine henüz kesin bir bilgi yoktur. BRAF mutasyonunun tespit edildiği hastalarda BRAF hedefli tedaviler olan vemurafenib, cobimetinib, dabrafenib ve trametinibin kullanımına olanak sağlamaktadır.

### **İmmünoterapi**

Rektum kanser oluşumu, büyümesi ve metastaz gelişiminde immün sistemin önemli rol oynayabileceğine dair bilgiler arttıkça tedavi açısından da İmmünoterapinin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda dikkat çekmeye başlamıştır. İmmün sistem tarafından tanınan tümör hücrelerinin sahip olduğu antijenler zamanla ya kaybolmakta veya tümör tarafından salgılanan çeşitli protein ve sitokinlerin etkileriyle immün sistem tarafından tanınamaz hale gelmekte ve bu sayede immün sistemden kaçabilmekte böylece tümörde progresyona neden olmaktadır[52]. İmmünoterapi, tümörlerin ortadan kaldırılması için bağışıklık sistemini kullanan bir tedavi şeklidir. İmmünoterapiye aday olabileceği düşünülen ileri evre rektum kanseri hastalarını belirlemek oldukça önemlidir. DNA kopyalaması sırasında meydana gelen hatalı nükleotid eşleşmeleri DNA tamir sistemleri tarafından onarılmadığı zaman hatalı eşleşme tamir eksikliği (dMMR) olarak adlandırılır. Bu eşleşemeyen DNA dizileri tekrarlanıp “mikrosatellit” olarak adlandırılan nükleotid dizilerini oluşturur. Bu tümörler ayrıca mikrosatellit insitabilite yüksek (MSI-H) olarak adlandırılır. Tüm kolon ve rektum kanserlerinin yaklaşık %15 kadarı dMMR tümörlere (MSI-H) sahip iken metastatik evrede bu oran %4'e düşmektedir. İmmün check-point inhibitörleri olarak bilinen immün sistemde inhibitör görevi gören CTLA-4, PD-1 ve PDL1'e karşı geliştirilen yeni nesil monoklonal antikolar immünoterapinin temelini oluşturmaktadır. Metastatik rektum kanserinde dMMR genetik değişimine sahip ve standart kemoterapi rejimlerine dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi olarak veya intensif tedaviye uygun olmayan hastalarda birinci basamak tedavi olarak pembrolizumab , nivolumab ve ipilimumab etken maddeli ilaçlar kullanılabilir. Gelecekteki kanser tedavisinde pek çok farklı immünoterapi kombinasyon tedavileri beklenmektedir.

### **Kaynaklar**

1. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer--a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997; 15:368.
2. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:808.
3. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:1559.

4. Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 3:S1.
5. van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1149.
6. O'Dwyer PJ, Manola J, Valone FH, et al. Fluorouracil modulation in colorectal cancer: lack of improvement with N -phosphonoacetyl- l -aspartic acid or oral leucovorin or interferon, but enhanced therapeutic index with weekly 24-hour infusion schedule--an Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2413.
7. Meta-analysis Group In Cancer, Piedbois P, Rougier P, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301
8. Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16:3537
9. Mini E, Trave F, Rustum YM, Bertino JR. Enhancement of the antitumor effects of 5-fluorouracil by folinic acid. *Pharmacol Ther* 1990; 47:1.
10. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:3766.
11. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet* 2000; 356:373.
12. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1407.
13. Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol* 1996; 14:2274.
14. Saltz LB. Another study of how to give fluorouracil? *J Clin Oncol* 2003; 21:3711
15. Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, et al. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. *J Clin Oncol* 2007; 25:424.
16. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:349.
17. Mercier C, Dupuis C, Blesius A, Fanciullino R, Yang CG, Padovani L ve ark. Early severe toxicities after capecitabine intake: possible implication of a cytidine deaminase extensive metabolizer profile. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009; 63:1177-80.
18. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282.
19. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097.
20. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996; 7(5): 548-557.
21. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Oncol* 2017; 28:1288. Sulkes A, Benner SE, Canetta RM. Ura-cil-ftorafur: an oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3461.

22. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3617.
23. Bennouna J, Saunders M, Douillard JY. The role of UFT in metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; 76:301.
24. Sheikh HY, Valle JW, Waddell T, et al. Alternating irinotecan with oxaliplatin combined with UFT plus leucovorin (SCOUT) in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:577.
25. Jackman AL, Taylor GA, Gibson W, et al. ICI D1694, a quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitor that is a potent inhibitor of L1210 tumor cell growth in vitro and in vivo: a new agent for clinical study. *Cancer Res* 1991; 51:5579.
26. Laudani A, Gebbia V, Leonardi V, et al. Activity and toxicity of oxaliplatin plus raltitrexed in 5-fluorouracil refractory metastatic colorectal adeno-carcinoma. *Anticancer Res* 2004; 24:1139.
27. Aparicio J, Vicent JM, Maestu I, et al. Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14:1121.
28. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041.
29. deBraud F, Munzone E, Nolè F, et al. Synergistic activity of oxaliplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer with progressive disease while on or after 5-fluorouracil. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:279.
30. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938
31. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23.
32. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1307.
33. Hong YS, Park YS, Lim HY, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:1125.
34. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol* 2010; 28:2549.
35. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249:420.
36. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335.
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013
38. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11:238.
39. Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5:83.
40. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:596.
41. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:11393.

42. Strickler JH, Hurwitz HI. Palliative treatment of metastatic colorectal cancer: what is the optimal approach? *Curr Oncol Rep* 2014;16(1):363
43. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *J Clin Oncol* 2016; 34:179.
44. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, 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; 29:2011.
45. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28:1713.
46. Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10 Suppl 1:11-7.
47. Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): pooled analysis of five clinical trials (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:196s.
48. Stivarga (regorafenib) [package insert]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. September 2012.
49. Cao J, Zhang J, Peng W, et al. A phase I study of safety and pharmacokinetics of fruquintinib, a novel selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases in Chinese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(2):259-269
50. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:777.
51. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer* 2018; 124:1358.
52. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-998.



## Bölüm 50

# ANAL KANSERDE EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Ahmet Taner Sümbül<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Sindirim sisteminin son kısmı olan anal kanser çoğunlukla skuamöz hücreli kanserdir ve tüm sindirim sistemi kanserlerinin %2,5' unu oluşturur. (1) Etyolojik ve tedavi yöntemleri açısından diğer gastrointestinal sistemi tümörlerinden farklılıklar gösterir. Son dekattaki giderek artan sıklığı ve multimodal tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle sağlanan etkinlik bu kansere karşı olan ilgiyi artırmıştır. (2)

### Epidemiyoloji

1970'lere kadar sadece kronik perianal inflamasyon ilişkili olarak kabul edilen ve cerrahi yöntemle tedavi edilen anal kanserler. HPV'nin kanserdeki rolünün daha iyi anlaşılması ve sfinkter koruyucu ek tedavilerle, artık yönetimi gastrointestinal kanserlerden çok genitoüriner kanserlere benzemeye başlamıştır. Tüm dünya genelinde insidansı son 30 yılda giderek artmakta olan anal kanserler, özellikle kadınlar, çoklu partneri olan bireyler ve tekrarlayan anal ilişkisi olan bireylerde daha sık görülmektedir. (3) Tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin %2,5'ünü oluşturur ve ABD de yerine Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık yıllık 8300 yeni vaka anal kanser havuzuna dahil olmaktadır. Yıllık artış oranı yaklaşık %2,3 olan anal kanser, tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturmaktadır. Globacan 2018 verilerine göre yıllık tüm dünyada 48541 (%0,3) yeni vaka görülmekte ve 19129 (%0,2) bu kanser ilişkili ölüm gerçekleşmektedir.

### RİSK FAKTÖRLERİ

Anal kanser için risk faktörleri gelişen toplum ve sosyal düzey ile giderek değişkenlik gösterebilmektedir. Birlikte en temel risk faktörleri olarak şunlar sıralanabilir.

<sup>1</sup> Doç. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji B.D. drtanersu@yahoo.com

## **Sigara**

İkinci dünya savaşından sonra etkin önleme programlarına rağmen sigara halen birçok kanser türü için temel risk faktörlerinden birisidir. Bir çok çalışmada anal kanser ile sigara içimi arasında güçlü ilişki saptanmış olup bu çalışmaların bazılarında bu risk cinsel pratikten ve diğer kolaylaştırıcı faktörlerden bağımsızdır. (4,5)

## **Human Papilloma Virus**

Virüs ilişkili kanserlerde önemli bir yere sahip olan HPV aynı serviks kanserindeki gibi patojenik tipleriyle intraepitelyal neoplaziden invaziv kansere doğru geçişle anal kansere de neden olur. Tüm dünyada neredeyse anal kanserlerin %90 da pozitifliği saptanan human papilloma virüsün kondom kullanımıyla görülme sıklığı azalmaktadır. (6-7)

## **Human İmmun Yetmezlik Virüsü ve İmmun Yetmezlik**

Halen HIV ile anal kanser arasındaki ilişki net olarak gösterilememekle birlikte HIV ile enfekte bireylerin sıklıkla HPV pozitifte olması anal kansere yatkınlıkta bu durumun ön planda olduğunu düşündürmektedir. (8)

Kronik olarak immünsüpresif kullanımı olan bireylerde de anal kanser sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Bu durumda persistan HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

## **Cinsel Pratikler**

Erkeklerde tekarlayan anal ilişki ve hiç evlenmemiş bireylerde, kadınlarda ise hayat boyu çoklu partnerleri olan veya ilk cinsel ilişkili erken yaşta yaşayan bireylerde normal popülasyona göre daha fazla anal kanser görülmektedir. (9)

## **Sonuç**

Anal bölgeden kaynaklanan kanserler sıklıkla HPV ilişkili olup çoğunlukla skuamöz hücreli kanser histolojisindedir. Sıklığı son dekatta artmakla birlikte multimodal tedavi yöntemleriyle küratif sonuçlar elde edilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anal kanser, epidemiyoloji, risk faktörü

## **KAYNAK**

1. National Cancer Institute: Cancer Statistics Review, 1975-2014. (Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017
2. Julie DR, Goodman KA: Advances in the Management of Anal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(3): 20.
3. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A, et al.: Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v87-92.
4. Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal *Curr Probl Cancer.* 2018 Sep;42(5):486-492. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.11.001.

5. Morton, Melnitchouk, Bleday. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer*. 2018 Sep;42(5):486-492. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.11.001.
6. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al.: Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(1): 143-9.
7. Andersen, B.L., Anderson, B., deProsse, C., 1989. Controlled prospective longitudinal study of women with cancer: I. Sexual functioning outcomes. *J. Consult. Clin. Psychol.* 57 (6), 683-691.
8. Anderson, J.S., Vajdic, C., Grulich, A.E., 2004. Is screening for anal cancer warranted in homosexual men? *Sex. Health* 1 (3), 137-140.
9. Mechanisms of human papillomavirus induced oncogenesis. *J Virol*. 2004; 78(21): 11451-60.

## Bölüm 51

# ANAL KANAL KANSERLERİ GÜNCEL EVRELEMESİ

Umut ÇAKIROĞLU<sup>1</sup>  
Nurhan ÖNAL KALKAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Anal kanal kanserleri diğer kolorektal kanserlere göre daha nadir gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm sindirim sistemi malignitelerinin yaklaşık %2,5'ini oluşturur. Globocan 2018 ve SEER 2018 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde anal kanal kanserleri için yıllık 8300 yeni vakanın tanı alması beklenmektedir. Bu sayı tüm yeni kanser tanısı alan vakaların %0,5'ini oluşturmaktadır. ABD'de 2019 yılı için anal kanal kanserlerine bağlı 1280 vakanın öleceği ve kanser ölümlerinin %0,2'sini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Anal kanal kanseri tanısı alan hastaların tanı anında SEER veri tabanına göre evrelendirilmesinde lokalize hastalık %48, bölgesel lenf nodlarına yayılım %32, uzak metastaz %13 ve evresi belirlenemeyen hastalık %7 oranında görülmüştür. Vakaların tüm evrelere göre 5 yıllık genel sağ kalım oranı %68,3 oranında tahmin edilmektedir. Tanı anındaki evrelere göre sağ kalım oranları değişmektedir. Beş yıllık rölatif sağkalım lokalize hastalıkta %81,7, bölgesel hastalıkta %64,9, uzak metastazlı olan hastalarda %32,2 ve evresi belirlenemeyen hastalıklarda %58,7'dir [1].

Human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu olanlarda, yaşamı boyunca olan partner sayısı fazla olanlarda, genital siğil varlığında, sigara içenlerde, anal ilişki yaşayanlarda, HIV enfeksiyonu varlığında ve kadın cinsiyette daha yüksek bir insidansa sahiptir [2,3]. Etiyolojik olarak anal kanal kanserleri gastrointestinal kanal kanserlerindense genital malignitelere daha çok benzerler. Anal kanal kanserlerinin diğer kolorektal kanserlerden en büyük farkı en sık görülen histolojinin skuamöz hücreli karsinom olmasıdır ki bunu adenokarsinom izlemektedir. Anal kanal

<sup>1</sup> Uz. Dr. SBÜ. Van Bölge Eğitim Arş. Hst., drumutcakiroglu@gmail.com

<sup>2</sup> Uz. Dr. SBÜ. Van Bölge Eğitim Arş. Hst., dr.nurhann@gmail.com

**Anahtar Kelimeler:** Anal kanal kanserleri, Perianal deri kanserleri, TNM evrelemesi

### **KAYNAKÇA**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
2. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 1994; 8:283.
3. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317:973.
4. Funchshuber PR, Rodrigez BM, et al. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185:494-505.
5. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 1997; 80:805.
6. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 6.baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2016.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (Accessed on April 23, 2019).
8. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. Anus. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.275.
9. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983; 51:1291.
10. Frost DB, Richards PC, Montague ED, et al. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer* 1984; 53:1285.
11. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989; 76:806.
12. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73:1569.
13. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathological study of 188 cases. *Cancer* 1984; 54:114.
14. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999; 85:1686.
15. Goffredo P, Garancini M, Robinson TJ, et al. A National-Level Validation of the New American Joint Committee on Cancer 8th Edition Subclassification of Stage IIA and B Anal Squamous Cell Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1654.
16. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, et al. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg* 1985; 149:95.
17. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169:238.
18. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:720.
19. Winton Ed, Heriot AG, Ng M, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:693.
20. Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, et al. Positron emission tomography/computed tomography in the staging and treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:134.
21. Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:66.
22. Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3574.
23. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii10.

## Bölüm 52

# ANAL KANSERLERDE RADYOLOJİK EVRELEME

Rasime Pelin KAVAK<sup>1</sup>

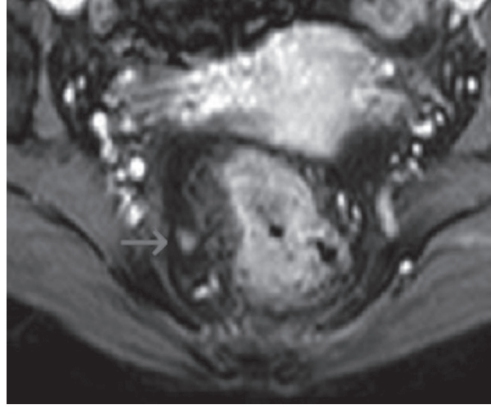
### GİRİŞ

Anal kanal kanserler gastrointestinal sistemin nadir kanserlerinden olmasına rağmen, günümüzde özellikle kadınlarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Risk faktörleri arasında; multiple cinsel partner, genital siğiller, sigara kullanımı, immünsüpresyon, HIV ve HPV enfeksiyonu bulunmaktadır (1,2). Anal kanserlerin en sık rastlanan tipi skuamoz hücreli karsinom olmakla beraber, malign melanom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, sarkom ve metastazlar da bulunmaktadır. (3). Anal kanser semptomları bu bölgede bulunan diğer iyi huylu lezyonlar ile benzerdir. En sık görülen semptomlar; başta rektal kanama olmak üzere, ağrı, kabızlık ve kitledir (4). Anal kanserin erken teşhisi hastanın tedavisinin yönetimi için çok önemlidir (5). Günümüzde tanıda, lokal evrelemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede en duyarlı radyolojik inceleme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olarak kabul edilmektedir. MRG anal kanserin boyutu, lenf nodu tutulumu, komşu organlara yayılımı göstermede, tedaviye yanıtı belirlemede ve meydana gelen komplikasyonları tespit etmede kullanılmaktadır (6,7). MRG'nin diğer radyolojik incelemelere göre avantajları; non invaziv olması, iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar incelemeye imkan vermesi, yüksek derecede yumuşak doku kontrast rezolüsyonuna sahip olmasıdır.

### ANAL KANAL ANATOMİSİ

Anal kanal anorektal hat ile anal verge arasındaki kalın barsağın son kısmıdır. Gastrointestinal sistemin en kısa bölümü olup yaklaşık 3-5 cm uzunluğundadır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha uzundur. Normalde anal kanal ön-arka doğ-

<sup>1</sup> Radyoloji Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, drpelandemir6@hotmail.com



Şekil 5. Mezorektal lenf nodu tutulumu görülmekte(kırmızı ok).

## SONUÇ

Anal kanser nadir görülen kanserlerdendir. MRG hastalığın tanısında, evrelemede, tedavisinde ve tedavi sonrası takiplerinde önemli rol oynayan bir görüntüleme yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Anal kanser, manyetik rezonans görüntüleme, evreleme.

## KAYNAKÇA

1. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol*.1997; 50(8): 625–34. doi: 10.1136/jcp.50.8.625.
2. Granata V, Fusco R, Reginelli A, Roberto L, Granata F, Rega D, et al. Radiological assessment of anal cancer: an overview and update. *Infect Agent Cancer* 2016;12(11):52. doi: 10.1186/s13027-016-0100-y.
3. Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer - a review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012; 6(2):206-30. PMID: 23580899.
4. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13052–59. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.13052.
5. Scala D, Niglio A, Pace U, Ruffolo F, Rega D, Delrio P. Laparoscopic intersphincteric resection: indications and results. *Updat Surg*. 2016;68(1):85–91. doi:10.1007/s13304-016-0351-6.
6. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, Kolodziejczak M, Klepacz R, Mocarska A, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res*. 2015;20:(1):4. doi:10.1186/s40001-014-0078-0.
7. Goh V, Gollub FK, Liaw J, Wellsted D, Przybytniak I, Padhani A, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:715–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.055.
8. Erden A. MRI of anal canal: normal anatomy, imaging protocol, and perianal fistulas: Part 1. *Abdom Radiol*. 2018;43(6):1334–52. doi: 10.1007/s00261-017-1305-2.
9. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010; 254:231–46 doi: 10.1148/radiol.2541090361.

10. Finlay IG, Aitchison M. Perineal excision of the rectum for prolapse in the elderly. *Br J Surg* 1991;78(6):687-89.
11. Reimer P, Springerlink. *Clinical MR imaging: a practical approach*. New York, Heidelberg: Springer; 2010.
12. P Kashyap, N Bates Magnetic resonance imaging anatomy of the anal canal *Australasian Radiology* 2004;48, 443-49. doi:10.1111/j.1440-1673.2004.01344.x
13. Golia Pernicka JS, Sheedy SP, Ernst RD, Minsky BD4, Ganeshan D, Rauch GM. MR staging of anal cancer: what the radiologist needs to know. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;30. doi: 10.1007/s00261-019-02020-4.
14. Matalon SA, Mamon HJ, Fuchs CS, Doyle LA, Tirumani SH, Ramaiya NH, et al. Anorectal cancer: critical anatomic and staging distinctions that affect use of radiation therapy. *Radiographics* 2015;35:2090-2107. doi:10.1148/rg.2015150037.
15. Jones M, Hruby G, Stanwell P, Gallagher S, Wong K, Arm J, et al. Multiparametric MRI as an outcome predictor for anal canal cancer managed with chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2015;15:281. doi: 10.1186/s12885-015-1244-47.
16. Kochhar R, Renehan AG, Mullan D, Chakrabarty B, Saunders MP, Carrington BM. The assessment of local response using magnetic resonance imaging at 3- and 6-month post chemoradiotherapy in patients with anal cancer. *Eur Radiol* 2017;27:607-17. doi: 10.1007/s00330-016-4337-z.
17. Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol* 2008;81:91-8. doi: 10.1259/bjr/96187638.
18. Durot C, Dohan A, Boudiaf M, Servois V, Soyer P, Hoeffel C. Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI. *Korean J Radiol*. 2017;18(6):946-56. doi: 10.3348/kjr.2017.18.6.946.
19. deSouza NM, Puni R, Gilderdale DJ, Bydder GM. Magnetic resonance imaging of the anal sphincter using an internal coil. *Magn Reson Q* 1995; 11: 45-56. PMID: 7612423.
20. Petrillo A, Fusco R, Petrillo M, Granata V, Sansone M, Avallone A, Delrio P, Pecori B, Tatan-gelo F, Ciliberto G. Standardized Index of Shape (SIS): a quantitative DCE-MRI parameter to discriminate responders by non-responders after neoadjuvant therapy in LARC. *Eur Radiol*. 2015;25(7):1935-45. doi:10.1007/s00330-014-3581-3.
21. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11:102-25. Doi: 10.1593/neo.81328.
22. Ha HI, Kim AY, Yu CS, Park SH, Ha HK. Locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted MR tumour volumetry and the apparent diffusion coefficient for evaluating complete remission after preoperative chemoradiation therapy. *Eur Radiol*. 2013;23:3345-53. doi: 10.1007/s00330-013-2936-5.
23. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269:101-12. doi: 10.1148/radiol.13122833.
24. Chen YG, Chen MQ, Guo YY, Li SC, Wu JX, Xu BH. Apparent Diffusion Coefficient Predicts Pathology Complete Response of Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2016; 21;11(4):e0153944. doi:10.1371/journal.pone.0153944.
25. Foti PV, Privitera G, Piana S, Palmucci S, Spatola C, Bevilacqua R. et al. Locally advanced rectal cancer: qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the response assessment after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:145-52. doi: 10.1016/j.ejro.2016.06.003.
26. Society of Abdominal Radiology Rectal Cancer DFP. [https://www. Abdominalradiology.org/ page/DFPrectalcancer](https://www.Abdominalradiology.org/page/DFPrectalcancer). Accessed December 17, 2019.
27. *AJCC Cancer Staging Manual* (2017). 8 edn. Springer International Publishing.



28. Parikh J, Shaw A, Grant LA, Schizas AM, Datta V, Williams AB, et al. Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. *Eur Radiol* 2011;21:776-85. doi: 10.1007/s00330-010-1980-7.
29. Golia Pernicka, J.S., Sheedy, S.P., Ernst, R.D. Minsky BD, Ganeshan D, Rauch GM, et al. MR staging of anal cancer: what the radiologist needs to know. *Abdominal Radiol.* 2019; 1-14 doi:10.1007/s00261-019-02020-4.
30. Tonolini M, Bianco R. MRI and CT of anal carcinoma: a pictorial review. *Insights Imaging* 2013; 4:53-62. doi: 10.1007/s13244-012-0199-3.
31. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM, Saunders M. Imaging of anal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(3):335-44. doi: 10.2214/AJR.11.8027.
32. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D, European Society for Medical O, European Society of Surgical O, European Society of R, Oncology (2014) Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 40 (10):1165-76. doi:10.1016/j.ejso.2014.07.030.
33. Rosana Gnanajothy , Graham W.Warren , Sherry Okun , Lindsay L. Peterson. A combined modality therapeutic approach to metastatic anal squamous cell carcinoma with systemic chemotherapy and localtherapy to sites of disease: case report and review of literature. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(3):58-63 <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2015.11.02>.
34. Mahmud A, Poon R, Jonker D (2017) PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 90 (1080):20170370. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170370>.
35. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: The Surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8. doi: 10.1002/cncr.20364.

## Bölüm 53

# ANAL KANAL KANSERLERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Sinan KOCA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anal kanal kanseri nadir rastlanan kanserlerdendir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki tüm sindirim sistemi kanserlerinin sadece yüzde 2,7'sini oluşturmakta ve yılda sadece 8300 yeni vaka tanısı konmaktadır (1). Anal kanser insidansı son 30 yılda hem ABD'de hem de diğer ülkelerde artmıştır (2-6). Türkiye Kanser istatistiklerine göre 2009-2013 yılları arasında 316 yeni anal kanser vakası teşhis edilmiş ve yaşa göre insidans oranının erkekler için her 100.000'de 0.3, kadınlar için 100.000'de 0.2 olduğu bildirilmiştir (7). Anal kanserdeki artış, insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, kadın cinsiyet, yaşam boyu cinsel partner sayısı, genital siğiller, sigara içimi, anal ilişki ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (8). Bu nedenle, etyolojik açıdan anal kanser genital malignitelere benzerdir. Anal kanal kanserlerinin %90'ını skuamoz hücreli kanser oluşturmaktadır. Diğer anal kanser alt tipleri; malign melanom, adenokarsinom, nöroendokrin tümörlerdir.

Hastaların büyük çoğunluğu lokal ileri hastalık şeklinde prezente olur. Anal sfinkterin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunması anal SCC tedavisi için önemlidir. Kombine kemoradyoterapi (KRT), anal kanal kanseri için tercih edilen tedavi yöntemidir, çünkü anal sfinkteri korurken birçok hastayı tedavi edebilmektedir. Skuamoz hücreli anal kanserli hastaların çoğu eş zamanlı KRT ile etkin bir şekilde tedavi edilirken hastaların az bir kısmında kurtarma cerrahisi yapılır (9,10). KRT için yaygın olarak tercih edilen rejim, 5-florourasil (5-FU) ve mitomisin (MMC)'dir. KRT ile 5 yıllık sağkalım %61-85 civarındadır (11-16).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA, Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, drkocasinan@yahoo.com

stabil hastalık mevcuttu. Tüm hastalar için medyan izlem süresi 10.1 ay idi. Medyan PFS 4.1 ay, medyan OS ise 11.5 ay olarak saptanmıştır. Hastaların bir hastada grade 2 pnömonit, %5'inde grade 3 anemi ve %3'ünde ise grade 3 hipotiroidizm, halsizlik ve döküntü mevcuttu (27).

Başka bir anti-PD-1 monoklonal antikoru olan pembrolizumab'ın KEYNOTE-028 çalışması ise PD-L1 pozitif anal kanserli 25 hastayı içermektedir. Pembrolizumab, iki yıla kadar iki haftada bir 10 mg / kg dozunda intravenöz olarak uygulandı. SCC histolojisi olan 24 hasta arasında, dört kısmi yanıt vardı (toplam cevap oranı yüzde 17) ve 10 (% 42) hasta stabil bir hastalığa sahipti. En yaygın tedaviyle ilişkili advers olaylar ishal, halsizlik ve bulantı idi.

Anal kanalın primer adenokarsinomu ise oldukça nadirdir, prognozu kötüdür ve rektum adenokarsinomu gibi tedavi edilmektedir.

Anal melanomlar ise tüm anal kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Metastatik anal melanomlar için veri sınırlıdır. Cilt melanomlarındaki gibi BRAF mutasyonlarında BRAF inhibitörleri ve MEK inhibitörleri ve Nivolumab ve pembrolizumab gibi immnoterapötik ajanlar kullanılmaktadır fakat yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

## SONUÇ

Anal kanserlerin prognozu kötüdür ve nadir görüldüğünden dolayı da yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır. Yıllardan beri kullanılan kemoterapötik ajanlardan sonra BRAF inhibitörleri ve immnoterapötik ajanların da kullanıma girmiştir.

**Anahtar kelimeler:** anal kanser, kemoterapi, tedavi, immünoterapi

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101:281.
3. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:451.
4. Frisch M, Melbye M, Möller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993; 306:419.
5. Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975-2002. *Br J Cancer* 2006; 95:87.
6. Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pahlman L. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand* 1989; 155:191.
7. *Gultekin M BG, Utku E, Ergun A, et al. Türkiye Kanser İstatistikleri In: Sencan I IG editor. Ankara; 2013.*
8. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 1994; 8:283.
9. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*. 1984;54:114-125.

10. Eng C, Abbruzzese J, Minsky BD. Chemotherapy and radiation of anal canal cancer: the first approach. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13:309–320.
11. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, Thomas CR, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol.* 2012;30:4344–4351.
12. Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Begum R, Cunningham D, Northover J, Ledermann J. The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: Mature results from the NCRI ACT II trial. *J Clin Oncol.* 2012;30
13. Eng C, Xing Y, You YN, Chang GJ, Das P, Phillips J, Wolff RA, Rodriguez-Bigas MA, Ohinata A, Crane CH. Cisplatin (C) based chemoradiation (CXRT) for locally advanced squamous cell carcinoma (SCCA) of the anal canal (AC): A 20-year perspective. *J Clin Oncol.* 2011;29
14. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1914–1921.
15. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 1997;15:2040–2049.
16. Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, Colacchio TA, Ellerton J, Valone F, Budinger S, Day JM, Hopkins J, Tepper J, Goldberg RM, Mayer RJ. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the cancer and Leukemia Group B (CALGB 9281) *J Clin Oncol.* 2008;26:3229–3234.
17. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049-1054.
18. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F. 5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer.* 1999;86:861–865.
19. Ajani JA<sup>1</sup>, Carrasco CH, Jackson DE et al. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med.* 1989 Aug;87(2):221-4.
20. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget.* 2014 Nov 30;5(22):11133-42.
21. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Et al. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol.* 1993 Dec;16(6):536-40.
22. Sclafani F<sup>1</sup>, Morano F<sup>1</sup>, Cunningham D et al. Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. *Oncologist.* 2017 Apr;22(4):402-408. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0241. Epub 2017 Feb 16.
23. S. Rao, F. Sclafani, C. Eng et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin. ESMO 2018 Congress. Clinical trial information: NCT02051868.
24. Kim S, Jary M, Mansi L, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:3045.
25. Kim S, François E, André T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:1094.

26. Pawlik TM, Gleisner AL, Bauer TW. Et al. Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007 Oct;14(10):2807-16. Epub 2007 Jun 6.
27. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18:446.

## Bölüm 54

# ANAL KANAL KANSERLERİNDE RADYOTERAPİ

Hatice ÖNDER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Anal kanal kanserleri nadir görülmekle birlikte, son yıllarda hem kadınlarda hem de erkeklerde insidansı artmıştır. Anal kanal kanserlerinin büyük çoğunluğunu skuamöz hücreli kanserler oluşturmaktadır ve human papilloma virüs ile ilişkilidir (1). Doksanlı yıllardan itibaren yayınlanan randomize çalışmalar sonucu kombine kemoradyoterapi (KRT) anal kanal kanserlerinde standart tedavi olarak yerini almıştır (2,3) ve cerrahi; tedaviye yanıtız ya da rekkürren olgularda salvaj tedavi olarak kullanılmaktadır (4,5). Radikal KRT ile tümör evresine bağlı olarak %60-80 kür oranları elde edilmektedir (6,7). Kemoradyoterapiden önce tek küratif tedavi yaklaşımı olan abdominoperineal rezeksiyonun yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri ve zayıf tedavi sonuçlarına karşılık, KRT ile başarılı organ koruma sonuçlarına ulaşılmıştır (2).

### RADYOTERAPİ DOZU

Skuamöz hücreli anal kanal kanserinde sfinkter koruyucu yaklaşım olarak KRT ilk olarak Nigro ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bunun öncesinde KRT, cerrahinin yetersiz sonuçları nedeni ile preoperatif tedavi olarak planlanmaktaydı. KRT sonrası cerrahi sonucunda, olguların büyük çoğunluğunda patolojik tümör saptanmaması cerrahi gerekliliğini sorgulanır hale getirmiştir (8). ACT I çalışmasında hastalar RT ve RT+5-FU+mitomisin-C kollarına ayrılmış, KT eklenen kolda lokal bölgesel başarısızlık daha düşük (39% vs 61%,  $p < 0.001$ ) ve kanser spesifik sağkalım daha iyi bulunmuştur (72% vs 61%,  $p = 0.02$ ) (9-10). EORTC çalışmasında da kombine tedavi modalitesinde bu faydalar gösterilmiştir (3). Baş-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D., e-mail: dr.haticeyildiz@hotmail.com

## Kaynaklar

1. Symer MM, Yeo HL. Recent advances in the management of anal cancer. *F1000Res*. 2018 Sep 28;7. pii: F1000 Faculty Rev-1572. doi: 10.12688/f1000research.14518.1
2. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet*. 1996 Oct 19;348(9034):1049-54.
3. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European organization for research and treatment of cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-49.
4. Martin D, Balermipas P, Winkelmann R et al. Anal squamous cell carcinoma – State of the art management and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews* 65 (2018) 11–21. doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.001
5. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2014;40:1165–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.07.030>.
6. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*, 14 (2013), pp. 516-524
7. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299 (2008), pp. 1914-1921
8. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974 May-Jun;17(3):354-6.
9. Party UACTW, others. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *The Lancet* 1996;348:1049–1054.
10. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT1). *Br J Cancer* 2010;102:1123–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605605>.
11. National Comprehensive Cancer Network: Anal Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018; Accessed March 27, 2018.
12. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2015 Aug;116(2):192-6. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.014
13. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ. RTOG 0529: A Phase II Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination with 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal
14. Moureau-Zabotto L, Ortholan C, Hannoun-Levi JM et al. Role of brachytherapy in the boost management of anal carcinoma with node involvement (CORS03 study). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85, e135–e142 (2013).
15. Lestrade L, De Bari B, Pommier P et al. Role of brachytherapy in the treatment of cancers of the anal canal: long-term followup and multivariate analysis of a large monocentric retrospective series. *Strahlenther. Onkol.* 190, 546–554 (2014).
16. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1116-21. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6857
17. Peiffert D, Tournier-Rangard L, Gérard JP et al. Induction Chemotherapy and Dose Intensification of the Radiation Boost in Locally Advanced Anal Canal Carcinoma: Final Analysis of the Randomized UNICANCER ACCORD 03 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1941-8. doi: 10.1200/JCO.2011.35.4837
18. Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M et al. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced

- squamous-cell anal canal cancer: Final results of a phase II study. *Annals of Oncology* 12: 397-404. 2001.
19. Moureau-Zabotto L, Ortholan C, Hannoun-Levi JM et al. Role of Brachytherapy in the Boost Management of Anal Carcinoma With Node Involvement (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):e135-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.034.
  20. Glynne-Jones R, Tan D, Hughes R et al. Squamous-cell carcinoma of the anus: progress in radiotherapy treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Jul;13(7):447-59. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.218.
  21. Choi S, Chung TH, Anwar M. (2016). Anal cancer. Eric K. Hansen, Mack Roach III. (Ed.), *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology* içinde (507-523). Cham, Switzerland: Springer
  22. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996 Sep;14(9):2527-39.
  23. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):347-356. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30071-2.
  24. Suh WW, Blackstock AW, Herman J et al. ACR Appropriateness Criteria on resectable rectal cancer: expert panel on radiation oncology--rectal/anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1427-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.029.



## Bölüm 55

# ANAL KANAL KANSERLERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Azmi LALE<sup>1</sup>

### 1. ANAL BÖLGE KANSERLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Anal ve perianal bölgenin neoplastik hastalıkları oldukça nadir görülmekte ve geniş bir spektrumda ortaya çıkmaktadırlar. Tüm gastrointestinal sistem maligniteleri içinde yaklaşık %2,7'lik bir paya sahiptir ve SEER verilerine göre anal Skuamöz Hücreli Kanser (SCC) görülme sıklıkları yıllık %2.9 oranında artış göstermektedir (1,2). Kadınlarda görülme sıklıkları erkeklere kıyasla yaklaşık 1,5 kat daha fazladır (3-5). Bowen ve Paget hastalığı gibi intraepitelyal lezyonlar olabileceği gibi, Epidermoid Karsinom, Adenokarsinom ve Melanom gibi oldukça agresif seyirli tümörler olarak da karşımıza çıkabilmektedirler. Anal bölgede görülebilen bu zengin çeşitlikteki tümörlerin davranış şekillerindeki farklılıklar nedeniyle, hastalığın tedavisinin yönetiminde klinisyeni oldukça zorlu bir süreç beklemektedir. En sık görülen tümör SCC (6) olması nedeni ile bu bölümde daha ziyade anal SCC'ye yaklaşımlar hakkında bilgi verilecektir.

Anal karsinomların etiyopatogenezinde; human pailloma virüs (HPV) tip 16 ve 18 enfeksiyonu, homoseksüel cinsel aktivite, servikal, vulvar ya da vaginal kanser hikayesi, solid organ transplantasyonu sonrası immünsupresyon, HIV enfeksiyonu, hematolojik maligniteler ve sigara kullanımı gibi faktörler gösterilmiştir (7-13). Özellikle anal karsinom ile HPV enfeksiyonu arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin güncel literatür verilerinde anal karsinomlu hastalarda HPV-16/18 görülme prevalansı %86-97 olarak bulunmuştur (14). Her ne kadar HPV ile anal karsinomlar arasında bu kuvvetli ilişki gösterilmişse de, güncel çalışmalarda rektal kanserlerin etiyopatogenezinde bu ilişkiden söz edilemez (8). High grade Anal İntrapeitelyal Neoplazi (AIN), anal

<sup>1</sup> Uzman Cerrahi Onkolog, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Onkoloji B.D., dr.azmilale@hotmail.com

da APR ile eş zamanlı İntraoperatif RT (İORT)'nin hastalığın lokal kontrolü ve survey üzerine etkisi değerlendirilmiş ancak olumlu bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (38).

### **Kaynakçalar:**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4.
2. Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE, Darragh TM, Devesa SS. Anal Cancer Incidence in the United States, 1977-2011: Distinct Patterns by Histology and Behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Oct;24(10):1548-56.
3. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Feb 6;105(3):175-201. doi: 10.1093/jnci/djs491.
4. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004 Jul 15;101(2):281-8.
5. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 20;31(12):1569-75. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2524.
6. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al; ESMO; ESSO; ESTRO. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2014 Jun;111(3):330-9.
7. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004 Jul 15;101(2):270-80.
8. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 1997 Nov 6;337(19):1350-8.
9. Jiménez W, Paszat L, Kupets R, Wilton A, Tinmouth J. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114(3):395-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.05.006.
10. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):792-800. Review.
11. Sunesen KG, Nørgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer.* 2010 Aug 1;127(3):675-84. doi: 10.1002/ijc.25080.
12. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Sep 20;92(18):1500-10.
13. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist.* 2007 May;12(5):524-34. Review. PubMed PMID: 17522240
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Apr 20;61:258-61.
15. Berry JM, Jay N, Cranston RD, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer.* 2014 Mar 1;134(5):1147-55. doi: 10.1002/ijc.28431.
16. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg.* 2005 Sep;92(9):1133-6.
17. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg.* 2006 Aug;76(8):715-7.
18. Tinmouth J, Peeva V, Amare H, et al. Progression From Perianal High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia to Anal Cancer in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Dis Colon Rectum.* 2016 Sep;59(9):836-42. doi: 10.1097/DCR.0000000000000644.

19. Gautier M, Brochard C, Lion A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis.* 2016 Jul;48(7):806-11. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.011.
20. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. 2010.
21. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie.* 2006 Feb;29(1-2):5-6. PubMed PMID: 16514247.
22. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
23. Tang LH, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Anus. 2012.
24. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. Anus. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*, Eighth Edition: Springer; 2017.
25. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg.* 1997 Nov;185(5):494-505. Review. Erratum in: *J Am Coll Surg* 1998 Jan;186(1):112.
26. Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM. Anal Carcinoma, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.*
27. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet.* 1989 Sep;169(3):238-42.
28. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Apr 23;299(16):1914-21. doi: 10.1001/jama.299.16.1914.
29. Goodman K, Rothenstein D, Lajhem C, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:S32-S33
30. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Oct;136(10):1266-97.
31. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A, Bauer P, Etienney I. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis.* 2015 Nov;17(11):965-72.
32. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S, Massarweh NN. Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA Surg.* 2018 Mar 1;153(3):209-215.
33. Scholefield J, Church J. Malignant Tumors of the Anal Canal and Anus. In: Keighley M, Williams N, eds. 3rd ed. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon.* Philadelphia, PA: Saunders; 2007; 567-90. 9.
34. Whiteford MH, Stevens KR Jr, Oh S, Deveney KE. The evolving treatment of anal cancer: How are we doing? *Arch Surg.* 2001 Aug;136(8):886-91.
35. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol.* 2007 Oct;14(10):2780-9. Epub 2007 Jul 20.
36. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):478-83.
37. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):794-800.
38. Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, et al. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* 2011 Sep;54(9):1090-7. doi: 10.1097/DCR.0b013e318220c0a1.