



## BÖLÜM 31

# Kolon Kanseri Tedavisine Güncel Yaklaşım

Habip SARI<sup>1</sup>

### Epidemiyoloji ve İnsidans

Kolorektal Kanser (KRK) görülme sıklığı ve yaşam beklentisi ülkelere göre farklılıklar gösterir. Bunun nedenleri arasında: diyet, çevresel maruziyet ve genetik yatkınlık sayılabilir. Yaş,sporadik KRK için en önemli risk faktörüdür. İnsidans 40-50 yaştan sonra yükselir. KRK hastalarının %90'ı 50 yaşın üzerindedir. Yaşam boyu KRK görülme sıklığı %2.4-5 kadardır (1). Genetik ve çevresel faktörler KRK'nin gelişme ihtimalini yükseltir. Toplumdaki yaygın kanının aksine vakaların çoğunu sporadik vakalardır. Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli(FAP) ve Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser(HNPCC) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenlerdir ancak KRK vakalarının %5'ten azını oluştururlar(2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 100.000 kişi başına kolon ve rektum kanseri insidansı 1976 yılında 60,5 iken 2005 yılında 46,4'e, 2016 yılındaise 38,7'ye düşmüştür. Ek olarak, KRK'den ölüm oranları zaman içindeki en yüksek ölüm oranının yarısına kadar in-

miştir. KRK'nın insidansı ve mortalitesindeki azalmanın, erken tanı ve gelişen tedavi modalitelerinin sonucu olduğu düşünülmektedir (3). Son veriler, 65 yaş ve üstü olan hastalarda 2011-2016 yılları arasında yıllık %3,3'lük düşüş olduğunu göstermektedir. 65 yaş altında tersine KRK insidansı artış göstermektedir. 50 ila 64 yaşları arasında yıllık %1,50 yaşın altında ise yıllık %2'lik bir artış olmuştur. KRK ölüm oranları da yaşa bağlı eğilimler göstererek, 65 yaş ve üzerindeki için yılda %3 azalırken, 50 yaşın altındaki bireylerde yıllık %1,3'lük bir artış göstermiştir (1-3). ABD'de yapılan retrospektif bir kohort çalışmada 50 yaş altındakilerde KRK insidansının arttığı saptanmıştır (4). Yazarlar, 2030 yılına kadar 20 ila 34 yaş arası hastalar için kolon ve rektum kanserlerinin insidansının sırasıyla %90 ve %124,2 oranında artacağını tahmin etmektedirler. Bu artışın nedeni şu anda bilinmemekle birlikte bir derlemede geniş çapta doğrulanmasada genç erişkin hastalarda ortaya çıkan KRK'nin klinikopatolojik ve genetik olarak yaşlı erişkinlerdeki KRK'den farklı olabileceği vurgulanmıştır (5).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterolojik Cerrahi, doktorhabipsari@gmail.com

**Tablo 2. Rezektabl Kolon Kanseri İçin Adjuvan Kemoterapi**

T1S T1, N0, M0; T2, N0, M0; T3-4, N0, M0 (MSI-H/dMMR)	İzlenebilir
T3, N0, M0 (MSS/pMMR olup risk faktörleri olmayan)	İzlenebilir yada Kemoterapi (capecitabine yada 5-FU/lecovorin)
T3, N0, M0 (sistemik rekürrens riski yüksekse) yada T4, N0, M0 (MSS/pMMR)	Kemoterapi (capecitabine yada 5-FU/lecovorin) yada FOLFOX*** veya CAPEOX**** yada izlenebilir
T1-3, N1 (düşük riskli evre III)	FOLFOX veya CAPEOX yada capecitabine yada 5-FU/lecovorin
T4, N1-2; Any, N2 (yüksek riskli* evre III)	CAPEOX veya FOLFOX yada capecitabine yada 5-FU/lecovorin

\*Rekürrens için yüksek risk faktörleri (MSI-H olan kanserler hariç): Zayıf farklılaşmış/farklılaşmamış histoloji, lenfatik / vasküler invazyon, bağırsak tıkanıklığı, <12 lenf nodu çıkartılması, perinöral invazyon, lokalize perforasyon/yakın, belirsiz, pozitif marjlar /tümör tomurcuklanması.

\*\* 5 fluorourasil

\*\*\*FOLFOX: Oxaliplatin, Leucovorin, 5-FU.

\*\*\*\*CAPEOX: Capecitabine, Oxaliplatin.

lipin sap kısmına kadar ilerlemiş, lenfovasküler invazyon var, kötü diferansiye ve cerrahi sınırına 1 mm'den daha yakınsa ilgili segment rezeke edilir. Sesil polipten gelişmiş invazif kanserlerde nod metastaz riski yüksektir, patolojik görünümde negatif yönde ise (yani: lenfovasküler invazyon varsa, kötü diferansiye ise, cerrahi sınır 1mm'den kısa ise) ilgili segment rejyonel lenf nodları ile rezeke edilir. Biyopsi sonucu pT2 çıkan olgularda genel anestezi riski yüksek değilse cerrahiye yönlendirilmelidirler (60).

**Evre II (pT3-4, N0, M0):** Radikal rezeksiyon gerekir. Sonuca göre adjuvant kemoterapi planlanır. Kemoterapi vermeden önce, kliniğe ilk başvuru şekline göre (acil tıkanıklık olup olmadığına), yaşa, patoloji raporuna (lenfovasküler ve perinöral invazyon, kötü differansiasyon, taşlı yüzük vs) ve mikrosatellit stabilizasyonuna bakılmalıdır (60).

**Evre III (Herhangi bir pT, N1-2, M0):** Lokal ve uzak metastaz riski vardır. Radikal cerrahi sonrası adjuvant kemoterapi gerekir (60).

**Evre IV Uzak Metastaz (Her T, her N, M1):** En sık uzak organ metastazı karaciğer

sonra akciğerdir. Eş veya ayrı zamanlarda cerrahi onkoloji kliniğiyle birlikte planlanabilir. Obstrüksiyon, perforasyon ve kanama riski olan tümörlerde cerrahi tedavi ilk olarak yapılabilir. Ardından kemoterapi ile metastazın tedavisine geçilir (60).

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70:7-30.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol. 2011;34:573-580.
3. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. CRC statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(3):145-164.
4. 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. 2014;1-6.
5. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31:381-389.
6. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross-sectional study. PLoS Med. 2016;13:e1002008.
7. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. 2006;101:385-398.
8. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflamma-

- toryboweldisease: an updated meta-analysis of population-basedcohortstudies. *InflammBowelDis.* 2013;19:789-799.
9. Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:4188-4193.
  10. Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2:1154-1161.
  11. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One.* 2013;8:e72715.
  12. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med.* 2015;175:767-776.
  13. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2:762-769.
  14. 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(8):1386.
  15. Videtic GM, Fisher BJ, Perera FE. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:319-324.
  16. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:169-175.
  17. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg.* 2016;263:458-464.
  18. de Reyniès A, Boige V, Milano G, et al. KRAS mutation signature in colorectal tumors significantly overlaps with the cetuximab response signature. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2228-2230.
  19. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing. February, 2017 ISBN 978-3-319-40617-6, 1032
  20. Kim MJ, Jeong SY, Choi SJ, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:505-512.
  21. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28:264-271.
  22. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol.* 2012;30:263-267.
  23. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:287-294.
  24. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer. *Ann Surg.* 2002;235:449-457.
  25. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21:2912-2919.
  26. Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA.* 2011;306:1139-1141.
  27. Berg M, Guriby M, Nordgård O, et al. Influence of microsatellite instability, KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. *Mol Med.* 2013;19:286-293.
  28. Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, et al. A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study. *Int Surg.* 2014;99:344-353.
  29. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7:72898-72907.
  30. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol.* 2006;24:878-883.
  31. 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 Surg Oncol.* 2014;40:263-269.
  32. Mayo E, Llanos AA, Yi X, Duan SZ, et al. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion in colorectal cancer patients: a SEER-based population study. *Histopathology.* 2016;69:230-238.
  33. Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. *ANZ J Surg.* 2014;86:1007-1013.
  34. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol.* 2016;69:292-299.
  35. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295-308.
  36. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology.* 1995;108:1657-1665.
  37. Yoshii S, Nojima M, Nosho K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:292-302 e293.
  38. Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:991-996.

39. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1588-1596.
40. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of non-pedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014;46:388-402.
41. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg*. 1994;208-213.
42. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013;27:2692-2703.
43. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1789-1796.
44. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2016;115:831-840.
45. Choi DJ, Kwak JM, Kim J, et al. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol*. 2010;102:588-592.
46. Qiu M, Hu J, Yang D, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget*. 2015;6:38658-38666.
47. Huang X, Lv B, Zhang S, et al. Preoperative colonoscopies versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:584-591.
48. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:497-504.
49. Arezzo A, Balague C, Targarona E, et al. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc*. 2017;31:3297-3305.
50. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol*. 1991;18:381-387.
51. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010;28:272-278.
52. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23:8706-8712.
53. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16:161-168.
54. Kontovounisios C, Kinross J, Tan E, et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2015;17:7-16.
55. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc*. 2017;31:2607-2615.
56. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100:75-82.
57. Zarak A, Castillo A, Kichler K, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for colonic disease: a meta-analysis of postoperative variables. *Surg Endosc*. 2015;29:1341-1347.
58. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc*. 1995;9:1179-1183.
59. Hines RB, Barrett A, Twumasi-Ankrah P, et al. Predictors of guideline treatment non-adherence and the impact on survival in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:51-60.
60. Andre T, 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;33:4176-4187.