

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Research Article

Yazışma adresi

Correspondence address

Ali ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

aliozdemir992@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 13 Kasım 2024

Kabul tarihi / Accepted : 29 Eylül 2025

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Özdemir A, Yıldız Özdemir E, Sezgin Göksu S,
Karaca M, Tatlı AM.

Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda
Birinci Basamakta Folfox ve Folfiri
Protokollerinin Primer Tümör Yerleşim
Yerine Göre Birinci Basamak Tedavi Yanıtı ve
Sağkalım Sonuçlarının Karşılaştırılması

Akd Tıp D 2026;12: 1-11

Ali ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Elif YILDIZ ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Sema SEZGİN GÖKSU

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Mustafa KARACA

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Ali Murat TATLI

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Çalışmamız; 8. Ulusal İmmünoterapi ve
Onkoloji Kongresinde sunulmuştur.

Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda Birinci Basamakta Folfox ve Folfiri Protokollerinin Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre Birinci Basamak Tedavi Yanıtı ve Sağkalım Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Folfox and Folfiri Protocols at First-Line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in Treatment Response and Survival Results According to Primary Tumor Location

ÖZ

Amaç

Kolorektal kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapi protokollerinin seçiminde birçok farklı faktör yer almaktadır. Tedavi rejimi belirlenirken, primer tümörün bulunduğu kolon bölgesine göre daha etkili olabilecek seçeneğin belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız; 01.01.2014 ile 30.08.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde biyopsi ile kolorektal kanser tanısı alan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalardan tanı anında metastatik hastalığa sahip olanlar, tedavi sürecini yine bu merkezde devam etmiş olanlar ve 18 yaşından büyük olanlar dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Primer tümör bölgelerine göre sağ kolon (çekum, çıkan kolon ve hepatik fleksura) ve sol kolon (splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektum) olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların primer tümör bölgeleri, birinci basamakta aldıkları kemoterapi rejimleri, kemoterapiye ek olarak aldıkları anti-VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü veya anti-EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) ajanları, genel sağkalımları, progresyonsuz sağkalımları ve tedavi yanıtları incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 82 hasta katıldı. Bunların %69'u erkek, %30.5'i kadındı. Yaş ortalaması 59.6 olarak saptandı. Lokasyon olarak sırasıyla sağ kolon, sol kolon ve rektumda bulunan tümörler %34.1, %42 ve %23.2 oranında saptanmıştır. Hastaların birinci basamak kemoterapi protokolleri incelendiğinde %56.1'i (46 hasta) FOLFOX kullanırken, %43.9'u (36 hasta) FOLFIRI kullanmıştır. Hastaların %61.0'unda KRAS/NRAS gen mutasyonu negatif, %34.0'ında ise pozitif saptanmıştır. BRAF geni incelendiğinde, çoğu hastada verilere ulaşılamamış olup saptanabilen verilerin (29 hasta) %86.2'sinde negatif, %13.8'inde pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Primer tümörün yerleşim yeri ve birinci basamakta alınan kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında, hastaların genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

Sonuç

Çalışmamızdaki analizler, metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda, ilk sıra kemoterapi rejimi seçiminde primer tümör yerleşim yerinin direkt olarak etkisi olmadığını göstermiştir. Bu anlamda tedavi seçiminde klinisyen kararı önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler

Evre IV Kolorektal Kanser, Sağ Kolon, Sol Kolon, FOLF-OX, FOLFIRI, Genel Sağkalım, Progresyonsuz Sağkalım, Tedavi Yanıtı

ABSTRACT

Objective: Various factors are involved in the selection of chemotherapy protocols used in the treatment of patients with colorectal cancer. When determining the treatment regimen, we sought to determine the option that would be more effective depending on the region of the colon where the primary tumor is located.

Material and Methods

Our study was conducted with the involvement of patients diagnosed with colorectal cancer by biopsy at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital between 01.01.2014 and 30.08.2022. Among these patients, those who had metastatic disease at the time of diagnosis, those who continued the treatment process in this center, and those who were over 18 years of age were included. Patients' medical records were screened retrospectively. The patients were divided into two groups as right colon (cecum, ascending colon, and hepatic flexure) and left colon (splenic flexure, descending colon, sigmoid, and rectum) according to primary tumor sites. The patients' primary tumor sites, first-line chemotherapy regimens, anti-VEGF or anti-EGFR agents they received in addition to chemotherapy, overall survival, progression-free survival, and treatment responses were studied.

Results

A total of 82 patients participated in the study. 69.5% of them were men and 30.5% were women. The average age was found to be 59.6. Tumors located in the right colon, left colon and rectum were detected in 34.1%, 42%, and 23.2%, respectively. When the first-line chemotherapy protocols of the patients were examined, 56.1% (46 patients) used FOLFOX, while 43.9% (36 patients) used FOLFIRI. KRAS/NRAS gene mutation was found to be negative in 61.0% of the patients and positive in 34.1%. When the BRAF gene was examined, data were unavailable for most patients, and 86.2% of the data that could be determined (29 patients) had negative results and 13.8% had positive results. When the location of the primary tumor and the chemotherapy regimens received in the first line were compared, it was observed that there was no statistically significant difference between the patients' overall survival, progression-free survival and treatment responses.

Conclusion

Analyzes in our study showed that the location of the primary tumor did not directly affect the choice of first-line chemotherapy regimen in patients diagnosed with metastatic colorectal cancer. In this sense, clinician decision is important in choosing treatment.

Key Words

Stage-IV Colorectal Cancer, Right Colon, Left Colon, FOLFOX, FOLFIRI, Overall Survival, Progression-Free Survival, Treatment Response

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem kanserleri arasında en sık görülen kanser, kolorektal kanserlerdir. Dünya genelinde yıllık 1.100.000 yeni vaka görülmektedir ve en sık ölüme sebep olan ikinci kanserdir (1). Sıklık oranına göre bakıldığında, erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra gelmekte olup kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (2). İnsidans ve ölüm oranlarının coğrafik dağılımı ise önemli ölçüde risk faktörleri ile ilişkili olmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre; bir yıl içinde 1.931.590 yeni hasta tanı almış olup 935.173 kolorektal kanser (KRK) tanılı hasta kanser ile ilişkili sebeplerden dolayı hayatını kaybetmiştir (3). KRK'ların tanı anında erken evre olması kür şansı tanımakta olup ileri evrede tanı alan hastaların tedavi şansı %8 gibi düşük bir değer olabilmektedir (4). Elli yaşın üstündeki KRK tanılı vakalar, tüm vakaların %90'ını oluşturmamasından dolayı tarama testleri 50 yaşın üstünde yapılmaktadır (5). KRK'nın gelişmesinde birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunların bir kısmı genetik olsa da diyet, egzersiz ve çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir (3). KRK'nın hastalısız sağkalım, genel sağkalım ve progresyon gibi sonuçlarını predikte edebilecek en önemli faktör ise kanserin evresidir. Klinikopatolojik evreleme haricinde, tanı anındaki kan CEA (karsiyoembriyonik antijen) düzeyi, tümör hücrelerinin anöploid ve 18q'da allelik kaybı gibi kromozomal özellikleri, nüks ile ilişkili olabilmektedir. Lenf nodu tutulumu ve histopatolojik özelliklerin, genel sağkalımı etkilemedeki etkisinin tümör boyutundan bağımsız olması ile diğer kanser türlerinden farklı olarak göze çarpmaktadır (6, 7). KRK'nın klinik prezantasyonları değişse bile daha çok; bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik, demir eksikliği anemisi, rektal kanama, karında şişlik, kilo kaybı, şişkinlik ve tenesmus ile başvurabilir (6).

Tedavi seçenekleri birden fazla olup, bu seçeneklerin belirlenmesinde öncelikli olarak hastalığın klinik evrelemesinden yararlanılır. Kemoterapi seçenekleri olarak; FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, 5-FU infüzyonel rejimler ve kapesitabin yer almaktadır (8). Birinci sıra kemoterapilere ek olarak, tümör hücrelerinin histolojik yapıları göz önüne alınarak tedaviye ek olarak bevacizumab, panitumumab veya setuksimab gibi monoklonal antikorlar eklenebilmektedir (9, 10). Primer tümörün anatomik olarak yerleşim yeri birinci sıra kemoterapi seçimini doğrudan etkilememekle birlikte tedaviye eklenecek olan monoklonal antikorların sağ ya da sol kolon yerleşimine göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir (11).

KRK hastalarının genel sağkalım süreleri uzamakta ve yeni tedavi ajanları keşfedilmektedir. Tümör moleküler alt tipleri de daha fazla ayrıştırılmaya çalışılmaktadır. Yeni tedavi seçeneklerinin arttığı çağda hala başlangıç tedavisini standart kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Böyle bir dönemde de tedaviye hangi kemoterapi rejimi ile başlanması gerektiğini belirlemeyi, sağ ve sol kolonda olan tümörlerin tedavisinde seçilen hedefe yönelik ajanların seçimi arasındaki farkı aydınlatmayı amaçladık.

Bu çalışmamızda; metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta FOLFOX ve FOLFIRI protokollerinin primer tümör yerleşim yerlerine göre birinci basamak tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olguların Seçimi

Çalışmamız; 01.01.2014 ile 30.08.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde biyopsi ile kolorektal kanser tanısı alan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalardan tanı anında metastatik hastalığa sahip olanlar, birinci basamakta FOLFOX veya FOLFIRI rejimi alanlar, tedavi sürecini yine bu merkezde devam etmiş olanlar ve 18 yaşından büyük olanlar dahil edilmiştir.

Retrospektif olarak hastaların dosyaları taranarak, tüm hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, progresyon ve ölüm tarihleri, primer tümörün yerleşim yeri (sağ kolon, sol kolon, rektum), tümör histolojik alt tipi, genetik mutasyon analizi; K-RAS, N-RAS, BRAF durumu, metastaz yeri (lenf nodu, karaciğer, akciğer, periton, kemik, diğer), kemoterapi bilgileri, tedavi yanıtları (progresyon, stabil hastalık, kısmi yanıt, tam yanıt), birinci basamakta aldığı kemoterapi rejimleri ve anti-VEGF veya anti-EGFR tedavi alıp almadıkları kaydedilmiştir.

Genel sağkalım (OS), hastalarda birinci basamak tedavi başlangıcından ölüme kadar geçen süre; progresyonsuz sağkalım (PFS) ise birinci basamak tedavi başlangıcından ilk progresyonun tespit edildiği tarihe kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.10.2022 tarihli 70904504/563 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir Kohort çalışmasıdır.

Verilerin Toplanması

Hasta verilerinin toplanmasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi otomasyon sisteminden ve hastaların e-Nabız

sistemlerinden faydalanılmıştır. Tanı tarihi hastaların onaylı patoloji raporlarının çıktığı tarih olarak alınmıştır. Çalışma başlangıcında taranan verilerde Evre-IV hastalığa sahip toplam 114 hasta bulunmuştur. On iki hasta, tedavi sürecinde takipleri bırakması veya başka bir merkezde devam etmesi, altı hasta tanı ve ilk sıra kemoterapiyi dış merkezde almaları, iki hasta ikinci bir primer tümör olması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalardan sekizi performans skoru düşük olması nedeniyle sistemik kemoterapiye uygun bulunmamıştır. Dört hasta ise ilk sıra kemoterapilerini tamamlayamadan vefat etmiştir.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler, IBM SPSS 25.0 paket programı ve R yazılım dili temelinde JAMOVİ programı kullanılarak yapılmıştır. Veri setindeki incelenen 82 olgunun bilgileri analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler için sıklığı gösteren frekans, ortalama, ortanca, yüzde, ortanca $\pm$ SS değerlendirmeleri yapıldı. Normal dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş ayrıca Çarpıklık ve Basıklık değerlerinin ± 1 kriteri içerisinde barınıp barınmadığını kriter alınarak normallik çıkarımı yapılmıştır. Normal dağılımın gözlenmediği durumlarda non-parametrik analizler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi kullanılmıştır. Parametrik testlerde iki grup karşılaştırması olduğu takdirde Student T testi, üç ve üzeri gruplarda Anova testi kullanılmıştır. Parametrik testlerin varsayımları sağlanmadığı takdirde eşdeğer non-parametrik testler yürütülmüştür. Ki-kare testi sonuçlarına dayanarak farklılığa yol açan grupları belirlemek için Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Anova analizinde p değerleri üzerinde bonferroni düzeltmeleri uygulanmıştır. Tek değişkenli sağkalım analizleri JAMOVİ ClinicoPath modülü kullanılarak gerçekleştirilmiş, Cox regresyon katsayıları ve Kaplan-Meier sağkalım tabloları üzerinden değerlendirilmiştir. Log-olasılık çıkarımları üzerinden p değerleri hesaplanmıştır. Analizlerde, p değeri 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Bulgular ve Betimleyici İstatistikler

Çalışmaya katılan 82 hastanın (%69.5 N:57, %30.5 N:25) yaşları 29 ile 85 arasında değişirken, yaş ortalaması 59.6 (medyan = 59.5) olarak saptandı. Kadınlarda ortalama yaş 57.4, erkeklerde ise 61 bulundu ve iki grup arasında yaş açısından farklılık saptanmadı (p = 0.238).

Toplamda 82 hasta incelenmiştir. Lokalizasyonlara göre detaylar şu şekildedir: Sağ kolonda yer alan tümör sayısı 28'dir ve toplam tümörlerin %34.1'ini oluşturur. Sol kolondaki tümör sayısı ise 35'tir ve bu tümörler, toplamın %42.7'sini temsil eder. Rektum bölgesinde tespit edilen tümör sayısı 19'dur ve bu lokalizasyon, tümörlerin %23.2'sini oluşturur. Bu verilere göre sağ, sol ve rektum lokalizasyonlarındaki tümörlerin dağılımı incelendiğinde, sol taraftaki tümörlerin

diğer lokalizasyonlara göre daha yüksek bir orana sahip olduğu görülmektedir. Verilere göre, tüm tümörlerin %86.6'sı (N:71) adenokarsinom histolojik tipine, %13.4'ü (N:11) ise müsinöz histolojik tipine aittir.

Toplam hasta sayısı (N) 82'dir. Adenokarsinom, sağ kolon (N:21, %25.6), sol kolon (N:32, %39.0) ve rektum (N:18, %22.0) bölgelerinde görülmüştür. Müsinöz türler ise sağ kolonda (N:7, %8.5), sol kolonda (N:3, %3.7) ve rektumda (N:1, %1.2) oranında saptanmıştır.

Tablo I, hastaların tümör özellikleri ve hastalık süreçleri üzerine bir bakış sunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın %85.4'ü (N:70) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans 0-1, bunun yanında %14.6'sının (N:12) performans skoru 2 olarak saptanmıştır. İlk sıra kemoterapi sonrası tedavi yanıtları incelendiğinde, hastaların %62.2 (N:51)'sinde parsiyel yanıt, %18.3'ünde (N:15) tam yanıt ve %12.2'sinde (N:10) progres ve %7.3'ünde (N:6) stabil hastalık saptanmıştır.

Tablo I. Hasta gruplarının genel özellikleri

		N - %
ECOG	PERFORMANS SKORU 0-1	70 - 85.4
	PERFORMANS SKORU 2	12 - 14.6
TEDAVİ YANITI	PROGRESE	10 - 12.2
	STABİL HASTALIK	6 - 7.3
	PARSİYEL YANIT	51 - 62.2
	TAM YANIT	15 - 18.3
KRAS / NRAS	NEGATİF	50 - 61.0
	POZİTİF	28 - 34.1
	BİLİNMIYOR	4 - 4.9
BRAF	BİLİNMIYOR	53
	NEGATİF	25 - 86.2
	POZİTİF	4 - 13.8
LN Metastazı	NEGATİF	5 - 6.1
	POZİTİF	77 - 93.9
KC Metastazı	NEGATİF	12 - 14.6
	POZİTİF	70 - 85.4
AC Metastazı	NEGATİF	66 - 80.5
	POZİTİF	16 - 19.5
Periton Metastazı	NEGATİF	68 - 82.9
	POZİTİF	14 - 17.1
Kemik Metastazı	NEGATİF	75 - 91.5
	POZİTİF	7 - 8.5
Diğer Metastaz	NEGATİF	71 - 86.6
	POZİTİF	11 - 13.4

LN: Lenf Nodu, KC: Karaciğer, AC: Akciğer, BRAF: BRAF proto-onkogeni (serin/treonin kinaz), KRAS: KRAS onkogeni, NRAS: NRAS onkogeni ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Genetik profiller üzerinde yapılan analizlerde, hastaların %61.0'unda (N:50) KRAS/NRAS gen mutasyonu negatif, %34.1'inde (N:28) ise pozitif saptanmıştır. BRAF geni incelendiğinde, çoğu hastada verilere ulaşılamamış olup sap-

tanabilen verilerin (29 hasta) %86.2'sinde (N:25) negatif, %13.8'inde (N:4) pozitif sonuçlar elde edilmiştir.

Hastaların metastatik durumlarına odaklanıldığında, lenf nodu metastazı %93.9 (N:77), karaciğer metastazı %85.4 (N:70), akciğer metastazı %19.5 (N:16), periton metastazı %17.1 (N:14), kemik metastazı %8.5 (N:7) ve diğer metastatik durumlar %13.4 (N:11) oranında tespit edilmiştir. En sık metastaz gösteren bölgeler sırasıyla; lenf nodu (%93.9), karaciğer (%85.4) ve akciğer (%19.5) olarak saptanmıştır.

Hastaların %8.5'i (N:7) tek metastaz gösterirken, %54.9'u (N:45) iki metastaz, %29.3'ü (N:24) üç metastaz, %4.9'u (N:4) dört metastaz ve %2.4'ü (N:2) ise beş metastaz göstermektedir. Bu verilere göre, hastaların çoğunluğunun multiple metastaz görüldüğü saptanmıştır.

Hastaların CEA düzeyleri iki grupta incelenmiştir. CEA düzeyi normal olan hastaların oranı %45.1 (N:37) iken, yüksek olan hastaların oranı %54.9 (N:45) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, CA19-9 düzeyleri de iki grupta değerlendirilmiştir. CA19-9 düzeyi normal olan hastaların oranı %62.2 (N:51) iken, yüksek olan hastaların oranı %37.8 (N:31) olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre, KRK tanısı alan hastaların önemli bir kısmında CEA ve CA19-9 düzeylerinde artış görülmektedir.

Hastalar birinci basamakta aldıkları anti-VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve anti-EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) tedavilere göre de incelenmiştir. Bu analize göre, birinci basamakta anti-VEGF tedavisi alan hastaların oranı %56.2 (N:46) olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde, anti-EGFR tedavisi alan hastaların oranı ise %34.1 (N:28) olarak ölçülmüştür. Her iki tedaviyi de almayan hastaların oranı %9.7 (N:8) olarak hesaplanmıştır. Kemoterapi (KT) sayısı analizinde, hastaların %22.2'si (N:18) bir basamak KT alırken, %35.8'i (N:29) iki basamak KT almıştır. Ayrıca, hastaların %24.7'si (N:20) üç sıra sistemik kemoterapi kullanırken, %14.8'i (N:12) üç basamaktan fazla sistemik tedavi kullanmıştır. Nadir görülen durumlar arasında ise %1.2'lik oranlarla beş sıra KT kullanan bir hasta ve altı sıra KT kullanan bir hasta bulunmaktadır. Bu veriler, hastaların çoğunluğunun iki veya üç sıra KT kullandığı gözlemlenmektedir.

İlk tedavi rejimine baktığımızda, hastaların %56.1'i (N:46) FOLFOX rejimini kullanırken, %43.9'u (N:36) FOLFIRI rejimini kullanmıştır. Progresyondaki tedavi rejimine geçen hastalar incelendiğinde, progresyonda tedavi almayan hastaların sayısı 15'tir. Bu grupta, %34.3'ü (N:23) FOLFOX rejimini, %53.7'si (N:36) FOLFIRI rejimini, ve %11.9'u (N:8) ise diğer tedavi rejimlerinin kullanımı tespit edilmiştir.

Tüm Hasta Grubunda Birinci Basamak Tedavilerinde Genel Sağkalım

Tablo II'de birinci basamak tedavilerin medyan sağkalım analizi gösterilmiştir. Cox regresyon sonuçları, İlk rejimde FOLFOX ve FOLFIRI kullanımının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini öne sürmektedir (HR: 1.26 (0.78-2.03, p=0.343) (Şekil 1).

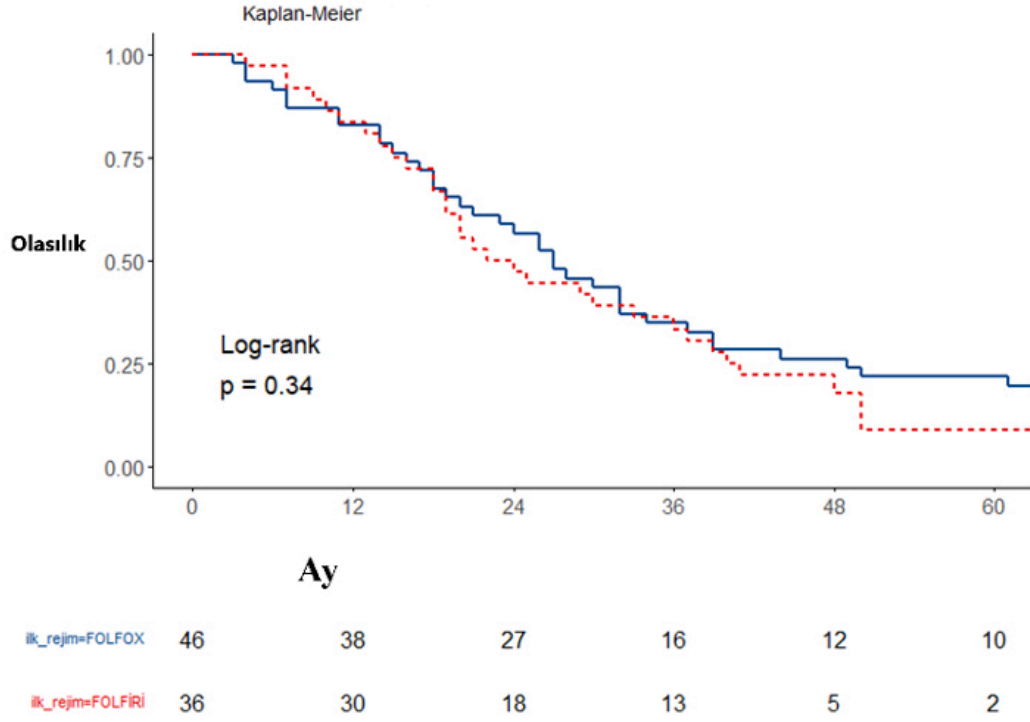
Tablo II. Medyan sağkalım analizi: Birinci Basamak tedaviler

	N	Ort	SH	95% Güven Aralığı		
				Medyan	Alt eşik	Üst Eşik
FOLFOX	46	39.6	5.03	27	21	37
FOLFIRI	36	31.3	4.11	23	19	37

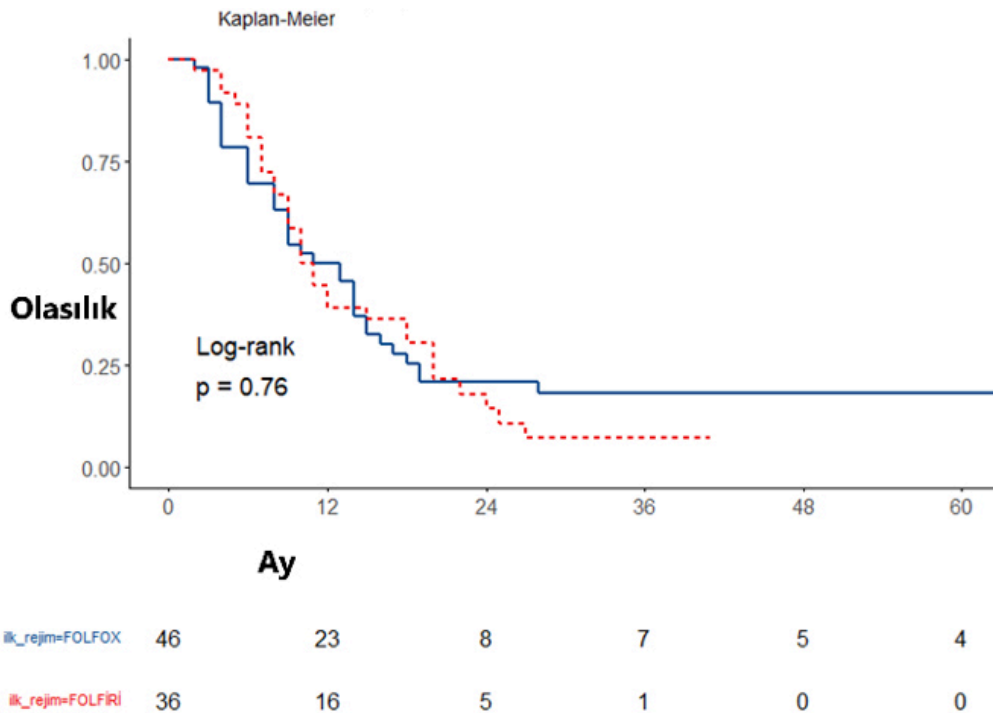
FOLFOX: oksaliptatin, 5 fluorouracil, folinik asit, FOLFİRİ: irinotekan, folinik asit, 5 fluorourasil

Tüm Hasta Grubunda Birinci Basamak Tedavilerinde Progresyonsuz Sağkalım

Progresyonsuz sağkalım verileri, iki farklı ilaç rejimi altında incelenmiştir. FOLFOX rejimi alan hastaların (N = 46), Medyan PFS = 12 ay (95% CI: 9–15), FOLFİRİ rejimi alan hastaların (N = 36) ise Medyan PFS = 10,5 ay (95% CI: 9–18) olduğu gözlemlenmiştir. Yürütülen Cox regresyon analizi progresyonsuz sağkalımda ilk basamak tedavileri arasında anlamlı farklılık gözlememiştir (HR: 1.07 (0.67-1.72, p=0.777) (Şekil 2).



Şekil 1. İlk basamak tedavide Folfox ve Folfiri sağkalım analizi



Şekil 2. İlk basamak tedavide Folfox ve Folfiri progresyonsuz sağkalım analizi

Tüm Hasta Grubunda Birinci Basamak Tedavilerinde Hasta Yanıtı

Tüm hasta grubunda ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtıyla ilişkisi incelenmiştir. Tablo III, hastaların tedavi yanıtlarını FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimlerine göre incelemektedir. FOLFOX tedavisi alan 46 hastanın %17'si(N:8) progresse, %6.5'i(N:3) stabil hastalık, %54'ü(N:25) parsiyel yanıt, ve %22'si(N:10) tam yanıt göstermiştir. Öte yandan, FOLFIRI tedavisi alan 36 hastanın %5.6'sı(N:2) progresse, %8.3'ü(N:3) stabil hastalık, %72'si(N:26) parsiyel yanıt, ve %14'ü(N:5) tam yanıt elde etmiştir. Bu sonuçlar, her iki tedavi rejimi arasında farklı yanıt profilleri olduğunu göstermektedir. Ancak, yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, tedavi yanıtı ile kullanılan tedavi rejimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($X^2=4.13$, $p=0.25$). Yani, hastaların tedavi yanıtları, FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu nedenle, her iki tedavi rejimi de benzer tedavi yanıtlarını ortaya koymaktadır.

Tablo III. Tüm hasta grubunda ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtı ile ilişkisi

	N	FOLFOX (N=46)	FOLFİRİ (N=36)	Test
TEDAVİ YANITI	82			
PROGRESE		8 (17%)	2 (5.6%)	$X^2=4.13$, $P=0.25$
STABİL HASTALIK		3 (6.5%)	3 (8.3%)	
PARSİYEL YANIT		25 (54%)	26 (72%)	
TAM YANIT		10 (22%)	5 (14%)	

FOLFOX: oksaliplatin, 5 fluorouracil, folinik asit, FOLFİRİ: irinotekan, folinik asit, 5 fluorourasil

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Sağkalım analizi için, sağ tarafta lokalize olan 28 hastanın genel sağkalım süresi 30.1 aydır. Medyan sağkalım süresi 21 ay olup, minimum sağkalım süresi 4.00 ay, maksimum sağkalım süresi ise 104 aydır. Sol ve rektumda lokalize olan 54 hastanın genel sağkalım süresi 33.7 aydır. Medyan sağkalım süresi 29.5 ay olup, minimum süre 3.00 ay ve maksimum süre 103 aydır.

Progresyonsuz sağkalım açısından, sağ kolonda lokalize olan 28 hastanın genel progresyonsuz sağkalım süresi 16.3 aydır. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi sekiz ay olup, minimum süre 2.00 ay ve maksimum süre 104 aydır. Sol kolon ve rektumda lokalize olan 54 hastanın genel progresyonsuz sağkalım süresi 16.4 aydır. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi 12 ay olup, minimum süre 3.00 ay ve maksimum süre 66 aydır.

Sağ veya sol kolon kanserinde genel sağkalım (HR): 0.78 (0.48-1.29, $p=0.340$) ve progresyonsuz sağkalım (HR): 0.78 (0.48-1.28, $p=0.328$) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde Birinci Basamak Tedavilerinde Hasta Yanıtı

Sağ veya sol kolon kanserinde ilk rejim tedavilerinin hasta yanıtı ile ilişkisini değerlendirmektedir. Sağ kolon kanseri olan 28 hastanın ilk basamak tedavi yanıtları, %18(N:5) progresse, %14(N:4) stabil hastalık, %50(N:14) parsiyel yanıt ve %18(N:5) tam yanıt olarak saptanmıştır. Sol kolon ve rektum kanseri olan 54 hastanın tedavi yanıtları ise %9.3(N:5) progresse, %3.7(N:2) stabil hastalık, %69(N:37) parsiyel yanıt ve %19(N:10) tam yanıt olarak saptanmıştır. Yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, tedavi yanıtı ile sağ veya sol kolon kanserine göre anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($X^2=4.49$, $p=0.17$). Ayrıca, FOLFOX ve FOLFIRI tedavi rejimleri arasında da tedavi yanıtı ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($X^2=0.05$, $p=0.82$). Bu veriler, sağ veya sol kolon kanserinde uygulanan ilk rejim tedavilerinin hastaların tedavi yanıtları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ve FOLFOX ile FOLFIRI tedavi rejimleri arasında da benzer tedavi yanıtlarının elde edildiğini göstermektedir.

Ayrıca, FOLFOX ve FOLFIRI rejimleri arasında, tümör lokalizasyonu bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.82$). Sağ kolon tümöründe, FOLFOX ve FOLFIRI kullananlar arasında hasta yanıtı ($p = 0.69$); sol kolon ve rektum tümöründe FOLFOX ve FOLFIRI kullananlar arasında hasta yanıtı ($p = 0.45$) arasında fark yoktur (Tablo IV).

Tablo IV. Sağ veya sol kolon kanserinde ilk rejim tedavilerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi

	N	SAĞ (N=28)	SOL ve REKTUM (N=54)	Test
TEDAVİ YANITI	82			
PROGRESE		5 (18%)	5 (9.3%)	$X^2=4.49$, $P=0.17$
STABİL HASTALIK		4 (14%)	2 (3.7%)	
PARSİYEL YANIT		14 (50%)	37 (69%)	
TAM YANIT		5 (18%)	10 (19%)	
FOLFOX		16 (57%)	30 (56%)	$X^2=0.05$, $P=0.82$
FOLFİRİ		12 (43%)	24 (44%)	

FOLFOX: oksaliplatin, 5 fluorouracil, folinik asit, FOLFİRİ: irinotekan, folinik asit, 5 fluorourasil

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde Birinci Basamakta FOLFOX ve FOLFİRİ Alan Hastalarda Genel ve Progresyonsuz Sağkalım

Tümör lokalizasyonunun genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi yoktur ($p = 0.522$). Benzer şekilde FOLFOX ve FOLFİRİ kullanımının da genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p = 0.314$). Tümör lokalizasyonu ve ilk rejimin etkileşiminin yine genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi yoktur ($p = 0.470$).

Sağ ve sol kolon kanserinde FOLFOX ve FOLFİRİ kullanımında progresyona kadar geçen süreler incelenmiş, Tablo V’de özetlenmiştir. Tümör lokalizasyonunun progresyona kadar geçen sürede anlamlı etkisi yoktur ($p = 0.962$). Benzer şekilde FOLFOX ve FOLFİRİ kullanımının da progresyona kadar geçen süre üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p = 0.208$). Tümör lokalizasyonu ve ilk rejimin etkileşiminin yine progresyona kadar geçen süre üzerinde anlamlı etkisi yoktur ($p = 0.903$).

Sağ veya Sol Kolon Kanserinde Tedaviye Anti-EGFR veya Anti-VEGF Eklendiğinde FOLFOX ve FOLFİRİ Etkisi

Bu çalışmada, tedaviye anti-VEGF ve anti-EGFR eklendiğinde FOLFOX ve FOLFİRİ tedavisinin "Genel Sağkalım" ve "Progresyonsuz Sağkalım" üzerine etkisi Welch'in tek yönlü ANOVA testi sonuçları ile değerlendirilmiştir. "Genel Sağkalım" grubu için elde edilen F değeri 0.539 olup, ilgili serbestlik dereceleri ($df_1=3$, $df_2=33.1$) ve p değeri ($p=0.659$) ile sunulmuştur. Aynı şekilde, "Progresyonsuz Sağkalım" grubu için F değeri 1.708, $df_1=3$, $df_2=32.5$ ve p değeri 0.185 olarak belirlenmiştir. Her iki durumda da elde edilen p değerleri, grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p > 0.05$). Anti-VEGFb ve Anti-EGFR kullanmayan sekiz hasta analiz dışında tutulmuştur (Tablo VI).

Tablo V. Sağ ve sol kolon kanserinde ilk basamak tedavilerin OS ve PSF'ye etkisi

	Tümör Lokalizasyonu	İlk rejim	N	Gnl	Med	SS	Min	Maks
Genel Sağkalım	SAG	FOLFOX	16	34.3	23	32.5	4	104
		FOLFİRİ	12	24.5	20.5	13.1	4	50
	SOL ve REKTUM	FOLFOX	30	35.2	31	23.3	3	92
		FOLFİRİ	24	31.9	26.5	23.2	7	103
Progresyonsuz Sağkalım	SAG	FOLFOX	16	19.4	7	29.38	2	104
		FOLFİRİ	12	12.1	9	8.5	2	27
	SOL ve REKTUM	FOLFOX	30	18.1	13	17.51	3	66
		FOLFİRİ	24	14.4	11.5	8.62	5	41

FOLFOX: oksaliptin, 5 fluorouracil, folinik asit, FOLFİRİ: irinotekan, folinik asit, 5 fluorouracil

Tablo VI. Tedaviye ANTI-EGFR ve ANTI-VEGF eklendiğinde ilk rejim tedavilerinin genel ve progresyonsuz sağkalıma etkisi

	Anti-VEGF/EGFR ve Rejim	N	Ort	Med	SS	Min	Maks	P
Genel Sağkalım	ANTI_EGFR ve FOLFOX	15	35.1	32	23.62	4.00	81.0	0.659
	ANTI_VEGF ve FOLFOX	25	28.6	23	22.37	4.00	95.0	
	ANTI_EGFR ve FOLFİRİ	13	33.3	29	25.28	7.00	103.0	
	ANTI_VEGF ve FOLFİRİ	21	26,7	21	18.09	4.00	79.0	
Progresyonsuz Sağkalım	ANTI_EGFR ve FOLFOX	15	20.8	13	22.74	3	81	0.185
	ANTI_VEGF ve FOLFOX	25	10.9	9	7.58	2	37	
	ANTI_EGFR ve FOLFİRİ	13	15.3	12	7.09	7	27	
	ANTI_VEGF ve FOLFİRİ	21	11.8	9	6.9	4	25	

FOLFOX: oksaliptin, 5 fluorouracil, folinik asit, FOLFİRİ: irinotekan, folinik asit, 5 fluorouracil , ANTI-EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü İnhibitörü, ANTI-VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü İnhibitörü

Tedaviye anti-VEGF ve anti-EGFR eklenmesinin FOLFOX ve FOLFIRI rejiminde hasta yanıtına etkisi gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Ancak, her bir kategoride hasta sayısının %5'ten

az olması yürütülen analizin bulgularına şüphe ile yaklaşılması gerektiğini gösterir (Tablo VII).

Tablo VII. Tedaviye ANTİ-VEGF ve ANTİ-EGFR eklenmesinin Folfox ve Folfiri Rejiminde Hasta Yanıtına Etkisi

	N	PROGRESE (N=8)	STABİL HASTALIK (N=6)	PARSİYEL YANIT (N=50)	TAM YANIT (N=10)	Toplam (N=74)	Test
Anti-VEGF/EGFR ve Rejim	74						$X^2=11.69$, $P=0.23$
ANTI-EGFR+ FOLFOX		2.0 (25.0%)	1.0 (16.7%)	8.0 (16.0%)	4.0 (10.0%)	15.0 (20.3%)	
ANTI-EGFR+ FOLFIRI		0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	10.0 (20.0%)	3.0 (30.0%)	13.0 (17.6%)	
ANTI-VEGF+ FOLFOX		5.0 (37.5%)	2.0 (33.3%)	16.0 (32.0%)	2.0 (20.0%)	25 (33.7%)	
ANTI-VEGF+ FOLFIRI		1.0 (12.5%)	3.0 (50.0%)	16.0 (32.0%)	1.0 (10.0%)	21 (28.4%)	

FOLFOX: oksaliptin, 5 fluoruracil, folinik asit, FOLFIRI: irinotekan, folinik asit, 5 fluorourasil , ANTI-EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü İnhibitörü, ANTI-VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü İnhibitörü

TARTIŞMA

KRK, dünya çapında en sık görülen üçüncü kanser olup her yıl iki milyondan fazla kişiye tanı konmaktadır (12, 13). Tanı anında hastaların %38'inde lokal, %35'inde bölgesel, %21'inde metastatik hastalık ve %6'sında evrelendirilemeyen hastalık bulunmaktadır (14). İleri evrede tanı alan hastaların prognozu genellikle kötü olup, metastatik KRK'de beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %14'te kalmaktadır (15).

KRK, tek bir hastalık olarak sınıflandırılrsa da sağ kolon (çekum, çıkan kolon ve hepatik fleksura) ve sol kolon (splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektum) yerleşimli tümörler klinik prezentasyon, semptom ve komplikasyonlar açısından farklı özellikler gösterebilmektedir (16). Sağ kolon tümörlerinin prevalansı sol kolona göre genellikle daha düşük oranlardadır (17).

Metastatik KRK tedavisinde birinci basamakta sıklıkla FOLFOX veya FOLFIRI rejimleri kullanılmakta, buna ek olarak uygun hastalarda anti-EGFR (setuksimab, panitumumab) veya anti-VEGF (bevacizumab) gibi monoklonal antikorlar tercih edilebilmektedir (18). Setuksimab, EGFR eksprese eden ileri veya metastatik KRK'de irinotekan ile kombinasyon halinde ya da irinotekan başarısızlığı sonrası monoterapi olarak kullanılabilir (19). EGFR ekspresyon düzeyi ile setuksimab etkinliği arasında doğrudan ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (20). Bevacizumab ise fluorourasil bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde ilerlemiş KRK tedavisi için onaylanmıştır (21). Bu ajanların kemoterapiye eklenmesinin, tek başına kemoterapiye kıyasla daha etkin olduğu bildirilmektedir (22).

KRK'nin cinsiyet dağılımı, çalışmanın yapıldığı toplumun etnik, coğrafik ve sosyoekonomik özelliklerinden etkilenmektedir. Meta-analizler, erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (23). Yaş açısından, metastatik KRK en sık 50–79 yaş grubunda tespit edilmektedir (24). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dağılımı bu literatür verileri ile uyumludur. Tümör lokalizasyonu açısından hasta dağılımımız, Venook ve arkadaşlarının sağ–sol oranları ile benzerdir (11).

Moleküler profile, KRAS/NRAS ve BRAF mutasyon oranlarımız, De Roock ve ark. ile Tharin ve ark. tarafından bildirilen oranlardan kısmen farklılık göstermektedir (25,26). Bu durum, hasta sayısının görece azlığı ve popülasyon farklılıkları ile açıklanabilir. Metastaz dağılımında ise karaciğerin en sık tutulan solid organ olması, Tournigand ve ark. ve ESMO rehberi ile uyumludur (27,1).

Çalışmamızda, FOLFOX ve FOLFIRI rejimlerinin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark göstermediği görülmüştür. Bu bulgu, Neugut ve ark. ile American Joint Committee on Cancer (AJCC) kılavuzlarının da belirttiği gibi, iki rejimin etkinlik açısından eşdeğer olduğu görüşüyle uyumludur (28,29). Ayrıca, sağ ve sol kolon yerleşimli tümörlerde genel ve progresyonsuz sağkalım ile tedavi yanıtı açısından anlamlı fark bulunmaması, Tharin ve ark. tarafından bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir (26).

Anti-VEGF veya anti-EGFR ajan eklenmesinin sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, alt grup analizlerindeki hasta sayısının azlığı bu yorumun gücünü sınırlamaktadır. Venook ve ark. setuksimab ve bevacizumab kolları arasında sağkalım

açısından anlamlı fark olmadığını bildirmiştir (11). Gradsadonia ve ark. ise RAS wild-tip, sol yerleşimli tümörlerde anti-EGFR lehine sağkalım ve progresyonsuz sağkalım avantajı bildirmiş, sağ yerleşimli tümörlerde benzer bir avantaj saptamamıştır (30).

Genel olarak, metastatik KRK’de birinci basamakta okzaliplatin veya irinotekan bazlı rejimlerin etkinliği tümör yerleşiminden bağımsız görünmektedir. Rejim seçimi, hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditeleri ve yan etki profili dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir. Okzaliplatin ile nöropati, irinotekan ile alopesi ve miyelosupresyon riski tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılan çalışmamızın kısıtlılıkları dikkate alındığında, bulguların çok merkezli ve geniş örneklemli araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tek merkezden seçilmiş olması, göreceli olarak az hasta sayısı ile yapılmış olması ve sadece tanı anında metastatik olan hastaların dahil edilmesi nedeni ile sınırlı kalmıştır. Bu alanda çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Kolorektal kanser sık görülen ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Kolon anatomisinden dolayı, primer tümörün bulunduğu yer ile ilgili olarak hastalarda farklı semptom ve klinik bulgularla prezente olabilmektedir. Klinik bulgularındaki farklarının yanı sıra tümör hücrelerinin farklı histopatolojik özellikleri de olmaktadır. Tanı anında erken evre veya lokal hastalık olan kişilerin tedavi ile kür şansı yüksek olsa da tanı anında ilerlemiş veya metastatik hastalık gelişmiş olan kişiler için tedavi her zaman başarı ile sonuçlanmayabilmektedir. Bu çalışmamızda tanı anındaki hastalığın anatomik lokasyonu ve histopatolojik özelliklerini göz önünde bulundurarak, birinci basamakta irinotekan veya okzaliplatin bazlı rejimleri metastatik hastalarda PFS, OS ve tedavi yanıtı bağlamında karşılaştırarak, hastalar için daha etkili bir tedavi yöntemi önerisinde bulunabilmeyi amaçladık. Çalışmamızdaki veriler doğrultusunda, tanı anında metastatik olan KRK hastalarının birinci basamak FOLFOX veya FOLFIRI protokolleri uygulanırken primer tümör lokasyonunun genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve tedavi yanıtına etkisinin benzer olduğu sonucuna ulaştık. Fakat tedaviye eklenebilecek anti-VEGF (bevacizumab) veya anti-EGFR (setuksimab, panitumumab) ajanlarının sağkalım ve tedavi yanıtına etkisi açısından, hasta sayımızın nispeten az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı veriye ulaşamadık.

Çalışmamızdaki bulgular doğrultusunda birinci basamakta okzalipilatin veya irinotekan bazlı rejimlerin PFS, OS ve tedavi yanıtı üzerinde birbirine üstünlüğü görülmemiştir. Bu nedenle birinci basamaktaki tedavi rejiminin seçiminde yan etki profilleri göz önünde bulundurularak, hastanın yaşı, ek komorbiditeleri, allerji öyküsü ayrıntılı şekilde değerlendirilerek, klinisyen seçimi doğrultusunda ilerlenmelidir.

Etik Komite Onayı

Bu çalışma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’nun 12.10.2022 tarihli 70904504/563 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hasta Onamı

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup bu nedenle onam alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Fikir – A.Ö., E.Y.Ö., A.M.T.; Tasarım – A.Ö., E.Y.Ö.; Denetleme – A.M.T., S.S.G., M.K.; Kaynaklar – A.Ö., E.Y.Ö., A.M.T., S.S.G., M.K.; Malzemeler – A.Ö., E.Y.Ö., A.M.T., S.S.G., M.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.Ö., E.Y.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – A.Ö., E.Y.Ö., A.M.T.; Literatür Taraması – A.Ö., E.Y.Ö.; Yazıyı Yazan – A.Ö., E.Y.Ö.; Eleştirel İnceleme – A.M.T., S.S.G., M.K.

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Ducreux M, Valladares-Ayerbes M, Van Cutsem E, Boland P, Arnold L, Ciardiello F, Dietrich D, Fountzilas C, Geissler M, Glimelius B, Hofheinz R, Jensen LH, Karapetis CS, Lordick F, Lopez A, McGregor LM, Moiseyenko V, Österlund P, Pantaleo MA, Polom K, Sjoquist KM, Sobrero A, Tabernero J, Yoshino T. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1):10-32.
2. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16(4):376-88.
3. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(9):1646.
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(19):1420-5.
5. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):1-24, v.
6. Harrison & Principles of internal medicine: Fourteenth edition / [editors, Anthony S. Fauci ... [and others]]. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, [1998] ©1998; 1998.
7. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1471-4.
8. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer-what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17(9):1347-59.
9. Choi HY, Chang JE. Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. *Int J Mol Sci* 2023; 24(17):13618.
10. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Otori H, Takashima A, Yokota M, Makiyama A, Akazawa N, Ojima H, Yuasa Y, Miwa K, Yasui H, Oki E, Sato T, Naitoh T, Komatsu Y, Kato T, Hihara M, Soeda J, Misumi T, Yamamoto K, Akagi K, Ochiai A, Uetake H, Tsuchihara K, Yoshino T. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(15):1271-82.
11. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(23):2392-2401.
12. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72(1):7-33.
13. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Lu WP, Kessler J, Kim JY, Fong Y. Cytorreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg* 2018; 55(9):330-79.
14. American Cancer Society. About colorectal cancer. American Cancer Society. 2022. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/about.html>. Accessed 2024 Feb 17
15. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(1):1-4.
16. Hong TS, Clark JW, Haigis KM. Cancers of the colon and rectum: identical or fraternal twins? *Cancer Discov* 2012; 2(2):117-21.
17. Zhong M, Wu B. [Recent Advances on the Differences between Left- and Right-sided Colorectal Cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2021; 43(6):980-5.
18. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, Ciombor KK, Cremolini C, Davis A, Deming DA, Fakih MG, Gholami S, Hong TS, Jaiyesimi I, Klute K, Lieu C, Sanoff H, Strickler JH, White S, Willis JA, Eng C. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2023; 41(3):678-700.
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4):337-45.

20. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah MA, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra D, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LB. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1803-10.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-42.
22. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Ajani JA, Tabernero J, Cassidy J, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. 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.
23. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, Siegel RL, Anderson RN, Kohler BA, Benard VB, Negoita S, Wiggins C, Cance WG, Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer* 2022; 128(24):4251-84.
24. Gefen R, Emile SH, Horesh N, Garoufalia Z, Wexner SD. Age-related variations in colon and rectal cancer: An analysis of the national cancer database. *Surgery* 2023; 174(6):1315-22.
25. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, Martini M, Bardelli A, Siena S, Tabernero J, Van Cutsem E, Piessevaux H, Tejpar S. 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(8):753-62.
26. Tharin Z, Blanc J, Alaoui IC, Bertaut A, Ghiringhelli F. Influence of first line chemotherapy strategy depending on primary tumor location in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12(4):1509-17.
27. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):229-37.
28. Neugut AI, Lin A, Raab GT, Hillyer GC, Keller D, O'Neil DS, Accordino MK, Kiran RP, Wright JD, Hershman DL. FOLFOX and FOLFIRI use in stage IV colon cancer: analysis of SEER-Medicare data. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18(2):133-40.
29. Weiser MR. *AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer*. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(6):1454-5.
30. Grassadonia A, Di Marino P, Ficorella C, Cortellini A, Cannita K, Parisi A, Venditti O, Mariani S, Benedetto M, Delli Pizzi A, Battelli N. Impact of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colon cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-EGFR or anti-VEGF monoclonal antibodies: a retrospective multicenter study. *J Cancer* 2019; 10(24):5926-34.