

REKÜRREN KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA PRİMER TÜMÖR LOKALİZASYONU VE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ

The relationship Between Primary Tumor Localization and Survival in Patients with Recurrent Colorectal Cancer.

Fatih KARATAŞ¹ (0000-0003-4022-7923), Süleyman ŞAHİN² (0000-0001-9769-2565)

ÖZET

Amaç: Yakın zamanda metastatik kolon kanseri üzerinde yapılan çalışmaların geriye dönük verilerine dayanarak, primer tümör lokalizasyonunun sağ kalımı ve kemoterapi (KT) yanıtını etkileyen bir faktör olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların çoğunda metastatik halde tanı alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızda tanı anında erken evrede olan, cerrahi ve veya adjuvan tedaviler sonrası nükseden hastalarda primer tümörün lokalizasyonunun önemi olup olmadığı incelenmiştir.

Hastalar ve Metod: Tıbbi Onkoloji kliniğince 2013 ile 2017 yılları arasında kolorektal kanser tanısıyla takip edilmiş, tanı anında Evre II ve Evre III olup sonrasında metastaz gelişen 79 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar primer tümörün lokalizasyonuna göre, sağ ve sol olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri sağkalım süreleri primer tümör lokalizasyonuna göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 79 hastanın ortalama yaşları sağ ve sol grupta sırasıyla 60 ve 59 yıl olarak benzerken (P = 0.965), demografik verilere bakıldığında iki grup arasında sağ kolonda Tip2 diabetes mellitus (Tip2DM) görülme oranının yüksekliği (sırasıyla %34.5 ve %4.4, P = 0.002) haricinde anlamlı fark saptanmadı. Neoadjuvan KT sol gurupta ve nodal tutulum varlığı ise sağ tarafta yüksek saptansa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine her iki grup arasında adjuvan KT almış olma, adjuvan KT ve palyatif KT rejimleri arasında fark saptanmadı. Sağkalım analizinde, sağ ve sol guruplar arasında progresyonsuz sağkalım (PS) ve toplam sağkalım (TS) oranları benzerdi [PS sırasıyla 11.9 (6-17.9) ay'a karşı 16.7 (13.1-20.4) ay, P = 0.976 ve TS sırasıyla 36.1 (14.6-57) ay'a karşı 40.8 (35.3-46) ay, P = 0.636].

Sonuç: Çalışmamızda tanı anında metastatik olmayan bu hasta gurubunda, primer tümör lokalizasyonunun sağ kalım üzerine etkili bir faktör olmadığı saptandı. Bu durum, cerrahi, neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin etkinliklerinin, primer tümör lokalizasyonunun önemini gölgelediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Rekürren; Kolon kanseri; Primer; Tümör lokalizasyonu; Sağkalım*

ABSTRA

Objective: Based on retrospective data from previous studies on metastatic colon cancer, it has recently been found that primary tumor localization is a factor affecting survival and response to chemotherapy (CT). Most of these studies included de-novo metastatic patients. In this study, investigation indicated that whether primary tumor localization was helpful in patients relapsed after surgical and/or adjuvant treatment rather than metastatic at the time of diagnosis.

Patients and Methods: A total of 79 patients with stage II and stage III metastatic colorectal cancer disease whom diagnosed in the Department of Medical Oncology, between 2013 and 2017, were included in the study. Patients were divided into two groups according to localization of the primary tumor as right and left. Demographic data of the patients were compared with survival time according to primary tumor localization.

Findings: The mean ages of 79 patients were similar in the right and left groups (59 vs 60 years, P = 0.965). According to demographic features, there were no significant differences was found between the two groups except for the high incidence of Type2 diabetes mellitus (T2DM) in right-sided (34.5% and 4.4%, P = 0.002, respectively). Neoadjuvant CT in the left group and nodal involvement in the right side were higher, however not statistically significant. Again, there was no difference between the two groups in terms of receiving adjuvant CT, regimens of adjuvant CT and palliative CT. Survival analysis showed that the PS and TS ratios were similar between the right and left groups [PS was 11.9 (6-17.9) months versus 16.7 (13.1-20.4) months, P = 0.976 and TS, respectively, 36.1 (14.6-57) months 40.8 (35.3-46) months, P = 0.636].

Conclusion: According to results of our study, it was determined that primary tumor localization was not an important factor on survival in patients with early colorectal cancer. This suggests that the efficacy of surgery, neoadjuvant, and adjuvant treatments may be more important than primary tumor localization.

Key words: *Recurrence; Colorectal cancer; Primary; Tumor localization; Survival.*

¹Karabük University Faculty of Medicine, Department of Department of Medical Oncology, Karabük, Turkey

²Van Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Van, Turkey

Fatih KARATAŞ, Dr.
Süleyman ŞAHİN, Dr.

İletişim:

Dr. Fatih KARATAŞ,
Karabük University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, 78100, Şirinevler, Karabük, TURKEY
Tel: 00905057505270
e-mail:
drfatihkaratas@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.09.2018
Kabul tarihi/Accepted: 22.10.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.456995

Bozok Tıp Derg 2019;9(2):11-5
Bozok Med J 2019;9(2):11-5

Giriş

Kolorektal Kanserler (KRK), dünyada kadın ve erkeklerde en sık görülen kanser türüdür (1). KRK'lere bağlı mortalite, hastalığın metastaz yapması ve metastazların yükü ile doğrudan ilişkilidir (2). Geçmişten günümüze kadarki süreç incelendiğinde, metastatik KRK (mKRK)'nin mortalitesi iki dekat öncesinde ortalama bir yılın altında seyrediyordu (3, 4). Yeni keşfedilen kemoterapi (KT) ajanları ve özellikle de anti-vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) ve anti-epidermal growth faktör reseptöre (anti EGFR) karşı antikörlerin (cetuximab ve panitumumab) KT'ye eklenmesi ile, mortalitede anlamlı derecede azalma, 2 yıllık progresyonsuz sağkalımda (PS) ve Toplam Sağkalımda (TS) belirgin iyileşme gözlenmeye başlanmıştır (5-12). Günümüzde mKRK'li hastalarda sağkalımı etkileyen birçok faktör aydınlatılmıştır. Bunlardan en önemlisi şüphesiz senkron ya da metakron metastazların cerrahi olarak rezeksiyonudur (13). Ayrıca, hastaların yaşı, komorbiditeleri, KT'leri gerektiği gibi alabilmeleri, RAS ve BRAF mutasyonları ve çok yakın zamanda da primer tümörün lokalizasyonunun (sağ-sol kolon şeklinde) hastaların sağkalımı üzerinde etkili olduğu görülmüştür (14). Birçok büyük faz III klinik çalışmaların dataları retrospektif olarak yeniden incelendiğinde, de-novo mKRK hastalarında primer tümörün sağ tarafta bulunmasının TS üzerinde bağımsız bir negatif prediktör olduğu görülmüştür (15). Ayrıca, sağ ve sol kolon tümörlerinde, özellikle RAS-wild grupta (BRAF statüleri bilinmiyor), anti-EGFR tedavilerin sol kolonda, anti-VEGF tedavilerin ise sağ kolon tümörlerinde daha etkin ve sağkalım üzerinde de daha olumlu sonuçlar verdiği bulunmuştur. Tüm bu bulgulara bakıldığında, aslında KRK'ler hakkında yeterince bilgimizin olmasa da sağ ve sol KRK'lerinin etyolojik temelinde, histolojik ve metabolik yapısında bir takım farklılıklar olduğu indirekt olarak fark edilmiştir (16). Bu çalışmada, de-novo mKRK'li hastalar üzerinde gösterilen bu primer tümör yerleşiminin sağkalım üzerindeki etkisinin, tanı anında evre II ve III olan mKRK'li hastalar üzerinde de önemli olup olmadığının incelenmesi amaçlandı.

HASTALAR VE METOD

Ocak 2013 ile Aralık 2017 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 253 mKRK tanılı hastanın dosyaları retropektif olarak tarandı ve içlerinden tanı anında

non metastatik evrede (Evre II ve III) olan 79 mKRK'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar primer tümör yerleşimine göre iki guruba ayrıldı. Sağ kolon; çekum, çıkan kolon ve hepatik fleksura, sol kolon ise; splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak benzer çalışmalara uygun şekilde tanımlandı. RS küratif cerrahiden rekürrens gelişene kadarki süre, TS ise tanı anından ölüme kadar ya da son izlem tarihine kadarki süre olarak belirlendi. Sağkalım analizi, demografik veriler primer tümör lokalizasyonuna göre karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanıldı. İstatik analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı, P değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meiyer metodu ile değerlendirildi.

BULGULAR

Toplam 79 hastanın, 46'sı erkek ve 33 tanesi de kadındı ve ortalama yaş 60 yıl olarak saptandı. Tanı anında tüm hastalar non metastatik, operable evredeydiler. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Demografik veriler incelendiğinde, sağ taraf grubunda sol tarafa oranla, anlamlı derecede yüksek oranda tip 2 Diyabetes mellitus varlığı saptandı (%34.5 ve %4.4, P = 0.002). Hastaların primer tümör ve post operatif patolojileri, aldıkları neoadjuvan, adjuvan ve palyatif KT'leri arasında fark saptanmadı (Tablo 2).

Sağkalım analizinde, primer tümörün lokalizasyonunun sağ ya da sol tarafta olmasının PS ve TS üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadı [PS sırasıyla 11.9 (6-17.9) ay'a karşı 16.7 (13.1-20.4) ay, P = 0.976 ve TS sırasıyla 36.1 (14.6-57) ay'a karşı 40.8 (35.3-46) ay, P = 0.636] (Tablo 3, Grafik 1 ve Grafik 2).

Tablo 1: Hastaların sağ ve sol kolon durumuna göre demografik özellikleri arasındaki ilişki.

	Sağ (N=23)	Sol (N=56)	P
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	12 (52.2)	21 (37.5)	0.230
Erkek	11 (47.8)	35 (62.5)	
Yaş			
<65	15 (65.2)	35 (62.5)	0.820
≥65	8 (34.8)	21 (37.5)	
Tanıda ECOG-PS			
0	14 (60.9)	36 (64.3)	0.75
I-II	9 (39.1)	20 (33.9)	
HT			
Var	14 (60.9)	46 (82.1)	0.079
Yok	9 (39.1)	10 (17.9)	
DM			
Yok	15 (65.2)	53 (94.6)	0.002
Var	8 (34.8)	3 (5.4)	
ASKH			
Yok	22 (95.7)	56 (100)	0.291
Var	1 (4.3)	0 (0)	
Alkol			
Yok	21(91.3)	52 (92.9)	0.813
Var	2 (8.7)	4 (7.1)	
Sigara			
Yok	14 (60.9)	28 (50.0)	0.379
Var	9 (39.1)	28 (50.0)	
Aile öyküsü			
Yok	17 (73.9)	40 (71.4)	0.823
Var	6 (26.1)	16 (28.6)	

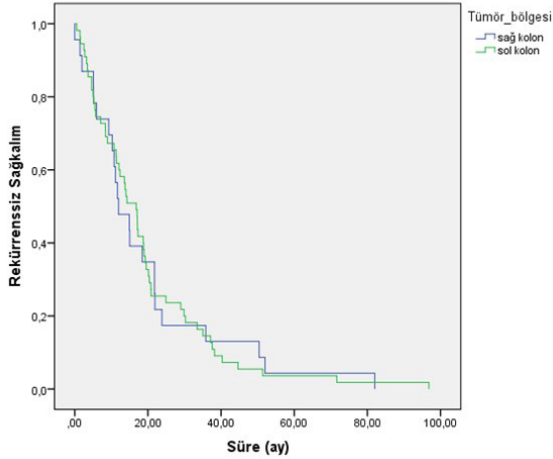
Tablo 3: Rekürrensiz Sağkalım ve Toplam Sağkalım.

	Sağ (N=23)	Sol (N=56)	P
Median RS n, (aralık)	11.9 (6-17.9)	16.7 (13.1-20.4)	0.976
Median TS n, (aralık)	36.1 (14.6-57)	40.8 (35.3-46)	0.636

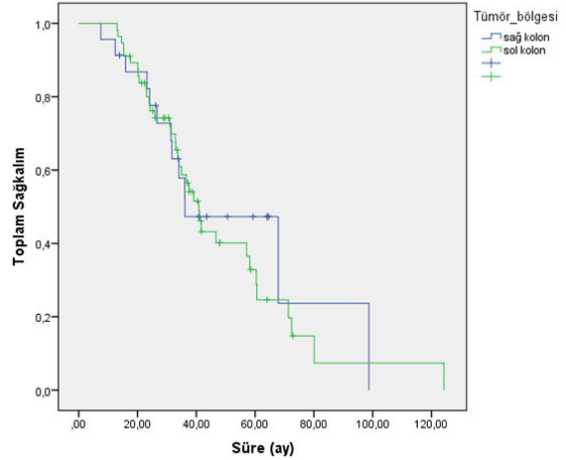
Tablo 2: Tümöre ait histopatolojik özellikler ve tedaviler.

	Sağ (N=23)	Sol (N=56)	P
T evresi			
I-II	1 (4.3)	8	0.207
III-IV	22 (95.7)	48	
Nod			
Negatif	6 (26.1)	26 (49.1)	0.062
Pozitif	17 (73.9)	27 (50.9)	
Grade			
I	4 (17.4)	9 (18.0)	0.182
II	11 (47.8)	33 (66.0)	
III	8 (34.8)	8 (16.0)	
Lenfovasküler İnvazyon			
Var	12 (52.0)	25 (44.6)	0.722
Yok	10 (43.5)	25 (44.6)	
Bilinmiyor	1 (4.5)	6 (10.8)	
Metastazektomi			
Var	2 (8.6)	2 (3.5)	0.634
Yok	21 (91.4)	54 (96.5)	
Perinöral İnvazyon			
Var	7 (30.4)	20 (35.7)	0.358
Yok	15 (65.2)	26 (46.4)	
Bilinmiyor	1 (4.4)	10 (17.9)	
Evre			
II	5 (21.7)	21 (37.5)	0.176
III	18 (78.3)	35 (62.5)	
RAS durumu			
Mutant	10 (43.5)	22 (39.2)	0.978
Wild	13 (56.5)	29 (51.7)	
Bilinmiyor	0 (0)	5 (9.1)	
Adjuvan Kemoterapi			
Yok	4 (17.4)	16 (28.6)	0.262
Var	19 (82.6)	38 (67.8)	
Bilinmiyor	0 (0)	2 (3.6)	
Adjuvan Kemoterapi Rejimi			
FUFA/Kapesitabin	1(4.4)	14 (25.0)	0.011
FOLFOX/XELOX	18 (78.3)	24	
Neoadjuvan Kemoterapi			
Var	1 (4.4)	14 (25.0)	0.033
Yok	22 (95.6)	42 (75.0)	
Palyatif Kemoterapi			
[FOLFOX/FOLFİRİ/XELOX] + Cetux/pani	6 (26.0)	12 (21.4)	0.89
[FOLFOX/FOLFİRİ/XELOX] + Beva	13 (56.6)	33 (59.0)	
FOLFOX/FOLFİRİ/XELOX	4 (17.4)	11 (19.6)	

Grafik 1: Primer tümör lokalizasyonuna göre rekürrensiz sağkalım.



Grafik 2: Sağ ve sol kolon bölgelerine göre toplam sağkalım.



TARTIŞMA VE SONUÇ

Tarihsel sürece baktığımızda, bundan on yıl öncesine kadar ortalama bir yıllık sağkalım sonuçları elde edilebilen metastatik kolorektal kanserli hastalarda, günümüzde hedefe yönelik tedavilerin yaygın kullanımı ile artık üç yıllık sağkalımdan verileri elde edilebilmeye başlanmıştır (17, 18). Fakat çalışmalar detaylı incelendiğinde bu durumun tüm hastalar için geçerli olmadığını, özellikle RAS (K-RAS ve N-RAS) wild ve BRAF mutasyonu olmayan hastaların sağkalımının daha iyi olduğunu, BRAF mutasyonunun ise sağkalımı anlamlı derecede olumsuz yönde etkilediğini ve bu hastaların çoğunluğunun bir yıllık sağkalımı elde edemediği, bu nedenle bu alt guruba daha yoğun KT rejimleri verilmesinin gerekli olduğu gösterilmiştir (19). mKRK'li hastalarda var olabilecek bilinen tüm olumlu faktörlere rağmen hastaların bir kısmında sağ kalımın daha düşük olduğu göze çarptığı için, primer tümör lokalizasyonunun metastatik kolorektal kanserlerde sağkalıma etkisi olup olmayacağı incelenmiştir. Bu düşünceye iten en önemli sebeplerden biri de BRAF mutasyonun sol kolona göre sağda daha fazla görülmesiydi. Sonuçta primer tümörün sağ tarafta olmasının metastatik kolorektal kanserli hastalarda, diğer olası tüm olumsuz prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağkalımı azaltan bir etmen olduğu ortaya konuldu. Fakat, bu büyük çalışmalardan farklı olarak, primer tümörün palyatif cerrahisinin sağkalım

üzerine etkili bir faktör olduğu, ve bu çalışmada sağ ve sol kolon kanserli hastaların prognostik özellikleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (20). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, metastatik kolon kanseri üzerinde yapılmış tüm lokalizasyona dayalı çalışma verileri havuzlanmıştır. Bu meta-analize göre, sağ taraf metastatik kolorektal kanserli hastalar sol tarafa göre anlamlı derecede kısa saptanmıştır (TS [HRsağ=2.03 (95% CI: 1.69-2.42) ve 1.38sol (1.17-1.63), sırasıyla], PS [HR=1.59sağ (1.34-1.88) ve 1.25sol (1.06-1.47)]). Yine bu analizde sağ kolon kanserlerinin kemoterapiye yanıt oranlarının da sola oranla daha kötü olduğu görüldü [TY (toplam yanıt oranı)=0.38sağ (0.28-0.50) ve 0.56sol (0.43-0.73)] (15). Bizim çalışmamızda, sağ ve sol primer tümör grupları arasında sağkalım ve yanıt oranları arasında fark izlenmedi. Bunun nedeni, geniş vaka serili çalışmaların çoğundaki hastaların de-novo metastatik hasta grubundan oluşması olabilir. Çünkü çalışmamızdaki hastalarımızın hepsinin primer tümörü güvenli cerrahi marjin ile opere edilmiş, önemli bir kısmı da adjuvan kemoterapi almış ve az bir grupta neoadjuvan tedaviler almış hasta grubundan oluşmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarına göre, iyi adjuvan tedavi ile korunmuş ya da primer tümör cerrahisi yapılmış olmak da belki de sağ ve sol kolon yerleşiminin sağkalım üzerindeki olumsuz özelliklerini etkiliyor olabilir. Nitekim Kodaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da primer tümörün cerrahi

olarak rezeksiyonunun mKRK'de sağkalımı iyileştiren bir faktör olduğu ortaya konulmuştur (21). Eisenberger ve arkadaşlarının yaptıkları bir derlemede de mKRK'li hastalarda primer tümörün palyatif cerrahisinin sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu vurgulanmıştır (22). Çalışmamızın olumsuz yönleri, retrospektif olması, hasta sayısının azlığı ve sağ ile sol gruplar arasında RAS ve BRAF durumuna göre alt grup analizi yapılamaması ve hastaların tamamının metastaz anında NRAS düzeylerinin ve BRAF düzeylerinin bilinmemesidir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki retrospektif verilere göre, rekürren kolorektal kanserli hastalarda, primer tümör lokalizasyonun prognostik bir etkisi saptanamamıştır. Hastaların tümörlerinin cerrahi olarak rezeksiyonu, neoadjuvan ve adjuvan tedavilerinin, primer tümör lokalizasyonun sağkalımını etkileyici etkisinin bile önüne geçebilen olumlu faktörler olduğu düşünülmüştür. Bu konuyu daha net aydınlatılabilmek için, prospektif tasarlanmış ve daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(3): 177-93.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2016; 0: 1–9.
3. Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, Schmiegel W, Raab R, Höffken K, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1998; 16(5): 1788-94.
4. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer Sr PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004; 22(7): 1201-8.
5. Lievre A, Bachet J-B, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile J-F, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(8): 3992-5.
6. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2013; 369(11): 1023-34.
7. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-line treatment of metastatic colorectal cancer: interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16(11): 52. doi: 10.1007/s11864-015-0369-x.
8. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(8): 1179-90.
9. Goey K, Elias S, van Tinteren H, Laclé M, Willems S, Offerhaus G, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(9): 2128-34.
10. Hacıoğlu BM, Kodaz H, Erdoğan B, Cinkaya A, Tastekin E, Hacıbekiroğlu I, et al. K-RAS and N-RAS mutations in testicular germ cell tumors. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017; 17(2): 159-63.
11. AYTEKİN A, ŞAHİN S, HACIOĞLU MB, KARATAŞ F, ALTINBAŞ M. Nüks Larinks Kanseri Nedeniyle Fistül Cerrahisi Yapılan Hastada Yara İyileşmesinde Bozulma ve Setuksimab'ın Rolü: Olgu Sunumu. *Ortadoğu Med.* 2014; 6(4): 201-3
12. Karatas F, Sahin S, Imamoglu GI, Altinbas M. Panitumumab as a possible cause of hematospermia: what is the mechanism? *Future Oncol.* 2015; 11(24): 3229-31.
13. Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013; 257(6): 1059-64.
14. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22(04): 191-7.
15. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, 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(8): 1713-29.
16. Chang GJ, Gonen M. Prognostic and Predictive Ability of Tumor Sidedness: Another Vexing Difference Between Localized and Advanced Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2017.
17. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(1): 10-30.
18. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4): 271-89.
19. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014; 50(1): 57-63.
20. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Results from a large population-based cohort study. *Cancer.* 2014; 120(5): 683-91.
21. Kodaz H, Erdoğan B, Hacıbekiroğlu I, Turkmén E, Gurkan H, Albayrak D, et al. Impact of bevacizumab on survival outcomes in primary tumor resected metastatic colorectal cancer. *Med Oncol.* 2015; 32(1): 441.
22. Eisenberger A, Whelan RL, Neugut AI. Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23(6): 559.