



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSERDE SERUM VASKÜLER ENDOTELYAL
BÜYÜME FAKTÖR (VEGF) DÜZEYLERİNİN BİLİNERN PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Remzi BEŞTAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ.DR. ABDURRAHMAN IŞIKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

2007

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım rektörümüz Sayın Prof Dr. Fikri CANORUÇ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU başta olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmada ve asistanlık eğitimimde büyük emeği geçen tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN' a teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim. Ayrıca tezimin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi aşamasında bilgilerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Alparslan TUZCU'ya, tezime ait kan örneklerinin çalışılmasında bilgi ve yardımları için Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Sabri BATUN'a Merkez laboratuvarı biyokimya teknisyeni İkbâl DİCLE'ye teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çalışanlarına teşekkür ederim.

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda hissettiğim, çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.

Sevgili eşim Aslı ve oğlum Çağın Arin'e

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	iii
Şekiller.....	iv
Tablolar.....	v
Özet.....	vi
Summary	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Histoloji	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Risk Faktörleri ve Etyoloji.....	5
2.5. Kolorektal Kanserler Nasıl Gelişir?.....	11
2.6. Kolorektal Karsinomlarda Klinik Bulgular.....	12
2.7. Kolorektal Karsinomlarda Laboratuvar Tetkikleri.....	13
2.8. Kolorektal Karsinomlarda Tarama ve Tanıda Kullanılan Yöntemler....	13
2.9. Kolorektal Karsinomlarda Patoloji.....	19
2.10. Kolorektal Karsinomlarda Evrelendirme	21
2.11. Kolorektal Karsinomların Yayılma Yolları.....	24
2.12. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler.....	24
2.13. Kolorektal Karsinomlarda Tedavi.....	36
2.14. Kolorektal Bölge Kanserlerinde Uzun Dönem Takip	37
3. Materyal ve Metod.....	39
4. Bulgular.....	41
5. Tartışma.....	46
6. Sonuç ve Öneriler.....	53
7.Kaynaklar	54

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AKD: Amerikan Kanser Derneği
AGA: The American Gastroenterological Association
AJCC: American Joint Cornmittee on Cancer
APC: Adenomatöz Polipozis Coli
ASCO: American Society of Clinical Oncology
CEA: Carsino Embiryonik Antijen
BT: Bilgisayarlı Tomografi
COX-2: Ciklooksijenaz -2
CRC: Colorectal Cancer
CRP: C- Peaktif Protein
ÇKBİ: Çift kontrastlı Baryum İncelemesi
DAF: Decay accelerating factor
DCC: Deleted in colorectal cancer
EGFR: Epidermal Growth Faktörü Reseptörü
ESMO: European Society for Medical Oncology
FAP: Familyal adenomatöz poliposiz
GGK: Gaitada Gizli Kan
İBH: İnflamatuar Barsak Hastalığı
LOH: Loss of Heterozigosity
MTG: Mismatch tamir genleri
NSAİİ: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç.
PET: Positron Emission Tomografisi
PGF: Plasental Büyüme Faktörü
PGE- 2: Prostoglandin E-2
PKC beta 2: Pratein Kinaz C beta 2
TPA: Tissue Polipeptit Antijen
TPS: Tissue Polipeptit Spesifik antijen
TRUS: Transrektal Ultrasonografi
TS: Timidilat Sentaz
UICC: Union Internationale Contre le Cancer
VEGF: Vasküler Endotelial Growht Faktör

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Kolon ve rektum anatomisi.....	3
Şekil 2. Kolon histolojisi	4
Şekil 3.Kolorektal karsinogenezis modeli.....	12
Şekil 4. VEGF ve VEGFR sistemi.....	34
Şekil 5. Kolorektal kanserlerde VEGF’ ün değişimi.....	35
Şekil 6. VEGF ile CEA arasındaki korelasyon	45
Şekil 7. VEGF ile tümörün evresi arasındaki korelasyon.....	45

TABLolar

Sayfa

Tablo 1.Amerikan kanser derneğinin kolorektal adenom ve kanser tarama klavuzu (Standart riskteki asemptomatik populasyon için).....	17
Tablo 2.AKD'nin normal populasayon göre artmış riskli olarak kabul edilen bireyler ile yüksek riskli bireyler için önerdiği alta yatan patolojiye göre tarama tipi ve taramaya başlama yaşı.....	18
Tablo 3. AJCC tarafından önerilen kolon kanserlerinin diferansiyasyon derecesi.....	20
Tablo 4.Kolorektal karsinomlarda Dukes evrelemesi.....	22
Tablo 5.Aster-Coller ve Turnbull Modifikasyonu.....	22
Tablo 6.TNM sınıflaması.....	23
Tablo 7. TNM, Dukes ve Aster-Coller evreleme sisteminde evre gruplaması.....	23
Tablo 8. Patolojik evrelemeye göre en düşük ve en yüksek 5 yıllık sağkalım oranları...	27
Tablo 9. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar verilerinin dağılımı.....	42
Tablo 10. Kadın ve erkek yaş ortalamaları.....	43
Tablo 11. Hastaların tümörün lokalizasyona göre dağılımı	43
Tablo 12. Hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı.....	43
Tablo 13.Hastaların evrelerine göre dağılımı.....	43
Tablo 14. Hastaların metastaz durumuna göre dağılımı.....	44
Tablo 15. VEGF düzeylerinin 40 yaş altı ve üstüne göre değişimi.....	44
Tablo 16. VEGF düzeylerinin cinsiyete göre değişimi.....	44
Tablo 17. VEGF düzeylerinin lokalizasyona göre değişimi.....	44
Tablo 18. VEGF düzeylerinin Evre I–II ve Evre III–IV göre değişimi.....	44

7. ÖZET

GİRİŞ: Kolorektal kanserler (KRK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser tiplerinden biri olup görülme sıklığı giderek artış göstermektedir. KRK'li bir hastada uygun tedaviyi planlamak için hastalığın prognozu hakkında bilgiye gereksinim duyulur. Anjiyogenesiz KRK'in ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Preklinik ve klinik çalışmalardaki kanıtlar VEGF'ün insan KRK'inde temel anjiyogenik faktör olduğunu ve metastazların oluşumu ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaptığımız çalışmanın amacı KRK'li hastalarda VEGF seviyelerini ve bunun hastalığın diğer klinikopatolojik özellikleri ile olan ilişkisini analiz etmektir

YÖNTEM: Çalışmaya preoperatif ve /veya postoperatif kemoterapi ve/veya radyoterapi almamış 71 hasta alındı. Hastaların serum VEGF seviyeleri evre, yaş, cinsiyet, lokalizasyon, metastaz ve CEA ya göre analiz edildi.

BULGULAR: Evre III–IV deki hastaların VEGF değerleri Evre I–II deki hastaların değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde ($p<0,003$) yüksek bulundu. Kolon lokalizasyonuna sahip hastaların VEGF seviyeleri ile rektum kanserli hastaların seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.266$). VEGF'ün salınımı CEA düzeyleri ($p<0,01$) ve klinik evre ile korele bulundu ($p<0,01$). VEGF salınımı ile hastanın yaşı ($p=0.955$) ve cinsiyeti ($p = 0,740$) arasında korelasyon bulunmadı.

SONUÇ: VEGF salınımının hastalığın evresi ve metastaz ile anlamlı bir şekilde korele olduğu bulunurken bu ilişki hastanın yaşı, cinsiyeti ve tümörün lokalizasyonunda gösterilemedi. VEGF düzeyi KRK'in progresyonunda ve metastazında önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle VEGF, KRK'de bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir ve noninvazif bir ölçüm olarak hastalığın klinik durumu hakkında bize bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: Anjiyogenezis, VEGF, Kolorektal kanser

7.SUMMARY

BACKGROUND: Colorectal cancer is one of the most common forms of cancer in developed nations, and the incidence of this disease is continuing to increase. A clinician encountering patients with colorectal cancer needs to know the prognostic factor expected outcome to plan appropriate therapy. There are numerous variables being related to survival. Angiogenesis plays an important role in colorectal cancer progression. Evidence from preclinical and clinical studies indicates that vascular endothelial growth factor (VEGF) is the predominant angiogenic factor in human colorectal cancer and is associated with formation of metastases and poor prognosis. The aim of the presented study is to analyze serum VEGF levels and its correlation with the other clinicopathological characteristics of patients with colorectal carcinoma.

METHODS: 71 patient with colorectal adenocarcinoma were evaluated by estimation of VEGF and correlation with clinicopathological features. None of the patients received pre-and/or post-operative chemo- and/or radiotherapy. The results of serum VEGF were analysed with respect to stage, gender, age, CEA, metastases and topographical tumour localization.

RESULTS: Patients with stage 3–4 disease had significantly ($P<0.003$) higher values of VEGF than patients with stage 1–2, who had comparable values. Patients with the primary tumour localized in the colon had no significantly ($P=0.266$.) higher levels of serum VEGF than patients with the primary tumour localized in the rectum. The VEGF expression significantly correlated with serum CEA level ($p<0.01$) and clinical stages of CRC ($p<0.01$). The VEGF expression was not correlated with patient ages ($p=0.955$) and gender ($p=0.740$).

CONCLUSION: The VEGF expression was found significantly correlated with advanced stage, and metastases but not age, gender, and tumour localization. VEGF may play an important role in the invasion and metastasis of CRC. Therefore, VEGF could be applied as prognostic markers in CRC and measurement of VEGF in the serum may be a useful noninvasive clinical marker for evaluating the disease status.

Keywords: Angiogenesis, VEGF, Colorectal cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserlerden biri olup hastalığın insidansı sürekli artmaktadır (1). Erkek ve kadınlarda en sık tanı konulan 3. kanserdir. Beş yıllık sağkalım hafif artmasına rağmen hala kötü olup % 40 civarındadır. Genetik yatkınlık gibi çevresel faktörler de kolorektal kanserin gelişiminde önemli rol oynar (2,3). Kalın barsak kanserlerinin çoğu adenomlardan gelişir ve adenomatöz poliplerin %5,5'i 10 yıl içinde maligniteye dönüşür. Kolorektal kanserlerin çoğunluğu rektumdan gelişir, bunu sigmoid kolon izler kolonun diğer bölgelerinde ise birbirine yakın sıklıkta görülür. Histolojik olarak bu tümör hemen hemen tamamen adenokarsinomdur (1).

Kolorektal kanserle karşılaşan bir doktorun uygun tedaviyi planlaması için hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olması gerekir. Geçen 60 yıl içinde yaşam beklentisi ile ilgili birçok değişken öne sürüldü; bunlar arasında barsak duvar tutulumunun olması, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz önemli prognostik faktörler olarak dile getirildi ve bunlar birçok evreleme sisteminin temelini de oluşturdu. Kolorektal kanserlerin evresi ile prognozu arasında sıkı bir ilişki olduğu birçok yayında doğrulanmasına rağmen (4,5), prognoz sadece hastalığın anatomik yaygınlığına bağlı değildir, hasta ve tümörle ilgili faktörler de prognozda oldukça önemlidir (6,7). Bunlar içinde yaş, cinsiyet, histolojik grade, histolojik alt tipleri, serum CEA seviyeleri, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, vasküler invazyon, cerrahi teknik, klinik ve kromozomal anormallikleri sayılabilir. Tümörün büyümesi için şart olan angiogenesiz; var olan damar yapılarından yeni damarların gelişimi anlamına gelmektedir. Kanser biyolojisinde anjiyogenesizin rolü ilk olarak Folkman tarafından 1971'de savunulmuş ve solid tümörlerin çaplarının neovaskülarizasyon yokluğunda 2–3 mm³'le sınırlı kalacağını dile getirmiştir. Daha sonraki araştırmacılar da hem deneysel hemde insan çalışmalarında tümör büyümesinin anjiyogenesize bağlı olduğunu kesin kanıtlarla göstermişlerdir (8,10). Son zamanlarda anjiyogenesizin yalnızca tümörün büyümesinde gerekli olmadığını aynı zamanda premalign tümörün kansere ilerlemesinde, kanser hücrelerinin dolaşıma geçmesinde, uykuda kalmış mikrometastazların açık metastazik lezyonlara dönüşmesinde de etkili olduğu anlaşılmıştır (11,13). Yani anjiyogenezis kanserin çok erken evrelerinden uzak metastaz olan son dönemlerine kadar her evrede rol alır.

Son 2 dekatta 20'den daha fazla büyüme faktörü, sitokin ve diğer bazı maddelerin proanjiyogenik aktiviteye sahip oldukları bulundu. VEGF çok güçlü anjiyogenik faktörlerden biridir. Endotelial hücreler için özel mitojenik aktiviteye sahiptir. Diğer hücre tipleri için mitojenik aktiviteden yoksundur. VEGF yalnızca endotelial hücrelerinin çoğalmasını uyarmaz, aynı zamanda vasküler permeabilite ve tümör damarlarından proteinlerin

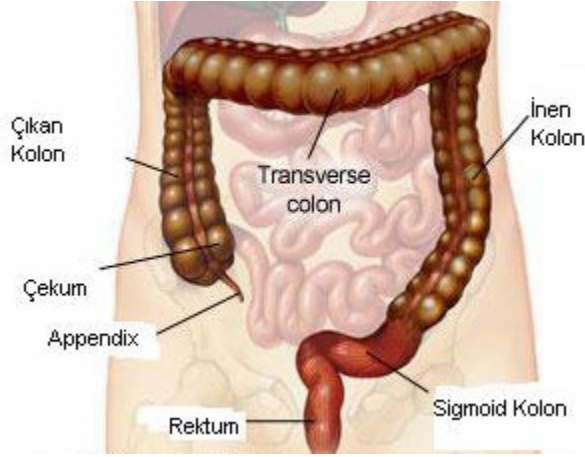
extravazasyonuna yol aarak muhtemel tümör gelişimine stromal hücre invazyonu yapacak fibrin matriks oluşumunu sağlar. Tümör anjiyogenezisinde merkezi bir rol oynayan VEGF' n tümör hücreleri tarafından salınımı hipoksi tarafından uyarılır. VEGF salınımı ayrıca onkojenlerin aktivasyonuna yol aayan Ras, tümör supressör genlerinin inaktivasyonuna yol aayan p53 geni ve transforming growth faktör beta ile nitrik oksit gibi bazı sitokinler tarafından da uyarılır. VEGF' n inhibisyonu ile tümör büyümesinin supresyonu in vivo gösterilmiştir (14).

Bu çalışmadaki amacımız; kolorektal kanserli hastalarda serum VEGF ekspresyonunu göstermek, serum VEGF' n kolorektal kanserde yaş, cinsiyet, grade, histolojik alt tip, serum CEA seviyeleri, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, vasküler invazyon, cerrahi teknik, klinik ve kromozomal anormallikleri gibi bilinen diğer prognostik faktörlerle ilişkisini ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ANATOMİ

Kalın barsaklar yaklaşık 120–200 cm olup ileoçekal valvden anüse kadar uzanır. Bu uzunluk gastrointestinal sistem uzunluğunun yaklaşık olarak beşte birini teşkil eder. Terminal ileum ileoçekal valvde posteromedial sınırdan çekuma eklenir. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşmaktadır (15).



Şekil 1.Kolon ve rektum anatomisi

2.1.1.Çekum

Uzunluğu 4–8 cm, çapı yaklaşık 7,5–8,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek küçülür. Bu çap farklılığı nedeniyle çekum tümörleri belirti vermeden büyük boyutlara ulaşır, oysa sigmoid tümörler daha küçük boyutlarda belirti verir. Çapının geniş olması nedeniyle çekum, distal obstrüksiyonun olduğu durumlarda kolon rüptürünün en sık görüldüğü bölgedir (15).

2.1.2.Çıkan Kolon

Çekumdan başlayan bu kalın barsak segmenti karaciğerin alt yüzünde hepatik fleksurayı yapar. Uzunluğu 15–20 cm olan bu bölüm retroperitoneal yerleşimlidir (15).

2.1.3.Transvers Kolon

Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanan transvers kolonun yaklaşık olarak uzunluğu 40–50 cm dir. Transvers kolon peritonize olup uzun bir mezoya sahiptir (15).

2.1.4.İnen Kolon

Splenik fleksuradan sigmoid kolona kadar olan kalın barsak kısmıdır. Bu bölüm 25–30 cm uzunluğunda olup retroperitoneal yerleşimlidir (15).

2.1.5.Sigmoid Kolon

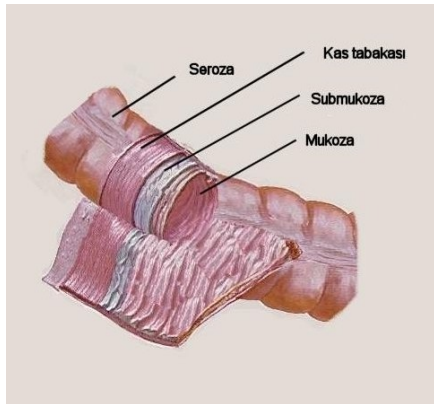
İnen kolonun bitim yeri olan krsta iliaka hizasında psoas kası kenarından başlar, üçüncü sakral vertebra seviyesinde rektumla sonlanır. Kolon çapının en dar yeri olup yaklaşık uzunluğu 40 cm kadardır. Alt ve üst kenarları sabit olan sigmoid kolonun orta kısmı oldukça hareketlidir. Bu özelliğinden dolayı sigmoid kolon volvulusun en sık görüldüğü yerdir (15).

2.1.6.Rektum

Yaklaşık uzunluğu 12–15 cm olan rektum sigmoid kolon ile başlar anal kanal ile sonlanır. Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzeyleri peritonla örtülüdür. Orta 1/3 bölümünün sadece ön yüzü periton tarafından çevrilir ve alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır (15).

2.2.HİSTOLOJİ

Dört tabakandan oluşur.



Şekil 2. Kolon histolojisi

2.2.1.Tunika mukoza

Mukoza yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Tunika mukozanın yüzey epiteli küboidal veya basit kollumnar epitelden oluşur. İntestinal bezler uzundur ve çok sayıda goblet ve emici hücre, az sayıda enteroendokrin hücre içerir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler bulunur (16,17). Lamina propria damarlar, fibroblastlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücreleri bulundurur. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler, lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri, mast hücreleri ve histiyositlerdir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3'lük bölümüne sınırlıdır (16,17). Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır mukozayı submukozadan ayırmaktadır (12,13).

2.2.2.Tunika submukoza

Meissner submukozal pleksus ve derin submukozal pleksus adındaki iki nöral pleksusu, arteriolleri, venülleri, lenfatikleri ve lamina proprianın hücresel içeriğini bulundurur (16,17).

2.2.3.Tunika muskularis

Auerbach pleksusunun arasında uzandığı içte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Dış longitudinal tabaka lifleri tenya koli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır (16,17).

2.2.4.Tunika seroza

Barsağı dıştan saran periton olarak adlandırılan tabakadır. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar. Asendan kolon, desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır (16,17).

2.3.KOLOREKTAL KANSERİN EPİDEMİYOLOJİSİ

2.3.1.İnsidans ve mortalite

Kolorektal kanser sıklığı farklı toplumlar arasında belirgin bir şekilde değişkenlik gösterir (18). İnsidans gelişmiş ülkelerde Kuzey Amerika, Avusturalya ve Yeni Zelanda'da en sıktır. Avrupada orta derecede Asya, Güney Amerika ve Sahra altı Afrikada düşüktür. Ayrıca ülke içindeki bölgelere göre de değişir (19).

Kolon ve rektum kanseri insidansı birbiriyle paralel seyretmekle beraber coğrafik varyasyon kolon kanserinde rektum kanserinden daha fazladır. Kolon ve rektum kanserindeki en büyük oran 2/1 ile Kuzey Amerika'da görülmektedir. Bununla beraber birin altındaki oranlar düşük riskli bölgelerde Asya ve Afrika populasyanunda sıktır (19).

Global olarak her yıl yaklaşık 800,000 yeni kolorektal kanser vakasının oluştuğuna inanılmaktadır. Bu sayı bütün kanser vakalarının yaklaşık olarak % 10'nunu oluşturmaktadır, kolorektal kanser nedeniyle ölenlerin sayısının yıllık 450,000 olduğuna inanılmaktadır (20). 2006 yılında ABD'de tahmini olarak 148,000 yeni kolorektal kanser tanısı konulmuş ve 58,000'inde bununla ilişkili ölüm gerçekleşmiştir (21). Yani kolorektal kanserler ABD'de kanserden ölenlerin yaklaşık olarak % 11'ini oluşturmaktadır (20). ABD'de kolorektal kanser insidansı erkek ve kadınlarda benzerdir buna karşın dünya genelinde hafif bir erkek dominansı mevcuttur. Global olarak kolorektal kanser erkeklerde en sık görülen 4. kanser olup kadınlarda da üçüncü en sık görülen kanserdir. Mortalite oranıda hastalığın insidansı ile paraleldir. Kolorektal kanserde 5 yıllık yaşam süresi erken evrede tanı konulduğunda %90 olmakla beraber, ancak hastaların % 40'ında tümör lokalize iken tanı konulabilmektedir (19).

Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm kanserler içinde kolorektal kanserler 4. sırayı almaktadır (22).

2.4. KOLOREKTAL KANSERİN RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİSİ

Kolorektal kanserlerin kesin nedeni bilinmemekle beraber başta çevresel faktörler olmak üzere çok sayıda faktörün etyoloji ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Risk faktörlerinin

tanınması tarama stratejilerini etkilemektedir. Bununla beraber vakaların % 75'inde predispozan faktör bilinmemektedir (23).

2.4.1.Yaş ve cinsiyet

Yaş kolorektal kanserlerin insidansını diğer bütün demografik faktörlerden daha fazla etkilemektedir. Sporadik Kolorektal kanserlerin insidansı dramatik bir şekilde 45–50 yaşın üzerindeki bütün gruplarda artar (20). Vakaların % 95'ten fazlası 50 yaşın üzerinde bulunmaktadır (23). Hemen hemen bütün ülkelerde yaşa göre standartize edilmiş kolorektal kanser oranları kadınlarda erkeklerden daha düşük bulunmuştur (20).

2.4.2 Çevresel faktörler

Kolorektal kanser insidansındaki coğrafik farklılıklar çevresel faktörlerin önemini göstermektedir. Kolorektal kanserlerin en sık görüldüğü yerler ile en az görüldüğü yerler arasında 30–40 katlık fark bulunmaktadır. Örneğin Alaska yerlilerinde görülme sıklığı 70/100,000 iken Gambia ve Cezayir'de bu oran 2/100,000 dir (20). Genel olarak kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Buna karşın az gelişmiş ülkelerde daha az görülmektedir. Düşük riskli bölgelerden göç edenlerde riskin artması çevresel faktörlerin etyolojideki rolünü göstermektedir (24).

2.4.3.Sosyo-ekonomik faktörler

Genel olarak kanser insidansı ve mortalite oranları gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Bu kırmızı etin fazla tüketilmesi, yüksek yağlı diyet, fiziksel aktivitenin az olması ve yaşam süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir (20).

2.4.4.Lifli gıdalar

Yüksek lifli diyetin kolorektal kanser gelişimini önlediği tezi feçes miktarı fazla olan Afrika yerlilerinde düşük kolon kanser hızlarını gözlemleyen Burkit tarafından ortaya atılmıştır. Diyetteki lif başlıca selüloz, hemiselüloz, pektin vb. nişasta dışındaki polisakkaridlerden oluşur.

Lifler kolon kanserindeki koruyucu etkilerini başlıca şu yollarla gösterirler.

1-İntestinal transit zamanını kısaltarak diyetteki karsinojenlerin epitele maruziyetini azaltır.

2-Diyetteki ve lümende oluşabilecek karsinojenleri adsorbe ederek epitel ile temasını önler.

3-Barsak mikroflorasını düzenleyerek safra tuzu ve karsinojenlerin metabolizmasını değiştirirler.

4-Lümendeki kısa zincirli yağ asitlerini arttırarak kolon pH'sını düşürürler.

(24)

2.4.5.Sebze ve meyve

“Seven day adventist” gibi vejeteryan gruplarda kolorektal kanserin az görülmesi dikkat çekicidir. Sebze ve meyvelerde bulunan vitamin C, E, selenyum, indoller, izosiyanatlar, fenoller, proteaz inhibitörleri, aliminyum bileşikleri potansiyel anti karsinojenlerdir. Birçok çalışmada koruyucu etki gözlenmiştir. Lifli yiyecekler ile sebze ve meyveden zengin diyetin özellikle bütirik asit oluşumunu arttırarak koruyucu etki yaptıkları ileri sürülmektedir. Özellikle yeşil çayda bulunan polifenollerin intestinal florada karsinojenik maddelerin biyotransformasyonunda rol oynayan klostridyum türlerinin çoğalmasını engelleyerek kanser türlerini azaltabileceği düşünülmektedir (20).

2.4.6.Vitaminler

Teorik olarak A, C, E vitaminleri anti oksidan özellikleri sebebi ile kanserden koruyucu olabilirler. Gözlemlere dayanan çalışmalar bu vitaminleri daha fazla tüketenlerde kolorektal kanser insidansının azaldığını gösterse de insan kohort çalışmalarında bu vitaminlerin protektif amaçlı kullanımını destekleyecek sonuçlar elde edilememiştir (24).

2.4.7.Eser elementler

Kolon kanserinde selenyum, çinko ve demir etkisi tartışılmıştır. Selenyum eksikliği yapılan çalışmalarda kolon kanserini arttırıyor gözüksede sonuçlar çelişkilidir (24).

2.4.8.Yağ ve kırmızı et

Doymamış hayvansal yağlar ve kırmızı etin kolorektal kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (25). Yağ ve kolesterolden zengin diyetin kolorektal kanser riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (26). Diyetteki yağın bakterilerle degradasyonu sonucu oluşan endojen safra asitleri, nötral steroidlerin fazla miktarda ortaya çıkmasına ve kolorektal karsinogenezu uyardığı ileri sürülmektedir. Bu olumsuz etki safra tuzları, pişirme sırasında ortaya çıkan aromatik hidrokarbonlar veya heterosiklik aminlerin asetilasyon hızındaki farklılıklar sebebi ile olabilir. Kırmızı ette bulunan hemin ve hemoglobinin kolonda aberan kript oluşumunu uyarması kanser riskini arttırmada rol oynayabilir. Bununla birlikte haftada üç öğün kadar barbekü dışında pişirilmiş kırmızı etin kolon kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık barbeküde pişirilmiş etin riski yaklaşık üç kat arttırdığı bulunmuştur. Deneysel kolorektal kanserlerin oluşumunu balık yağında bulunan omega 3 yağ asitleri azaltmaktadır (24).

2.4.9.Kalsiyum

Kalsiyumun safra asitleri ve yağlara bağlanarak kolon kanseri gelişimini engellediği öne sürülebilir. Ayrıca kolonda hücre yenilenmesini azalttığı ve karsinojenik etki yapabilen

safra ve yağ asitlerini bağladığı için kalsiyumun da koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmüştür (24,26).

2.4.10.Alkol

Alkolle ilgili çalışmalar net değildir, bazı çalışmalarda alkolün riski arttırabileceği öne sürülmüştür. Kronik alkoliklerde folat ve metionin eksikliği kanserojen etkinin sebebi olabilir. (24)

2.4.11.Kişisel özellikler yaşam biçimi ve alışkanlıklar

Yüksek beden kitle endeksi, abdominal yağlanma, yüksek bel kalça oranının kolon kanseri riskini arttırdığı öne sürülmektedir. Pozitif enerji balansı diğer faktörlerden bağımsız olarak kolon kanseri riskini arttırabilmektedir (24,27).

Sigara ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Fiziksel inaktivite ve sedanter yaşam riski arttırmaktadır (28).

Düzenli aspirin ve NSAİİ tüketenlerde kolon kanseri riski azalmaktadır. Genellikle 10 yıldan uzun süreli aspirin kullananlarda kolon kanseri riskinde azalma daha belirgindir. Ancak bu konudaki prospektif çalışmalar yeterli olmayıp halen aktif çalışmalar devam etmektedir (29,30).

2.4.12.İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)

Kolorektal kanser riski Kolitis ülseroza ve Crohn hastalığında, hastalık süresiyle orantılı olarak artmaktadır. Ortalama % 3–8 olan kanserleşme oranının, hastalığın başlamasından sonra ilk 10 yılda yaklaşık % 3, 10- 20 yılda % 20, 30 yıldan sonra ise % 30 daha fazla arttığı hesaplanmaktadır. Pankoliti olanlarda kanserler daha sık görülür ve bunlar çoğu kez multifokal gelişim gösterirler. Crohn hastalığı olan hastalarda da kolon kanseri topluma kıyasla daha erken yaşta görülür ve çoğunluğu müsinöz karsinomlar olup cerrahi by-pass yapılan veya striktür gelişen segmentte daha sık görülür (24,31).

2.4.13.Genetik Faktörler

Normal hücrenin neoplastik şekle dönüşümü sürecinde onkojenler, tamir genleri ve tümör baskılayıcı genlerde genetik değişiklikler olmaktadır. Kolon kanserinde gösterilen en önemli değişiklik K-ras protoonkogen değişikliğidir. Kolon kanserlerinde etkili olan baskılayıcı gen p53 olup, 17p kromozomunda yerleşmiştir. p53'teki değişiklikler, kanser oluşmasında önemli bir etken olup, DNA-fosfoprotein bileşimini oluşturarak, hücrenin yaşamasında, proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynar.

Kolorektal kanserle ilişkili kalıtsal durumlar;

- a)Hereditör nonpolipozis kolon sendromları
- b)Familiyal adenomatoz polipozisler

1-Familyal polipozis koli

2-Gardner sendromu

3-Turcot sendromu

c)Hamartamatöz polipozis Sendromları

1-Peutz-Jeghers sendromu

2- Familyal Juvenil Polipozis

d)Edinsel Somatik Defektler

(32)

2.4.14.Moleküler genetik değişiklikler

Adenomatöz poliplerden kolon kanserine uzanan sıralı olaylar teorisi karsinojenezde yeni ufuklar açmıştır. Sadece adenomatöz polipler premalign olup hiperplastik ve inflamatuvar polipler kanserleşmez. Kolon kanserlerinin adenomlardan oluştuğu bilinmekle birlikte çoğu adenomun kanserleşmediği bilinmelidir. Bu durumda hangi adenomun neden kanserleştiği önem kazanmaktadır. Adenom hücreleri klonal proliferasyona yol açan bir dizi genetik değişime maruz kalarak kanserleşirler (24).

2.4.14.1.APC geni

Beşinci kromozomun uzun kolunda yerleşen APC geni bir tümör süpresör gendir. APC fonsiyon kaybı proliferasyonu hızlandırır. Adenomların %65'inde, kolon kanserlerinin % 60'ında APC mutasyonu saptanır. APC mutasyonlarını 1 cm'den küçük adenomlarda dahi saptanması kolon karsinojenezinde APC mutasyonunun erken dönem değişikliklerinden olduğunu düşündürür. FAP sendromunda germ hücrelerinde dominant APC mutasyonu olduğu için bu sendroma sahip aile bireylerinde mutlaka kolonda çok sayıda adenomatöz polip gelişir ve 3–4 dekatlarda % 100 kolon kanseri gelişir (24,33,34).

2.4.14.2.Beta katenin

WNT sinyal yolağında yer alan beta kateninin bu yolağı uyaran faktörlerinin yanı sıra beta kateninin kendisinde ortaya çıkan mutasyonların da kolon kanserinin başlangıç ve daha sonraki evrelerinde rol oynadığı gösterilmiştir (24).

2.4.14.3.Deleted in colorectal cancer (DCC) geni

18. kromozomun uzun kolunda yerleşen bu gen kolon kanserlerinin % 71'de kayıptır ve % 88'inde de ekspresyonu azalmıştır. DCC geninin hücre adezyonu ve hücre matriks ilişkisini düzenlediği düşünülmektedir. DCC kaybının küçük adenomlarda az olması büyük adenomlarda ise %50'ye ulaşması bu kaybın APC ve K-ras mutasyonundan sonra oluştuğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda non metastatik kolon kanserlerinde DCC kaybının az

olması, karaciğer metastazı olan hastaların ise çoğunda DCC kaybının olması DCC'nin aynı zamanda bir metastaz supressör gen olarak tanımlanmasına yol açar (35,36).

2.4.14.4.p53

p53 mutasyonları kolorektal karsinogenezin en önemli bölümü olarak kabul edilir. p53 17 kromozomun kısa kolunda yerleşen bir transkripsiyon aktivatörüdür. Aktive ettiği genlerin çoğu hücre bölünmesini inhibe eder p53 kaybı olan hücreler, kontrolsüz olarak çoğalır. Hücre bölünmesi sırasında herhangi bir DNA hasarı olduğunda p53 aktive olur ve çeşitli siklin bağımlı kinazları inhibe ederek hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlar ve dolayısıyla hasarlı hücrenin bölünmesini engelleyerek onarım için zaman sağlar. Onarım gerçekleşirse hücre bölünmesi yeniden başlar onarım başarılmazsa apoptozis uyarılır ve hücrenin programlı olarak ölümü gerçekleşir. p53 kaybı küçük adenomlarda çok nadir büyük adenomlarda ise 18q kaybından daha azdır. Bu gözlem p53 mutasyonun APC ve DCC kaybından sonra olduğu görüşünü destekler (36).

2.4.14.5.K-Ras

12 kromozomun kısa kolunda yerleşen K-ras geni GTP/ GDP bağliyan bir protein kodlar inaktif iken K-ras GDP'ye bağlanır. Hücre büyümesini ve bölünmesini uyaran herhangi bir dış uyarı ile GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyümesi ve bölünmesinde fizyolojik bir rol oynar. Uyarı iletiminden hemen sonra proteinin sahip olduğu intrinsek GTPaz aktivitesi GTP/GDP dönüşümünü sağlayacağından ikinci bir uyarıya kadar tekrar inaktif hale geçer. K-ras mutasyonu olması halinde intrinsek GTPaz aktivitesi kaybolmakta ve kontrolsüz hücre proliferasyonu oluşmaktadır. Kolon kanserlerinin yarısında K-ras mutasyonu saptanmıştır (36).

2.4.14.6.COX -2

Epidemiyolojik çalışmalar, hayvan çalışmaları ve invitro farmakolojik veriler siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimin kolorektal karsinogenezde hız sınırlayıcı önemli basamaklardan birisi olduğunu düşündürmektedir (29,30). Özellikle NSAİİ'nin adenom ve sonuç olarak kanser gelişim sıklığını azalttığının gösterilmesi, COX -2 geninin özellikle karsinogenez sürecinin erken basamaklarında rol oynadığını düşündürmektedir (37). COX-2 geni transkripsiyonun APC tarafından indüklenebileceği gibi bu genin translasyonel regülasyonundaki bir bozulmanın da fazla enzim ekspresyonuna neden olarak adenom sürecini hızlandıracağı düşünülmektedir. COX-2 enziminin fazla eksprese edilmesi anjiogenezi uyarıp ve ayrıca sentezlenen PGE₂ aracılığı ile bcl-2 ekspresyonunu uyarmak suretiyle apoptozisi baskılayarak adenom sürecinde katkıda bulunabilir (38-40).

2.4.14.7.Mismatch Tamir Genleri (MTG)

DNA yapısında replikasyon sırasında ortaya çıkabilecek yanlış baz dizilenmelerini tamir etmeye yarayan genler, MTG, hücre siklusu esnasında oluşabilecek mutasyonları ortadan kaldırarak kanser gelişimini engeller. İnsanda tanımlanmış olan bu tümör baskılayıcı genler başlıca MSH1, MSH2, MLH1, GTBP, PMS1 ve PMS2 dir. Bu genlerdeki mutasyonlar özellikle APC genindeki mutasyon sıklığını arttırmaktadır (41).

2.5.KOLOREKTAL KANSERLER NASIL GELİŞİR

Adenomdan kolorektal kansere dönüşüm sürecinde izlenen genetik değişiklikler Fearon ve Vogelstein tarafından öne sürülen çok basamaklı karsinogenez modeline uygunluk göstermektedir (42). Bu modelde, daha sonraki yıllarda elde edilen bulgular ışığında özetlenebilecek başlıca basamaklar şunlardır.(Şekil 2)

2.5.1. Erken adenom evresi

APC geninin inaktivasyonu (APC geni allellerinden birinin kaybı ve diğerinin mutasyonu) sonucunda hücrelerde proliferasyon uyarılır ve başlangıçta mikroadenomlar oluşur. Bu evrede normal epitelden adenoma geçiş söz konusudur. Bu süreçte COX-2 ekspresyonunda adenom gelişimine katkıda bulunur. Protein Kinaz C beta 2 (PKC beta 2) ekspresyonunun artması da COX-2 ekspresyonunu arttırarak ve ayrıca TGF-beta sinyal yolağını baskılayarak kanser gelişimini kolaylaştırabilir (43).

2.5.2 Geç adenom evresi

Prolifere olan hücrelerden bir tanesi K-ras mutasyonu edinerek polip üzerinde bir bölgede daha hızlı büyüyen bir hücre dizisi oluşturur.(monoklonal çoğalma) Bu evrede anjiyogenezi uyaran faktörler de adenomun büyümesine katkıda bulunur (24).

2.5.3.Displazi evresi

Hızlı hücre proliferasyonu sırasında mutant APC/K-ras klonlarının bazı hücrelerinde DCC ve p53 mutasyonları eklenir. p53 mutasyonlarının yanı sıra bu evrede heterozigozite kaybı (LOH) yoluyla gende inaktivasyon da izlenmeye başlanır. Bu evrede adenomlarda displastik değişiklikler izlenir (24).

2.5.4 Kanser evresi

Bir allelinde p53 mutasyonu olan hücrelerden birinde diğer allelde de kayıp olması LOH kontrolsüz çoğalma ve apoptozis kaybı yolu ile malign fenotip gelişmesine yol açar. Bu dönemde hücrelerde çok sayıda LOH olayları izlenir (24).

2.5.5. İnvazif ve metastatik kanser evresi

Kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalma bir çok yeni mutasyonun oluşmasını sağlar (genomik kaos) böylelikle kanser invazyon ve metastaz yeteneği kazanır. Bu modelde yer

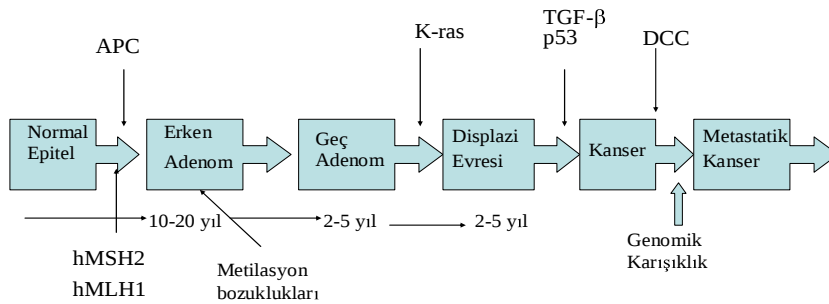
almayan ancak hastalığın doğal seyrini tamamlayan lenf nodu ve hematojen metastazlarda eklemek yararlı olacaktır (24).

2.5.6. Bölgesel lenf düğümü metastazı

Bölgesel lenf düğümü metastazlarını kolaylaştıran spesifik genetik değişiklikler tanımlanmamış olmakla birlikte hematojen metastazda rol alan genlerin burada da rol oynaması mümkündür (24).

2.5.7 Hematojen metastaz

CD44 glikoproteini epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) DCC vb. genlerin ekspresyon artışı ile uzak metastazlar arasında kuvvetli korelasyon bildirilmektedir. Muhtemelen bu genlerin ürünleri tümör hücrelerinin lokal invazyonu, damarlanması, damar içine geçişi, yayılacağı organların seçimi ve hedef organlardaki çoğalmasını kolaylaştırarak uzak metastazları kolaylaştırmaktadır (24).



Şekil 3.Kolorektal Karsinogenezis Modeli

2.6.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA KLİNİK BULGULAR

Kolorektal kanserli hastalarda tanı genellikle semptomlar ortaya çıktıktan sonra konulmaktadır. Hastalığın semptom ve bulguları oldukça çeşitlilik gösterir. Sıklıkla görülen semptom ve bulgular şunlardır; Dışkılama alışkanlığında değişiklik, rektal kanama, rektal akıntı şeklinde veya dışkıyla karışık mukus sekresyonu, dışkının özelliklerinde ve çapında değişiklik, tenezm, kötü kokulu gaz, karın ağrısı ve anorektal ağrı, distansiyon, obstrüksiyon, tümör perforasyonu, abse, fistül, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık ve anemi görülmektedir. Kolorektal kanserlerin klinik bulguları genellikle primer tümörün kolonda yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır (44,45).

2.7.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA LABORATUAR TETKİKLERİ

Tam kan, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, gaitada gizli kan, Sialyltransferaz, Galaktosiltransferaz II, Procalcitonin, CEA, CA19.9, CA 50, CA 242, TPA (Tissue polipeptit antijen) ve TPS (Tissue polipeptit spesifik antijen) başvuru laboratuvar tetkikleridir. Bunlardan en sık kullanılanları CEA, CA19.9 ve gaitada gizli kandır. Preoperatif CEA seviyeleri prognoz açısından yol gösterici olabilir. Ancak bu tetkiklerin hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir ve diğer radyolojik tetkiklerle desteklenmeleri gerekmektedir (44,46).

2.8.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA TARAMA VE TANIDA

KULLANILAN YÖNTEMLER

Kolorektal kanserlerde semptomatik dönem öncesi tanı koymak prognoz açısından çok önemlidir. Bu açıdan bakıldığında tanıda ve taramada kullanılan yöntemler önemli bir yer tutar.

2.8.1.Rektal tuşe

Düzenli rektal tuşe uygulamasının rektum kanseri mortalitesini anlamlı olarak düşürmediği görülmüştür. Ancak ucuz ve invazif olmayan bir inceleme olduğu için rutin periyodik kontrollerde yapılmalıdır (47,48).

2.8.2.Dışkıda gizli kan testi

Çok eski bir test olup 1864 yılından beri kullanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar GGK testinin kolorektal kanserin erken evrede yakalanması ile mortaliteyi azalttığını göstermiştir (49). Yine Jack S MANDEL'in yaptığı 1359 vakalık bir çalışmada, yılda bir yada iki yılda bir yapılacak GGK testinin kolorektal kanser insidansını belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir (50). Yüksek risk grubundaki bireylere yılda bir defa gaitada gizli kan testi yapılması ile kolorektal kanser mortalitesinde % 31 ile % 57 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir. Ancak tümör kanamalarının aralıklı olması ihtimalinden dolayı sensitivitesi ve spesifitesi düşük bir test olarak bilinmektedir. Bununla birlikte GGK testinin sensitivitesinin % 30–92, spesifitesinin % 90–99 oranında olduğu literatürde bildirilmektedir (51). Genellikle dışkıda 2 ml kan bulunması ile test pozitifleşir. GGK testi basitçe rastgele örneklerde değil, üç gün et ve et ürünlerini içermeyen bir diyet ile beslenme sonunda en az üç farklı dışkı örneği üzerinde yapılmalıdır (52,53). Yapılan üç GGK testinden birinin pozitif olması durumunda kolonoskopi yapılmalıdır. Çünkü pozitif test sonucunda kolorektal kanser veya adenom bulunma olasılığı yaklaşık olarak % 17–46 dır (54,55). Rijit rektoskop ile birlikte tarama yöntemi olarak GGK kullanıldığında kolorektal kanserlerin erken dönemde tanısının konularak, mortalitenin % 43 oranında azaltıldığı bildirilmiştir (51). Bununla beraber

kolonik poliplerin büyük bir kısmı ile kolorektal kanserlerin % 50'den fazlası kanamadıkları için tespit edilemez (48).

2.8.3.DNA mutasyonlarına yönelik dışkı taramaları

Kolorektal kanserli hastaların dışkı ve lümene dökülen epitel hücrelerindeki genetik çalışmalar son yıllarda umut verici sonuçlar vermektedir. Bir çalışmada erken evrelerde 2 cm'den küçük tümörlerde bile dışkıda DAF (Decay accelerating facor) pozitif bulunmuştur. Başka bir çalışmada kolonik yıkama sıvısında organ spesifik neoantigen mevcudiyeti gösterilmiştir. Günümüzde yeni kullanılmaya başlanan DNA dışkı testleri dışkıda (EXACT SCIENCES CORPORATION'S TEST) K-ras, APC, p53 genleri ve Bat-26 mutasyonlarını saptamaya yöneliktir. Yüksek derecede spesifik olan bu testler doğru ve yanlış pozitiflik oranları düşük ancak oldukça pahalı testlerdir (56).

2.8.4.ENDOSKOPİK İNCELEMELER

2.8.4.1.Rijit Rektosigmoidoskopi - fleksibl sigmoidoskopi:

Rijit Rektosigmoidoskopi ile Linea dentatanın 20–25 cm proksimalindeki lezyonlar görüntülenebilir. Kırk yaş altı düşük riskli bireylerin taraması için uygundur. Rijit proktoskoba göre oldukça güvenilir ve kolay uygulanabilir bir tetkiktir. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık % 50'si 60 cm'lik sigmoidoskoplula ulaşılacak mesafededir. Yapılan çalışmalarda sigmoidoskopi ve polipektomi ile erken tanı sayesinde distal kolon yerleşimli kolorektal kanserlerde %60–80 oranında mortalitede azalma sağlandığı gösterilmiş (48,57).

2.8.4.2.Kolonoskopi

Kolonoskopik inceleme tüm kolon mukozası, rektum ve terminal ileumun değerlendirilebilmesi için yapılmalıdır. Kanser ve poliplerin saptanmasında ve polipektomi yoluyla kolorektal kanser mortalite ve insidansının azaltılmasında altın standart bir tetkiktir. 160 cm uzunluğunda olan Standart kolonoskop ile 1 cm'den küçük polipler gösterilebilir. Kolonoskopi ile inflamatuvar barsak hastalığı, kolon divertikülü, kolonda iskemi, sigmoid volvulus, kolonda yabancı cisim, gastrointestinal kanama, non toksik megakolon, kolonik striktür, neoplasm ve sebebi anlaşılamayan diyarenin tanısı konulabileceği gibi, biyopsi, polipektomi, kanama kontrolü ve striktür dilatasyonu da yapılabilmektedir. En önemli komplikasyonları; kanama, perforasyon ve anestezi komplikasyonları olup bunlar % 0,2'den daha az sıklıkta görülür (58,59,60).

2.8.5.RADYOLOJİK İNCELEMELER

2.8.5.1.Akciğer Grafisi

Kolorektal karsinomların karaciğerden sonra en sık metastaz yaptığı organ akciğerdir. Bu nedenle preoperatif dönemde ve takipler esnasında akciğer grafisi çekilmelidir (58).

2.8.5.2.Çift Kontrastlı Baryumlu Kolon Grafisi

Kolorektal kanserlerin tanısında başarıyla kullanılan ancak yanlış yorumlamalar, işlem öncesi bağırsak temizliğinin tam olarak yapılamaması ve küçük lezyonları saptamasındaki güçlükler nedeniyle %2–61 oranında yanlış negatifliler veren bir tetkiktir. Hasta tarafından tolere edilebilmesinin yüksek olması, tüm merkezlerde uygulanabilme kolaylığı nedeniyle avantajlı bir tetkiktir. Bu tetkikin 10 mm üzerindeki polipleri saptamada duyarlılığı % 58–81, özgüllüğü %96–98 olarak bildirilmektedir. Rektosigmoid bölgede duyarlılığın daha yüksek olduğu bulunmuştur (51,60,61).

2.8.5.3.Ultrasonografi

Abdominal kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazların saptanmasında ve Rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Ucuz olması, kısa zamanda yapılması ve radyasyon riski taşıyamaması nedeniyle tercih sebebidir (44,58).

2.8.5.4.Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS Rektal kanserlerin preoperatif dönemde evrelendirilmesinde ve lokal rekürrenslerin tespitinde oldukça duyarlı bir yöntem olup perirektal lenf bezlerine ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonu değerlendirmede oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca TRUS rektum kanserlerinin T evrelemesinde doğruluk oranı en yüksek olan (% 64–94) inceleme olarak kabul edilmektedir (51,61).

2.8.5.5.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kolorektal kanserli hastalarda uzak metastazlarının tespiti, lenf nodlarının durumu ve kitlenin komşu organlarla ilişkisi hakkında bilgi vermektedir. BT’de rektum, rektosigmoid, çıkan ve inen kolon sabit pozisyonları nedeniyle kolaylıkla izlenirken, hepatik ve splenik fleksura ile transvers kolondaki tümörlerin incelenmesi daha zor olabilir (51,61).

2.8.5.6.Manyetik Rezonans (MR)

MR yumuşak dokunun görüntülenmesinde BT’ye göre daha üstün bir yöntem olup multiplanar inceleme yapma avantajına sahiptir. T1 ve T2 ağırlıklı incelemeler yapılabilir. T1 ağırlıklı inceleme primer tümörle perirektal alanı ortaya koymakta ve normal doku ile fibrotik dokuyu ayırt edebilmektedir. MR cerrahi girişim öncesi evrelendirmede ve karaciğer metastazının ortaya konulmasında BT’ye eşdeğerken, nükslerin saptanması açısından BT’den üstündür (44,58,62).

2.8.5.7.Positron Emission Tomografisi (PET)

Temeli hastaya fluorodeoksiglukoz adlı substrat enjekte ederek doku metabolizmasındaki farklılığı ortaya koymaya dayanır. Kanserli hücrelerde hipermetabolizma olması nedeniyle kanser hücrelerinin bulunduğu yerde aktivite tutlumu olacaktır. Son yıllarda

hızla yaygınlaşan PET işlemi, ekstrahepatik hastalık varlığını araştırmada ve BT ya da MR ile nüks-skar dokusu ayırımı yapılamayan hastalarda yararlıdır (58,63).

2.8.6.TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

2.8.6.1.Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

İlk olarak 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından bulunmuştur. Glikoprotein yapısında (molekül ağırlığı. 200000 da.) olup serum immün elektroforezde beta globulin bandında yer alır. Erken fetal hayatta gastrointestinal kanal epitelinde yer alır, ancak doğumdan sonra saptanmaz, CEA tümör hücre membranlarının periferinde yerleştiğinden kolayca vucut sıvılarına salınmaktadır. Spesifik olmamakla beraber 5 ng/ml’ den yüksek değerler genelde Evre 2 (Dukes B) ve Evre 3 (DukesC) tümörde görülür. Yapılan bir çalışmada 209 olgunun %40’ında 5 ng/ml’ den fazla saptanmış ve bu hastaların hepsi de Evre 3 ve/veya Evre 4 (Dukes D) tümör olarak bulunmuştur. CEA değerleri çok yüksek bulunursa uzak metastaz (evre 4) akla gelmelidir. CEA preopereatif dönemde ve postoperatif takipler sırasında lokal ve uzak metastazlar ile nükslerin saptanmasında kullanılır. Metastazlarda yükselen CEA düzeyinin uygun metastaz tedavilerinden sonra düşmesi beklenir. CEA kolorektal tümörler dışında akciğer (% 70–90), pankreas (% 85–100), meme (% 45–60) ve gastrik adenokarsinomlarda nadiren de sarkomlarda yüksek bulunabilir. Yine sigara içen normal bireylerde % 20 oranında yüksek bulunmuştur. Bunun dışında amfizemi, benign rektal polibi, benign meme hastalığı, kolesistiti veya ekstrahepatik biliyer kanal obstrüksiyonu, alkolik sirozu ve ülseratif koliti bulunan bireylerde de yüksek düzeylere rastlanmıştır. Sensitivitesi düşük nonspesifik bir test olan CEA kolorektal kanser taramalarında kullanılmaz (60,64).

2.8.6.2.CA 19.9

Glikoproteinlerin karbonhidrat antijeni segmentini içerir. Gastrointestinal tümörlerine spesifiktir. Daha çok pankreas ve gastrik adenokanserlerde yüksek bulunur. CA19.9 kolorektal tümörlerde CEA ile birlikte metastas ve prognoz takibinde kullanılır (60).

2.8.6.3.CA 242

Monoklonal antikor olarak tanımlanan CA 242 pankreas ve kolon kanserlerinde prognozun seyrinde kullanılan, yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip bir tümör belirtecidir. Kolon kanserinde CA 242’nin duyarlılığı %90 özgüllük düzeyi çeşitli çalışmalarda %70–80 dir. CA 242 ile CEA’nın birlikte kullanılması yalnız CEA ile karşılaştırıldığında duyarlılığı artmaktadır (60).

2.8.6.3.Katepsin b

Lisosomal sistein proteaz olup matriks proteinlerinin yıkımından sorumludur. Son yıllarda kolorektal kanserlerde prognozun takibinde kullanılan Katepsin b düzeyi kanserin evresiyle doğrudan ilişkilidir (60).

2.8.7.Tarama testleri

Tarama testleri iki kategoride incelenebilir.

1-Yüksek riskli populasyon

2- Standart riskteki asemptomatik populasyon (tablo1.)

Amerikan Kanser Derneği (AKD) ise yayınlamış olduğu 2003 yılı modifiye klavuzunda bireyleri; (tablo2.)

a-Normal populusyona göre artmış riskli

b-Yüksek riskli bireyler olarak sınıflamıştır.

Günümüzde halen geçerli olan ve önerilen tarama testleri GGK, fleksibl sigmoidoskopi, kolonoskopi, GGK ile birlikte fleksibl sigmoidoskopi ve çift kontrastlı baryum incelemesi (ÇKBİ), tarama öncesinde hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, hastanın tam bir fizik muayenesi yapılmalıdır. Özellikle polipozis koli sendromunun ekstra intestinal bulguları dikkatle incelenmelidir.

Standart riskteki asemptomatik populasyon için taramanın (tablo 1) 50 yaşında başlatılması önerilmektedir (60,65,66).

Tablo1. Amerikan kanser derneğinin kolorektal adenom ve kanser tarama klavuzu (Standart riskteki asemptomatik populasyon için)

Test	Test aralığı	Öneriler
GGK	Yılda bir defa	En az üç örnekte çalışılmalı pozitif ise kolonoskopi ile doğrulanmalıdır.
Fleksibl sigmoidoskopi	Beş yılda bir	Pozitif bulunduğu tüm durumlarda kolonoskopi yapılmalıdır.
GGK ve fleksibl sigmoidoskopi	GGK yılda bir defa ve fleksibl sigmoidoskopi beş yılda bir	Her iki testin tekbaşına uygulamasına göre daha duyarlı olup pozitif bulunduğu durumlarda kolonoskopi yapılmalıdır.
Kolonoskopi	Her on yılda bir	Tüm kolonun görüntülenmesini sağlar
ÇKBİ	Her beş yılda bir	Pozitif bulunduğu tüm durumlarda kolonoskopi yapılmalıdır.

Tablo 2. AKD'nin normal populasayon göre artmış riskli olarak kabul edilen bireyler ile yüksek riskli bireyler için önerdiği alta yatan patolojiye göre tarama tipi ve taramaya başlama yaşını gösteren tablo

Risk kategorisi	Başlama yaşı	Tavsiye edilen test	Düşünceler –yorumlar
Normal populasayona göre artmış riskli bireyler			
1 cm den küçük tek adenom	Polipektomiden sonraki 3- 6 yıl içinde	kolonoskopi	Normal ise standart riskteki populasayon gibi değerlendirilir.
1 cm den büyük multipl adenom, yüksek derecede displazi veya villöz değişiklikler	Polipektomiden sonraki 3 yıl içinde	Kolonoskopi	Normal bulunursa kontrol muayenesi sonraki 3 yılda yeniden yapılmalı ve yine normal bulunursa bu hastalar da standart riskteki asemptomatik populasayon gibi değerlendirilir.
Anemnezinde küratif KKK ameliyatı hikayesi bulunan kişiler	Ameliyattan sonraki 1 yıl içinde	Kolonoskopi	Normal bulunursa 3 yıl içinde yeniden den değerlendirilmeli yine normal bulunursa kontrol muayenesi beş yılda bir yapılmalıdır.
Yüksek riskli bireyler			
Aile Anemnezinde familyal adenomatöz polip hikayesi bulunan bireyler	Puberteden itibaren	Endoskopi ve sitogenetik araştırmalar	Sitogengenetik test pozitif bulunursa kolektomi endikasyonu vardır. Kolektomiden sonra 3 yıl boyunca her 6 ayda bir sigmoidoskopi yapılmalı ve adenom yönünden incelemek için 4 yılda bir üst gis endoskopisi yapılmalı sitogenetik negatif ise 50 yaşından sonra rutin fleksibl sigmoidoskopiye alınmalıdır.
Aile anemnezinde hereditör nonpolipozis kolon kanseri hikayesi olan bireyler	Yirmibir yaşından itibaren	Kolonoskopi ve sitogenetik araştırma	Sitogenetik test pozitif ise ya da yapılamıyorsa bu hastalar 40 yaşına kadar yılda bir kez değerlendirilmelidir.
İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireyler	Risk, pankolit oluşumundan itibaren 8 yıl içinde, sol kolonda kolit oluşumundan sonra yaklaşık 12-15 yıl içinde belirgin artar	kolonoskopi	Displazi yönünden kolonoskopik biyaopsi ile yılda bir kez takip edilmelidir.

****Tarama testi olarak kolonoskopi yapılamıyorsa, kontrendike ise veya hasta kabul etmiyorsa ÇKBI'yi takiben fleksibl sigmoidoskopi ile değerlendirme yapılmalıdır (60).**

AKD Kolorektal Kanser Advisory Group'un Nisan 2002 tarihinde yaptığı yeniden gözden geçirme toplantılarında Kolorektal kanser taramasında bilgisayarlı tomografi kolonografi ' virtual kolonoskopi', immünkimyasal dışkı testleri, dışkıda sitogenetik çalışmalar ve kapsül video endoskopi gibi yeni teknolojiler değerlendirilmiş. Grup bilgisayarlı tomografi kolonografi ve immünkimyasal dışkı testleri dışındaki diğer tetkiklerin tarama amaçlı rutin kullanım için uygun olmadığını ve bunların ileri diagnostik amaçlar için kullanılabileceğini

belirtmiştir. Guaiac temeline dayanan GGK testinin immünkimyasal dışkı tetkiklerine göre spesivite ve sensitivite açısından aynı veya daha iyi olduğu bildirilmiştir (60,67).

2.9.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA PATOLOJİ

Kolorektal karsinomların oluşumunda klinik olarak 3 Evre bulunmaktadır.

1-Preneoplastik evre: Kolonik mukozada hiperproliferasyon ve displazi

2-Prekanseroz evre: Sırasıyla tübüler, tubulovillöz ve villöz adenom

3-Karsinom evresi: Önce insitu, sonra invazif karsinoma daha sonra da metastaz gelişir.

Kolorektal kanserlerin % 55–60'ı rektosigmoid bölgede, % 10–15 inen kolonda, % 5–10'u transvers kolonda, % 15–20'si çıkan kolon ve çekumdadır. Bu tümörlerin multisentrik olabilme oranları da %5 dolaylarındadır.

Kolorektal kanserlerin büyük kısmı sigmoid kolon ve rektumda görülmektedir. Son yıllarda lokalizasyon dağılım oranlarında değişiklik izlenmektedir. Proksimal/sağ kolon kanserlerinin görülme oranlarında belirgin bir artış gözlenirken, distal kolon kanserlerinin görülme oranları düşmektedir. Yüksek seviyelerde Microsatellite Instability (MSI-H)" ve Ras protoonkojen mutasyonları gösteren tümörler daha sıklıkla proksimal kolonda yerleşmektedir (68-72).

2.9.1.Makroskopi

Kolorektal kanserler makroskobik olarak dört tipte görülebilir. Bazen tümörler birkaç tipin özelliğini birarada gösterebilirler.

2.9.1.1.Ekzofitik/fungatif/polipoid, intraluminal gelişim paterni: Çekum ve çıkan kolonda daha fazla görülür. Tümörün intralüminal bölümü intramural bölümünden daha fazladır.

2.9.1.2.Endofitik ülseratif tip- intramural gelişim paterni: Transvers, inen kolon ve rektumda daha fazla görülür. Hızlı bir gelişim gösterirler, bu nedenle prognoz kötüdür.

2.9.1.3.Difüz infiltratif/linitis plastika tipi- endofitik, intramural gelişim paterni: Kolonun geniş bir segmentini tutar ve sınırları belirsiz olup tüm katmanların kalınlaşması söz konusudur.

2.9.1.4.Annüler-peçete halkası şeklinde, lümeni daraltan gelişim paterni: Rektum ve sol kolonda daha fazladır. Tümörün kenarları kalkık ve ortası nekroz nedeniyle çökük olup, radyagrafide ısırılmış elma görünümü verir.

Kombine ve atipik makroskopik özellik seyrek değildir. Çoğu ülseroinfiltran veya polipoidtir. Polipoid kanserlerde, barsak duvarına invazyon daha geç olduğundan prognozu ülseratif karsinoma göre daha iyidir. Midedeki linitis plastikaya benzer diffüz-infiltratif tutulum yalnızca % 0,3 oranındadır (32,44,72,73).

2.9.2.Mikroskopik Özellikler

Kolorektal kanserlerin Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflaması.

2.9.2.1. Adenokanser: Kolorektal kanserlerin %85-90'ı adenokanser tipindedir. Adenokanserler atipik tümör hücrelerinin değişik boyutlarda ve şekillerde gland yapıları oluşturması ile karakterlidir. Gland oluşturma özelliğine ve yaygınlığına dayanılarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak derecelendirilirler.

2.9.2.2.Müsinöz adenokanser: Kolorektal kanserlerin %10'unu oluştururlar. Sağ kolonda daha sık görülmektedirler. Müsinöz adenokanserler az diferansiye (grade 3) kanser olarak değerlendirilmektedir.

2.9.2.3.Taşlı yüzük hücreli kanser: Nükleusu bir kenara itilmiş intrasitoplazmik müsin içeren tümör hücreleri tümör alanının %50'sinden büyükse, taşlı yüzük hücreli kanser tanısı almaktadır. Az diferansiye grade 3 olarak sınıflandırılır.

2.9.2.4.Küçük hücreli kanser: Kolorektal karsinomların % 1'inden azını oluşturan bu tümör histopatolojik olarak akciğer küçük hücreli karsinomu ile aynı özellikleri taşır. Tanı sırasında hemen tüm olgularda lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür.

2.9.2.5.Skuamöz hücreli kanser: Çok nadir görülmektedir.

2.9.2.6.Adenoskuamöz kanser Adenokanser ve skuamöz kanser alanlarının birlikte olduğu nadir görülen tümörlerdir.

2.9.2.7.Medüller kanser: Nadir görülen bu tip kanserde veziküler nükleuslu geniş sitoplazmalı tümör hücre adaları ve intraepitelyal lenfositik infiltrasyon görülür. MSI-H gösteren medüller kanserler undiferansiye olarak kabul edilmektedir.

2.9.2.8.Undiferansiye kanser: Bu tip kanserlerde çoğu zaman yalnızca epitelyal tümör morfolojisi görülmektedir. Ancak hiçbir diferansiyasyon bulgusu görülmez. Bu tip tümörler grade 4 olarakta sınıflandırılabilir (72.73).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen Kolon kanserlerinin diferansiyasyon derecesi(tablo 3), histopatolojik evresi olarak belirtilir ve prognostik önem taşır.

Tablo 3. AJCC tarafından önerilen Kolon kanserlerinin diferansiyasyon derecesi

Evre X: Diferansiye derecesi bilinmeyen.

Evre I: İyi diferansiye (Low grade)

Evre II: Orta dercede diferansiye (İntermediate grade)

Evre III: Az diferansiye (High grade)

Evre IV:İndiferansiye (High grade)

İyi diferansiye tümörler vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Yüksek kollumner epitel dölşeli büyük glandlar ile beraber, genelde papiller komponenti de içērir. Deēişik miktarlarda műsin sekrete ederler ve çok az yapısal kompleks içērir.

Orta diferansiye glandların olduēu kolon adenokarsinomları deēişik miktarlarda műsin salgılar ve biraz yapısal komplekslik bulundurur. Polaritesini korumuş orta büyüklükte nükleusu vardır.

Az diferansiye tümörler vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur bu tümörlerde gland sayısı az ya da hiç yoktur. Műsin üretimi azalmış ya da mevcut deēildir. Yoēun periferel kromatin göze çarpar ve polarite kaybı gözlenir (32,44,73).

2.10.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA EVRELENDİRME

Kolorektal karsinomlarda evreleme sistemi ancak tümör rezeke edildikten ve cerrahi eksplorasyonla anatomik inceleme yapılarak yayılma boyutu belirtildikten sonra uygulanabilir. Evrelemenin amacı surviyi belirlemektir. Yirminci yüzyılın başından beri kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde kolay, güvenilir ve geliştirilebilmeye açık bir evreleme sistemi üzerinde çalışılmaktadır. Kolorektal kanserlerde ilk kez patolojik evrelendirmeyi; Londra'da St. Mark's hastanesinin patoloēu, Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmıştır. Önceleri rektum kanserlerin evrelemesi için ortaya atılan bu evreleme daha sonra kolon karsinomları için de kullanılmıştır Dukes'in ortaya koyduēu ilk evrelendirme sistemi postoperatif bilgilere dayanıyordu ve kolorektal karsinomlarda prognozu belirleme açısından önemliydi. İlk geliştirilmesinden bu yana çok uzun zaman geçmesine rağmen ve birçok evreleme sistemi geliştirilmesine rağmen Dukes evreleme sistemi(tablo 4) kolorektal kanserlerde basit olması nedeniyle hala yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Dukes, evreleme sistemi önce A, B, C olmak üzere 3 evreye, daha sonra Kirklin ve arkadaşları, 1949 yılında Dukes Evre A üzerinde modifikasyon yaptılar. Sadece mukoza ve submukozaya sınırlı tümör Evre A olarak adlandırılırken muskularis propriaya kadar uzanım gösteren tümörler Evre B1 olarak adlandırıldı. Dukes'in kendisinin tanımladıēı Evre B ise B2 olarak adlandırıldı. Dukes'in ilk klasifikasyonundaki diēer bir problemde duvar invazyonunun derecesi yanında lenf nodu tutulumunun da tam olarak ayırt edilememiş olmasıydı. Bu sorundan yola çıkan Astler ve Cohler 1954 yılında günümüzde halen kullanılan C1 ve C2 ayrımını tanımladılar. Daha sonraki yıllarda Gunderson ve Soain, Astler ve Coller klasifikasyonunu modifiye ettiler (tablo 5). Ancak günümüzde bile, Dukes evrelendirme sistemi ve varyasyonları lenf nodu tutulumunun derecesini ve yaygınlığını hala tanımlayamamaktadır. Bu evreleme sistemi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, histolojik farklılaşma ve tümörün DNA içeriēi gibi önemli prognostik faktörleri içermemektedir. Fakat yine de bu evreleme sistemi, basit olması

ve prognozla uyumlu olması nedeniyle bir süre daha kullanılmaya devam edecek gibi görünmektedir.

TNM sistemi (tablo 6) kolorektal kanser evrelemede en çok tercih edilen evreleme sistemidir. 1970’li yıllarda American Joint Committee on Cancer (AJCC)’ ve “Union Internationale Contre le Cancer (UICC) basit kullanım kolaylığı olan ve solid tümörlerde kolaylıkla kullanılabilecek bir TNM klasifikasyonu tanımladılar daha sonrada bu modifiye edildi. Daha ayrıntılı patolojik bilgi sağlayan ve kolaylıkla daha basit olan diğer sınıflama sistemlerine çevrilebilen TNM sistemi, Amerikan Cerrahlar Koleji’ nin Kanser Komisyonu, tarafından kullanılmada önerilmektedir (32,44,45,60,68,74,75)

Tablo 4. Kolorektal karsinomlarda Dukes evrelemesi

Dukes A: Tümör barsak duvarında sınırlı.

Dukes B: Kanser barsak duvarını aşmış. Perirektal adipoz doku içinde tümör yayılımı mevcut. Ancak komşu lenf düğümlerine geçmemiş.

Dukes C: Bölgesel lenf nodları tutulmuş.

Daha sonra Dukes kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini modifiye ederek;

C1: Rektum duvarına yakın lenf nodlarının tutulumu,

C2: Rektum duvarından uzaklarda ve damarların bağlanma yerinin proksimaline kadar lenf nodlarının tutulumu olarak bildirmiştir.

1954 yılında Aster-Coller tarafından tümör derinliğinin önemine dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir.1967 Yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan Dukes D yi eklemiştir.

Tablo 5. ASTER-COLLER VE TURNBULL MODİFİKASYONU

Evre A: Tümör mukozada sınırlıdır.

Evre B1: Tümör muskularis propriaya ulaşmış, lenf nodu tutulumu yoktur.

Evre B2: Tümör muskularis propriayı aşmış, serozaya ulaşmış, lenf nodu tutulumu yoktur.

Evre C1: Tümör barsak duvarında sınırlı, fakat tümöre yakın lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Evre C2: Tümör barsak duvarını aşmış, fakat tümörden uzak lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Evre D1: Komşu organlara invazyon.

Evre D2: Uzak metastaz

Tablo 6.TNM SINIFLAMASI

T: Tümörün boyutu,

N: Lenf nodu tutulumu,

M: Metastaz kriterlerine bakılarak, prognozda en çok klinik önemi olan evresi tespit edilmektedir.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) tarafından yapılan TNM evrelemesi;

To: Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis: Sadece mukozada sınırlı. Karsinoma insitu.

T1: Tümör submukozaya ulaşmış.

T2: Tümör muskularis propriayı tutmuş.

T3: Tümör serozaya ulaşmış, perikolik yağ dokusu invazyonu mevcut.

T4: Tümör periton boşluğuna veya organlara yayılım yapmış.

No: Lenf nodu tutulumu yok.

N1: Perikolik veya perirektal lenf nodlarından 1-3 adet metastaz.

N2: Perikolik veya perirektal lenf nodlarından en az 4 adet metastaz.

N3: Major arterler trasesinde pozitif lenf nodları.

Mo: Bilinen uzak metastaz yok.

M1: Uzak organ metastaz var.

Tablo:7 TNM, Dukes ve Aster-Coller evreleme sisteminde evre guruplaması

Joint Committee classification	TNM			DUKES (aster-coller ve turnbull modifikasyonu)
Evre 0: Karsinoma in situ	Tis	N0	M0	
Evre 1: Tümör submukozaya yayılmış Tümör muskularis propriaya yayılmış.	T1 T2	N0 N0	M0 M0	Dukes A Dukes B1
Evre 2: Tümör subserozaya yayılmış ya da nonperitoneal perikolik veya perirektal dokulara yayılmış. Tümör visseral periton ya da direkt olarak diğer organ ve dokulara yayılmış.	T3 T4	N0 N0	M0 M0	Dukes B1-B2 Dukes B2
Evre 3: Herhangi bir derecede barsak duvar tutulumu ve lenfnodu tutulumu. 1-3 perikolik yada perirektal lenf nodu tutulumu var 4 ya da daha fazla perikolik veya perirektal lenf nodu tutulumu var Bir vasküler yatak boyunca lenf nodu metastazı	AnyT AnyT AnyT	N1 N2 N3	M0 M0 M0	Dukes C1 Dukes C2
Evre 4: Uzak metastaz	AnyT	AnyN	M1	Dukes D

McPhee, Paradakis, Tierney Current Medical Diagnosis and Treatment, international edition, 2007 alınmıştır.(23)

2.11.KOLOREKTAL KARSİNOMLARIN YAYILMA YOLLARI

Kolorektal karsinomlar;

- a) Komşu yapılara direkt invazyon
- b) İmplantasyon
- c) Lenfatik geçiş ve yayılım
- d) Hematojen yolla yayılım.

Kolorektal kanserler en sık lenfatik yolla yayılım gösterir. Barsak duvarının tüm katları tutulan hastaların %50'sinde lenf bezi metastazı saptanır. Karsinom hücrelerinin kan dolaşımına geçmesi ile meydana gelen hematojen yayılım en sık karaciğere, ikinci sıklıkta da akciğere olur (68).

2.12.KOLOREKTAL KANSERLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tüm solid tümörlerde prognoz temel olarak tümörün anatomik uzanımına bağlıdır. Prognostik araştırmalar, hastalığın moleküler patogenezi anlamak, hastanın nihai sonucunu tayin etmek, hasta anksiyetesini ortadan kaldırmak, uygun tedavi seçeneğini kararlaştırmak, özgül tedavi arayışlarını planlamak, tedavi sonuçlarını incelemek ve karşılaştırmak, çok merkezli klinik araştırma sonuçlarını tartışmak ve kalite kontrolünün yapılmasına yardımcı olmak için yapılır. Prognostik faktörler klinik araştırmalarda özellikle hasta stratifikasyonunda, randomize çalışmaların hasta gruplarında karşılaştırmayı sağlamada, hasta sonlanımındaki farklılıkların aydınlatılmasında ve yeni tedavi uygulamaları için hasta alt gruplarını belirlemede yararlıdır (76).

2.12.1. KLİNİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.12.1.1.YAŞ ve CİNSİYET

Kolorektal kanserin genç yaşta daha kötü prognoza sahip olduğunu ileri süren Moore ve arkadaşları, erken yaşta kolorektal kanser insidansı düşük olsada, tümör şüphesi taşıyan bütün bireylerin bu yönden incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Yapılan birçok çalışmada 40 yaş altında kolorektal kanseri olan hastalarda daha kötü bir prognoz rapor edilmiştir. Bunların büyük bir kısmı ileri evrelerde prezente olurlar; bu, gençlerdeki geciken tanıya, daha yüksek histolojik grade ve artmış sayıda müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörlere bağlanmıştır. Evre bağımlı yaşam süreleri analize edildiğinde, genç yaş grubu için rölatif prognozlar belirgin fark saptanmadığı bildirilmiştir. Bokey ve arkadaşları, 867 kolorektal kanserli hastada yaptıkları çalışmada, 75 yaş üstü hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının, 75 yaş altı hastalara göre daha kısa ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Jensen ve arkadaşları, 554 kolorektal kanserli hastada yaptıkları çalışmada, 70 yaş üstü hastalarda 5

yıllık sağkalım oranlarının, 70 yaş altı hastalara göre daha uzun olduğunu ama bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan birçok çalışmada, diğer malignitelerde olduğu gibi, kadınlarda daha iyi bir prognoz bildirilmesine rağmen, bu çalışmaların sonucunda istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. Aynı evrelerdeki kadın ve erkek hastalar arasında yapılan bir çalışmada, Köhler ve arkadaşları; cinsiyetin prognozu etkilemediği sonucuna varmışlardır. Aynı şekilde Bokey ve arkadaşlarının 867 kolorektal kanserli hastada yaptıkları çalışmada, erkek ve kadınlar arasında 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (77–82).

2.12.1.2.ASEMPTOMATİK VE SEMPTOMATİK HASTALAR

Muhtemelen daha erken evrede tanı almalarından dolayı asemptomatik kolorektal kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı semptomatik hastalara göre daha iyidir. Buna paralel olarak Gilbertson ve arkadaşları, asemptomatik dönemde saptadıkları invaziv adenokarsinomlu 25 hastada yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık sürvi oranını %92 olarak saptamışlar. Benzer şekilde Hertz ve arkadaşlarının, asemptomatik dönemde invazif adenokarsinoma olduğu saptanmış 58 hastada yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık sağkalımı %88 olarak saptamışlar. Sonuç olarak, kolorektal kanserlerde asemptomatik dönemde tanı konulmuşsa hastaların prognozları önemli derecede düzelmektedir (19,78,81).

Barsak obstrüksiyonu ve perforasyonu kötü prognoz ile beraberdir. Obstrüksiyonu olan hastalar çoğunlukla küratif cerrahi şansına sahip değildirler ve daha yüksek operatif mortalite ve morbiditeye sahiptir. Ayrıca bu hastalarda küratif cerrahiyi takiben daha yüksek oranlarda nüks oranları bulunmaktadır. Genel olarak obstrüksiyon saptanmış hastalarda küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık sürvi nadiren % 30' un üzerindedir (19,81).

Kolorektal kanserler ile hemoraji veya rektal kanamanın birlikteliği, genellikle daha erken tanı ve incelemeyi beraberinde getirdiğinden daha iyi bir prognoz ile birlikte (19,78,81).

Kolorektal kanserlerde daha nadir olarak görülen kilo kaybı akut olarak ortaya çıkmayan semptomlardan biri olup, varlığı kötü prognostik faktörlerden biridir (45).

2.12.1.3.AİLE ÖYKÜSÜ VE YANDAŞ KOLOREKTAL HASTALIK VARLIĞI

Genetik yatkınlık en büyük risk faktörü olmakla beraber kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sporadiktir. Yapılan çalışmalarda sporadik kanserlerde de bir genetik yatkınlığın olduğu anlaşılmıştır. Her ikiside otozomal dominant olarak geçiş gösteren; Familial adenomatöz polipozis(FAP) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) en sık görülen ailesel kolon kanseri sendromlarıdır ve bütün kolon kanserlerinin %5'inden azını oluştururlar. FAP'li hastalarda, kolorektal kanser tanısı, semptomatik hale geldikten sonra

konmuş ise prognozun kötüleştiği ve 5 yıllık yaşam oranlarının ise belirgin olarak azaldığı (% 27) bildirilmektedir. Tedavi edilmeyen FAP'li bir hastada kanserleşme %100'dür ve ortalama tanı ve ölüm yaşı 39 ve 42'dir. HNPCC'nin sporadik vakalara göre daha hızlı bir şekilde kanserleşen bir adenom zemininden geliştiğine inanılır ve daha çok sağ taraf tutulur. HNPCC 'de hayatta kalma süresi microsatellite –stable kanser, sporadik distal kolon ve rektum kanserlerine göre daha uzundur.

Ülseratif kolit zemininde gelişen kolorektal kanserde prognoz, koliti olmayanlara göre daha kötüdür ama 5 yıllık sağ kalım süreleri arasında istatistiksel fark yoktur. Bu, ülseratif kolit zemininden gelişen kanserlerin daha geç evrede tanı alması ve multisentrik olmaları ile ilgilidir. Kolorektal kanser gelişen Crohn hastalıklı hastalar genellikle gençtirler, müsinöz değişiklikler daha sık görülür ve ülseratif kolitte olduğu gibi tümör yüksek Grade'li displazi alanlarıyla ilişkilidir. Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası sağkalım süresi ortalama 65 aydır (19,31,82,83,85).

2.12.1.4.PRİMER TÜMÖRÜN LOKALİZASYON VE KONFIGÜRASYONU

Sağ ve sol kolon kanserleri arasındaki prognostik fark tartışmalı olmakla beraber pek çok çalışmada sağ kolon kanserinin rezeksiyonu sonrası sağkalımının, sol taraf kanser rezeksiyonundan daha fazla olduğu sonucu bildirilmiştir, ayrıca peritoneal refleksiyondaki veya altındaki rektal kanserlerin 5 yıllık yaşam oranları, refleksiyon üstündekiler ve kolon kanserlerine göre daha düşüktür. Daha da ötesi, rektal tümörler barsağın daha distalinde yerleşim gösterdikçe sağkalım da azalmaktadır. Bu farklılıkların nedeni bu bölgelerin lenfatik drenajların farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Daha üst lezyonların sadece süperior hemoroidal lenfatikler ile metastaz yapması beklenirken, daha aşağıdaki lezyonlar sadece bu yolla değil, buna ilave olarak orta ve alt hemoroidal lenfatikler yoluyla da metastaz yaparlar. Garlock ve arkadaşları, lezyonların Dentate hattın uzaklaştıkça, hastaların daha büyük bir oranının 5 yıllık hastalıksız kaldıklarını bildirdiler. Kırklin ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışma ise, peritoneal refleksiyonun yukarısı ve aşağısındaki tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Buna paralel olarak Bokey ve arkadaşlarının 867 hastada yaptıkları çalışmada, sağkalım olarak, sağ kolon ve sol kolon arasında herhangi bir fark saptanamamıştır (78,79,81,86,87).

Genel olarak polipoid ve ekzofitik kanserler, sesil ve ülser lezyonlara göre daha iyi prognoza sahiptir. Polipoid ve ekzofitik kanserlerde daha düşük oranda duvar penetrasyonu ve nodal metastaz görülür (78).

2.12.1.5.LOKAL NÜKS

Tümörün yeniden gelişimini, büyümesini ifade eden lokal nüks, muhtemel küratif rezeksiyon yapılan kolorektal kanserli hastaların % 4 ile 50'sinde (ortalama hastaların % 20-30) gelişir ve lokal nüks gelişen bu hastaların % 50'sinde uzak metastaz görülmediği bildirilmektedir. Bugün için, kolorektal kanserlerde sağkalımın lokal nüks gelişiminden ve tedavi ediliş biçiminden etkilendiği yönündeki görüş yaygın kabul görmektedir (81,88,89).

2.12.1.5.PERİ-OPERATİF KAN TRANSFÜZYONU

Perioperatif kan transfüzyonunun artmış nüks oranları ve azalmış sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu bildiren raporlar yayınlanmıştır. Kan taransfüzyonunu gerektiren faktörlerin bu olayda gerçek etken olabileceği üzerinde durulmaktadır. (78)

2.12.2.TÜMÖR EVRESİ İLE İLGİLİ OLAN FAKTÖRLER

2.12.2.1.TÜMÖR EVRESİ

Kolorektal kanserlerde prognozunu etkileyen en önemli faktör kuşkusuz tümörün klinikopatolojik evresidir (tablo 8). Kolorektal kanserler için küratif cerrahiden sonra 5 yıllık sağkalım oranı birçok çalışmada % 40–60 arasında bulunmuştur. Tanı anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %75'e kadar yükselbilmektedir (68,76,78,79,86,90,91).

Tablo 8. Aşağıdaki tabloda patolojik evrelemeye göre en düşük ve en yüksek 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir.

TNM	5 YILLIK YAŞAM SÜRESİ	DUKES VE SIKLIĞI	5 YILLIK YAŞAM SÜRESİ
EVRE 1	% 70–100	DUKES A(%15)	%81–100
EVRE 2	%58	DUKES B(%40)	%45–78
EVRE 3	%25–43	DUKES C(%25)	%15–43
EVRE 4	% 3–6	DUKES D(%20)	%0–10

2.12.2.2.KOMŞU ORGAN İNVAZYONU

Histopatolojik olarak, komşu organ tutulumu saptanan kolorektal kanserli hastaların yaşam sürelerinde anlamlı azalmalar görülmüştür. Komşu organ invazyonu kolorektal karsinomlarda % 5,5–16,7 oranında görülmektedir ve en sık: karın duvarı, ince barsaklar ve mesane, overler, üreterler, vajen ve uterus tutulmaktadır. Bu tutulumun 2/3' ü gerçek tümöral, 1/3' ü inflamatuardır. Tümöral lezyonun ve invazyona uğrayan çevre komşu organların, sağlam cerrahi sınır ile birlikte bir bütün olarak rezeke edilmesi, küratif tedavi için çok önemlidir (78,81,92).

2.12.2.3.LENF NODU TUTULUMU

Tüm evreleme sistemlerinin bir parçası olan nodal tutulumun, bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır, fakat Dukes'ün de gösterdiği gibi sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Apikal lenf nodu tutulan hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 17, tutulmayanlarda ise % 45 iken dörtten fazla lenf nodu tutulan hastalarda 5 yıllık sağkalım % 6, dörtten az lenf nodu tutulanlarda % 44'tür. Hastaların yaşam süresi; pozitif lenf düğüm sayısının artması, ana vasküler gövdeler boyunca olan ya da vasküler sapın apeksindeki lenf düğümünün pozitifliğiyle ve retrograd lenfatik yayılım ile olan lenf düğümlerin tutulması ile azalmaktadır. Bölgesel lenf nodlarında yayılım yok demek için 12 ile 17 arası lenf düğümü incelenmelidir (76,78,79,86,93,94).

2.12.3.HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.12.3.1.HİSTOPATOLOJİK TÜMÖR TİPİ VE GRADE'İ

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunu adenokanserler oluşturur. Müsinöz adenokanser, taşlı yüzük hücreli adenokanser ve undiferansiye kanser gibi bazı subtipler tipik adenokarsinomaya göre daha kötü prognoza sahiptir. TNM sınıflamasına göre tümördeki müsin içeriğinin %50'nin üstünde olmasıyla tanımlanan müsinöz adenokansere diferansiasyona göre iyi, orta ve az grade verenler varsa da Dünya Sağlık Örgütü' ne göre az diferansiye bir kanserdir. Taşlı yüzük hücreli karsinom, % 50'den fazla intrastoplazmik müsin içeren tek tek duran, malign hücrelerden oluşur ve kolorektal kanserlerin % 1'ini oluşturur. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar, diğer müsinöz olmayan kolorektal karsinomlara göre daha ileri evre, daha fazla perirektal yayılım, daha fazla lenf düğümü metastazı, daha sık ve erken dönemde uzak organ metastazları ve daha kötü prognoz gösterir. Kolorektal kanserlerin % 1'ini oluşturan indiferansiye kanserler genellikle iyi sınırlı, tekdüze ve orta büyüklükte nükleuslu, belirgin nükleolusludurlar. Bu tümörlerde mitoz sıktır ve peritümoral lenfosit infiltrasyonu bulunur. İndiferansiye kanserler sıklıkla diploid özelliktedir, bunların p53 sunumu azdır ve mikrosatellit instabilite gösterirler ayrıca tipik adenokarsinomlara göre de daha kötü prognoza sahiptirler.

Tümörde grade, tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre yapılıdır. Hastaların %15–20'si Grade I (iyi diferansiyedir). %60–70 Grade II (orta diferansiye) %15–20'si Grade III (az diferansiyedir). Bazı multivaryet analizler, histolojik derecelemenin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve prognozu belirlemede iyi sonuç verdiğini belirtmektedir. Daha yüksek derecedeki kolorektal kanserler, yüksek bir malignite derecesi, daha çok lokal yayılım, artmış venöz invazyon sıklığı, uzak metastaz, lenf nodu metastazı ve daha az kür şansı ve sağkalıma sahiptirler (73,76,78,79,81,86,92,95,96).

2.12.3.2.TÜMÖR ÇAPI

Birçok kanserde, primer tümörün büyüklüğü, tümörün lenfatik ya da hematojen yayılımı ile bağlantılıdır. Buna karşın, kolorektal adenokarsinomlar; tümörün boyutu ile prognoz arasında çok az ya da hiç etki olmadığından bu kuralın dışında bırakılabilir. Yapılan çalışmalarda tümör boyutu ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bokey ve arkadaşlarının 867 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 5cm'den küçük ve 5 cm'den büyük tümörler arasında 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Sonuç olarak; tümör çapı ile sağkalım arasındaki bağlantıyı araştıran birçok çalışmada prognostik önem saptanmamıştır (76,79,81).

2.12.3.3.LENFATİK DAMAR İNVAZYONU

Lenfatik damar invazyonu, biproportional hazard analizlerde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Lenfatik damar invazyonu düşük sağkalım ile beraber olup sıklığı evre, grade ve lenfnodu metastazı varlığı ile artmaktadır (19,78).

2.12.3.4.KAN DAMARI (VENÖZ İNVAZYON)

Kolorektal kanserlerin venöz invazyonu; (perikolonik ve perirektal yağ dokusundaki) genellikle rezeksiyon sonrası lokal rekürrens, organ metastazı ve azalmış sağkalım ile beraberdir. Çok değişkenli analiz çalışmalarında bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptanmışsada, bu barsak duvarına sınırlı kanserler için tartışmalıdır (19,78,97).

2.12.3.5.PERİTÜMÖRAL LENFATİK İNVAZYON

Tümörün içinde ve çevresinde artmış lenfositik infiltrasyon, invaziv maligniteye karşı verilen konak immun yanıtının göstergesidir. Birçok çalışmada iyi prognostik faktör olarak tanımlansa da bu konudaki bilgiler yeterli boyutta değildir. (19,76,78)

2.12.3.6.PERİNÖRAL İNVAZYON

Bağımsız kötü prognostik faktör olarak tanımlanan perinöral invazyonun varlığı yüksek nüks ve azalmış sağkalım ile beraberdir (78,98).

2.12.3.7.EOZİNOFİLİK VE MAST HÜCRESİ İNFİLTRASYONU

Her 30 yağ immersion alanında 4 ya da daha fazla mast hücrelerinin varlığı, daha düşük sağkalım ile koreledir ve bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Eozinofilik infiltrasyon farklı çalışmalarda çıkan sağkalım ile ilgili çelişkili iddalar üzerine tartışmalı bir konu olarak kalmaktadır. (78,99)

2.12.3.8.LENF NODU REAKSİYONUNUN PATERNİ

Tümörü drene eden lenf nodlarındaki sinüs histiositozisi ve parakortikal immunoblastik aktivite iyi sağkalım ile koreledir (78).

2.12.4. KOLOREKTAL CERRAHİN DENEYİMİ

Tüm kanser ameliyatlarında olduğu gibi kolorektal kanserlerde de özellikle rektum kanserinde daha önemli olmak üzere amaç, ilgili segmenti besleyen kan damarı göz önünde bulundurularak tümörü içeren alanı çevre lenfatikleri ile beraber ve güvenli cerrahi sınırlarla geniş olarak çıkarmak ve gerilimsiz bir anastomoz oluşturmaktır. Ameliyatın kolorektal cerrahi eğitimi almış deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önemli bir prognostik faktör olup ameliyat sonrası morbidite, mortalite ve yerel nüks oranları azalmakta, sağkalım oranları ise artmaktadır (92,94).

2.12.5.MOLEKÜLER BELİRTEÇLER:

Moleküler tanı için yeni teknolojilerin keşfi ile moleküler markırların prognozdeki değerleri ile ilgili literatür çalışmaları patlaması olmuştur. Kolorektal tümörlerde en çok çalışılan p53 geni olmuştur. Bunlardan bazıları aşağıda anlatılmıştır.

2.12.5.1.DNA ploidi Diploid tümörler DNA içerik histogramda tek pike sahipken anöploid tümörler anormal kromozom dengesine sahip olup ilave piklere sahip olabilir, sunulan hücre popülasyonları diploid hücrelerden daha az ya da daha çok DNA ya sahip olabilir. Ploidi ölçen standart bir yöntem olmadığından çalışmaların sonucu ihtiyatla yorumlanmalıdır. ASCO Tümör markırları uzman panelinde ploidy analizi ile ilgili 31 çalışma yayınlanmış. Bu çalışmaların 24'ünde DNA anöploid tümörlerin istatistiki olarak anlamlı bir şekilde DNA diploid tümörlere göre daha kötü prognoza sahip oldukları saptanmıştır. Bu 24 çalışmanın 20'sinde anöploidi çok değişkenli analizlerle değerlendirilmiş ve 13 çalışmada bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuş. Sonuç olarak anöploid tümörler diploid tümörlere göre daha düşük sağkalıma sahiptirler (19,85).

2.12.5.2. 18q/DCC geni bir tümör baskılayıcı gendir. Eksprese olmadığı durumda Evre II kolorektal kanserler için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. DCC geni negatif tümörlerde daha fazla karaciğer metastazı olduğu da ileri sürülmüştür.

2.12.5.3.K-ras mutasyonları, kolorektal karsinomların erken evresinde %12–75 oranında gerçekleşmektedir. Özellikle Evre II hastalıkta daha kötü prognoza işaret eder. Multivariyet analizler K-ras mutasyonlarının, artmış rekürrens riski ve ölüm ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu bulgular ümit vericidir ancak yararlılığını kanıtlamak için daha geniş çalışma sonuçları beklenmektedir.

2.12.5.4.Timidilat sentaz ekspresyon düzeyi ile prognoz ve 5- flurourasil temelli tedavilere yanıt oranı arasındaki bağıntılar araştırılmıştır. TS' in aşırı ekspresyonu, kötü prognoz ve kemoterapiye yanıtızlık ile beraberdir. TS protein düzeyi Dukes evresiyle koreledir. Diğer patolojik özelliklerden bağımsız olarak prognostik güce sahip olduğu

vurgulanmaktadır.

2.12.5.5.P27 Potansiyel tümör baskılayıcı fonksiyona sahip bir gendir. Bu genin ekspresyon düzeyi azaldığında, kolorektal karsinomlu hastaların prognozu kötüleşmektedir. Özellikle Evre II hastalarda çok güçlü bir prognostik faktör olduğu için adjuvan tedavi alacak hastaların seçiminde yardımcı olabilir.

2.12.5.6.bcl-2, Hücre sağkalım ve ölümünde fonksiyon gören bir protein ailesinin ferdidir. Tümör hücrelerinin apoptoza gitmesini önlemektedir. bcl-2 pozitif Dukes C tümörlerde daha kötü prognoz izlenmektedir. Genel olarak kolorektal tümörlerde evre ve sağ kalım ile korelasyon göstermektedir.

2.12.5.7.p53 geni, kromozom 17'nin kısa kolunda yer alan, insan tümörlerinde en sık mutasyona uğradığı saptanan gendir. p53 mutasyonlarının sık olarak ileri evre tümörlerde saptanması, agresif tümör davranışı lehine değerlendirilmiştir. p53'ün aşırı ekspresyonunun, lenf nodu infiltrasyonu, uzak metastaz ve sağkalım azalması ile birlikte olduğu vurgulanmıştır. Ancak yine bu çalışmalarda çok sayıda metodolojik hata görülmüştür(19,76,85).

2.12.6. TUMÖR BELİRTEÇLERİ (CEA VE CA 19-9)

Karsinoembriyonik antijen ilk olarak 1965 yılında kolorektal kanserde rapor edildi. Bu antijen embriyoda fetal barsakta, pankreas ve karaciğerde tespit edildi. CEA molekül ağırlığı 200 kDa olan, normal erişkin barsak mukozasında bulunmayan ancak primitif endodermden bulunan bir glikoproteindir. CEA düzeyinin 5 mg/dl' den yüksek olmasının tümör evresinden bağımsız olarak, sağkalım üzerine olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. CEA değerlerinin çok yüksek bulunması akla uzak metastazı getirmelidir. CEA düzeyleri direkt olarak tümör yükü ile korele olmayabilir, ancak genellikle tümörün evresi ile koreledir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki preoperatif dönemde yüksek CEA değerleri; hastalık evresi, tümör diferansiyasyonu ve metastaz bölgesiyle bağlantılıdır. CEA düzeyinin kolorektal kanserli hastalarda ameliyat öncesi Dukes evresinden bağımsız olarak prognostik bilgi verdiğini savunan çalışmalar bulunsun da, genellikle Dukes evresiyle korelasyon halindedir. CEA düzeylerinin yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı veya tarama amacıyla kullanılması önerilmez. Özellikle kolorektal kanserlerde küratif rezeksiyona yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Kolorektal kanserlerin % 30'nun CEA üretmediği ve preoperatif dönemde normal CEA düzeylerine sahip yaklaşık % 40 hastada nüks sonrası CEA düzeylerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. CEA'nın karaciğer metastazı ve retroperitoneal nüksünde sensitivitesi %75-78 iken bu oran akciğer ve peritoneal metastazlarda % 42-46 kadardır.

CA 19–9, monoklonal bir antikordur. Kolorektal kanserlerin % 20–40’ da yükseldiği bildirilmiştir en yüksek sensitivite metastazik hastalarda bulunmaktadır. CA 19–9 düzeyleri mide adenokanserinde, pankreas, over, mesane ve akciğerin adenokanserinde de yükselebilir. CA 19–9 düzeylerine kolorektal kanserlerde tanı, tarama, takip ve evreleme amacıyla bakılması önerilmez bununla beraber seçilmiş, nüks açısından yüksek riskli hastalarda faydalı olabilir(51,64,76,94,78,81,85,100-102).

2.12.7.VEGF

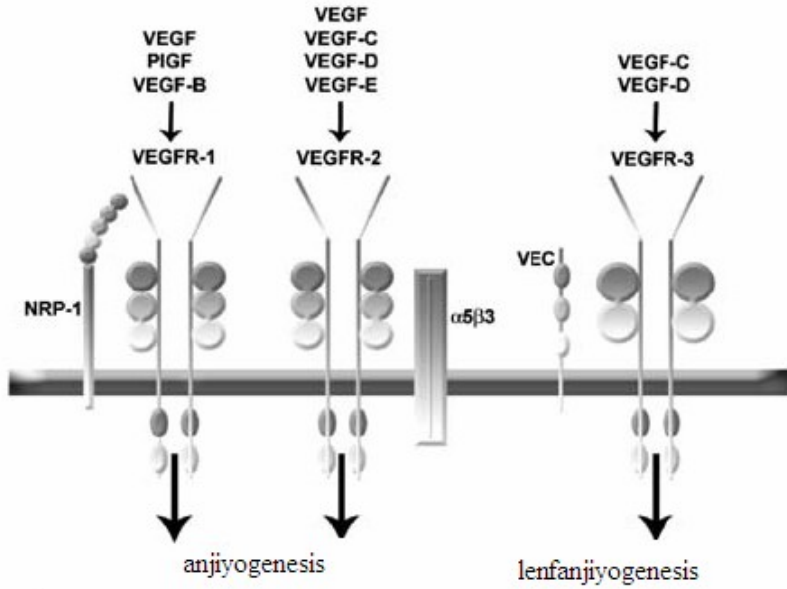
Tümörün büyümesi için şart olan angiyojenesis var olan damar yapılarından yeni damarların gelişimi anlamına gelmektedir. Kanser biyolojisinde anjiyojenesisin rolü ilk olarak Folkman tarafından 1971’de savunulmuş. Solid tümörlerin çaplarının neovaskülarizasyon yokluğunda 2–3 mm³’ le sınırlı kalacağını dile getirmiştir. Daha sonraki araştırmacılar da hem deneysel hemde insan çalışmalarında tümör büyümesinin anjiyojenese bağlı olduğunu kesin kanıtlarla göstermişlerdir(8,9). Son zamanlarda anjiyojenesisin yalnızca tümörün büyümesinde gerekli olmadığını aynı zamanda premalign tümörün kansere ilerlemesinde, kanser hücrelerinin dolaşıma geçmesinde, uykuda kalmış mikrometastazların açık metastazik lezyonlara dönüşmesinde de etkili olduğu anlaşılmıştır, yani angiyojenesis kanserin çok erken evrelerinden uzak metastaz olan son dönemlerine kadar her evrede rol alır (11-14).

Son 2 dekatta 20’ den daha fazla büyüme faktörü, sitokin ve diğer bazı maddelerin proanjiyogenik aktiviteye sahip oldukları bulundu. VEGF çok güçlü anjiyogenik faktörlerden biridir. Endotelial hücreler için spesifik mitojenik aktiviteye sahiptir, diğer hücre tipleri için mitojenik aktiviteden yoksundur (14).

VEGF trombosit kaynaklı büyüme faktör ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin üyeleri arasında VEGF- A, VEGF- B, VEGF- C, VEGF- D, VEGF- E ve Plasental Büyüme Faktörü (PGF) bulunur (103). VEGF; 206, 189, 165,145 ve 121 aminoasitten oluşan 5 farklı izoformu olan heparin bağlayıcı bir polipeptittir. Farklı VEGF izoformları hemen hemen daima endotel hücrelerinden eksprese olan iki tirozin kinaz reseptörüne, VEGFR-1 (flt-1) ve VEGFR-2 (KDR/flk-1) bağlanır. VEGF yalnızca endotelial hücrelerinin çoğalmasını uyarmaz aynı zamanda vasküler permeabilite ve tümör damarlarından proteinlerin extravazasyonuna yol açarak muhtemel tümör gelişimine stromal hücre invazyonu yapacak fibrin matriks oluşumunu sağlar. Tümör hücre tiplerinin çoğu birçok VEGF isoformlarını eş zamanlı salgılar ancak bunlar arasında en baskın olanı VEGF 121 ve 165 tir (14).

VEGF tümör anjiyojenesisinde merkezi bir rol oynar. VEGF’ ün tümör hücreleri tarafından salınımı hipoksi tarafından uyarılır. VEGF salınımı ayrıca onkojenlerin

aktivasyonuna yol açan Ras, tümör supressör genlerinin inaktivasyonuna yol açan p53 geni ve Transforming Growth Faktör beta ile Nitrik Oksit gibi bazı sitokinler tarafından uyulur. VEGF'ün inhibisyonu ile tümör büyümesinin supresyonu in vivo gösterilmiştir (14).



Şekil 4. VEGF ve VEGFR sistemi (84)

VEGF suda çözülen bir peptit olup tümörler tarafından çeşitli vucut sıvılarına salgılandığı bulunmuştur. Yüksek seviyelerde malign plevral effüzyon ve asitte bulunmuştur. İlk olarak 1994 yılında serum VEGF düzeylerinin kanserli hastalarda normal hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bildirildi. Farklı kanser tiplerine sahip hastalarda yapılan sonraki çalışmalarla bu doğrulandı. Daha sonra yapılan çalışmalarda VEGF'ün serum düzeyi tümörün evresi, mikrodamar dansitesi ve tümörün yaygınlığı ile histolojik tipe bakılmaksızın anlamlı bir şekilde uyumlu bulundu (14).

Çok az istisna dışında yapılan çalışmalarda tümörün VEGF salınımı ile tümörün ileri evresi ve kötü yaşam beklentisi arasında çok sıkı bir ilişki bulundu. Bu ilişki ayrıca osteosarkom, melanoma ve hatta lösemi gibi diğer birçok kanser türünde de doğrulandı. Birçok kanser de VEGF'ün tümörden salınımının geleneksel klinikopatolojik prognostik faktörlerden bağımsız olarak yaşam süresi ve tümör rekürensi üzerinde önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (14).

Eldeki geniş literatür bilgilerine göre VEGF'ün insan kanserlerinin bir çok tipinde tümörün durumunu gösteren faydalı bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca çalışmaların çoğu hastalığın sürveyi hakkında da bilgi verdiğini dile getirmişlerdir.

Gastrointestinal kanserler üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF'ün dolaşımdaki seviyesinin prognostik değeri çok anlamlı bir şekilde gösterilmiştir. Kolorektal kanserler bu amaçla en fazla çalışma yapılan kanser tipi olmuştur. Drix ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VEGF düzeyi yüksek olan kolorektal kanserli hastalarda tümörün ikilenme zamanı kısa bulunmuş ve VEGF'ün serum seviyelerinin tümörün evresi ve nodal tutulumunu göstermede yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu gösterildi. Daha sonra yapılan birçok çalışma bunu desteklemiştir. Onogawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF-C ve VEGF-D'nin Kolorektal kanserlerde heterojen salgılandığı ve bunların salınımının kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca aniyogenes ve lenfanjiyogenesde de rol oynadığı nihayetinde tümörün büyümesi ve metastazlarda önemli bir etkilerinin olduğu gösterilmiştir (14,103).



Kolorektal kanserlerin progresyonunda tümör hücrelerinin anjiyogeneik potansiyeli artıyor. APC, p53 geninin mutasyonu veya kaybı, K-ras'ın aktivasyonu direkt ya da indirekt olarak VEGF ekspresyonunu artırır.

Şekil 5. kolorektal kanserlerde VEGF'ün değişimi(84)

K. Werther ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek preoperatif VEGF düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş (104). Nakayama Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yüksek VEGF düzeylerinin daha ileri evre kolorektal kanserlerde özellikle nüks gelişen ve durumları kötü olan hastalarda görülebildiğini ve bunların postoperatif

dönemde ilave immüno kemaotripsiye ihtiyaç duyabileceklerini söylemişlerdir (105). Hyodo I. ve arkadaşlarının bir çalışmasında VEGF ün tümör metastası, hastanın yaşam süresi ve gastrointestinal kanserli bir hastanın kemoterapiye yanıtının tahmininde önemli bir marker olduğu dile getirilmiş (106). Benzer şekilde Karayiannakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VEGF'ün kolorektal kanserlerin progresyonunda ve uzak metastaz yapısında önemli bir rol oynadığına işaret etmişlerdir (107). Lissoni ve arkadaşlarıda ilerlemiş neoplastik hastalıkların artmış endojen VEGF salgılanması ile ilişkili olabileceğini ve ayrıca yüksek serum VEGF düzeyleri ile kötü prognoz arasındaki ilişkinin yalnızca neovaskülarizasyonun uyarılması ile ilişkili olmadığını aynı zamanda VEGF ilişkili imünsüpresyonunda rol oynadığını yaptıkları çalışmada dile getirmişlerdir (108).

2.13.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA TEDAVİ

2.13.1.CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi rezeksiyon kolorektal kanserli hastaların çoğu için seçkin tedavi seçeneğidir. Amaç etkilenen barsak segmenti ve lenfatik drenajının tamamen çıkarılmasıdır. Çıkarılacak kolon segmentinin büyüklüğü kolonun vasküler anatomisi ve regional lenf nodu dağılımına göre belirlenir. Kolon ve rektum adenokanserleri için cerrahi prensipler temelde aynıdır. Rezeke edilen parça, cerrahi sınırların değerlendirilmesi için patolog tarafından incelenmelidir. Tümörün her iki tarafında 5 cm normal barsak sınırı ideal olmakla beraber, spesmenle birlikte yeterli miktarda mezenter rezeke edilmiş ise 2 cm uzaklıkta uçlar da yeterli olabilir. Az diferansiye ve anaplastik kanserler için daha geniş sınır gerekir. Bu şekilde rezeksiyon anastomoz bölgesindeki nüksü minimize edebilir. Çok geniş kolonik ve lenfnodu rezeksiyonu sağkalımı artırmamaktadır ve buna karşılık morbiditeyi arttırmaktadır. Günümüzde en sık laparoskopik yöntem kullanılmakla beraber açık cerrahiye üsünlüğü halen tam olarak değerlendirilmemiştir.

Yapılan cerrahi işlemler

Çekum, çıkan kolon, transver kolon ve inen kolon tümörlerinde: Sağ hemikolektomi, Sol hemikolektomi, Transvers kolektomi, sigmoid kolektomi, Subtotal -Total Kolektomi, Genişletilmiş lenfadenektomi, Laparoskopik kolektomi

Sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde:

Rektum kanserinde sfinkter koruyucu yöntemler; Anterior rezeksiyon (Mayo ameliyatı - Dixon ameliyatı), Kolo-anal anastomoz, Abdomino-sakral rezeksiyon, Pull-through rezeksiyon, Abdominoperineal rezeksiyon (Miles ameliyatı, APR)

Diğer: Laparoskopik cerrahi, Palyatif Tedavi, Lokal Tedavi (32,44,45,23,85,109).

2.13.2.KOLOREKTAL KARSİNOMLARDA KEMOTERAPİ VE RADYOTERAPİ

Primer tedavisi cerrahi olan kolorektal kanserlerde kemoterapi ve radyoterapi tedaviye eklenmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi, cerrahi öncesi (neoadjuvan), cerrahi sonrası (adjuvan) veya palyatif amaçlı uygulanabilmektedir. Ayrıca kemoterapi de sistemik ve periton içi olarak uygulanabilmektedir. Kolorektal kanserlerde prognoz potansiyel küratif cerrahi geçiren hastalarda primer tümörün cerrahi sırasındaki evresi ile güçlü bir şekilde koreledir. Makroskobik tümörün tamamen çıkarılmasına rağmen cerrahi sırasında serozaya penetre olan ya da regional lenf nodu metastazı olan hastalarda yüksek nüks oranları bulunmaktadır. Cerrahiye takiben relaps oranları Evre 2 hastalık için % 20–30, Evre 3 hastalık için % 50–80 arasında değişmektedir. Ayrıca agresif cerrahi rezeksiyon geçiren izole karaciğer ve akciğer metastazı olan hastalarda yüksek oranlarda karaciğer, akciğer ve başka bölgelerde nüks oranları ile beraberdir. Böyle yüksek riskli hastalarda mikroskobik tümör alanlarını yok edecek etkili bir adjuvan tedavi gereklidir. Kolorektal karsinomlar çoğunlukla kemoterapötik ajanlara dirençli tümörlerdir. Ancak cerrahi sonrası adjuvan tedavi alan kolorektal kanserli spesifik hasta gruplarında tümör rekürrensının geciktiği ve sağkalımın arttığı çeşitli çalışmalarda bilgileriyle gösterilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan kemoterapi modelleri; 5-Fluorourasil, Leucovorin (Folinik asit), Levamizol, Oksaliplatin, İrinotekan ilaçları ve bu ilaçlar ile yapılan çeşitli kombinasyonlardır.

Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile rektum kanserlerinde; evre düşürme, rezektabiliteyi arttırma, etkili sistemik tedaviye erken başlama ve sfinkter korunmasına olanak sağlamaktadır. Uygulama sahasında geniş ince barsak segmentlerinin bulunması ve toksisitesi, kolon kanserinde radyoterapinin etkili biçimde uygulanmasını engeller. Bu nedenle adjuvan tedavi olarak radyoterapinin kolon kanserindeki yeri halen tartışmalıdır. Radyoterapi rezeke edilemeyecek kadar büyük tümörlerin rezeksiyona uygun hale gelmesi ve ileri rektum kanserlerinde kanama ve ağrının palyatif tedavisi içinde kullanılabilir. Son zamanlarda Rektum kanserli hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun verilmesinin lokal rekürrensi azalttığı ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (19,32,110-113).

2.14.KOLOREKTAL BÖLGE KANSERLERİNDE UZUN DÖNEM TAKİP

Yeni tanı alan olguların %70-80'inde küratif cerrahi tedavi yapılabilmektedir. Ancak küratif tedavisi yapılan olguların da yaklaşık olarak %35-40'ında hastalık lokal ya da metastatik hastalık şeklinde nüks etmektedir (114). Nüks genellikle küratif tedaviden sonraki ilk beş yıl içerisinde gözlenmekte olup, sıklıkla da ilk üç yıl içerisinde. Nüks etmiş

hastalığın tedavisi genellikle küratif değildir ve fatal seyreder. Bu nedenle küratif tedavisi yapılan kolorektal kanserlerde amaç, asemptomatik dönemde, küratif tedavisi yapılabilen nüks hastalığı saptamaya yönelik olmalıdır. Bu amaçla 1950’li yıllarda Wangensteen ve diğer araştırmacıların ikinci bakış (second-look) cerrahisi ile başlattıkları kolorektal kanserli hasta izlemindeki gelişmeler, günümüze kadar çeşitli ilerlemeler göstermiştir (115). Anamnez ve fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, karsinoembriyonik antijen (CEA), dışkıda gizli kan, akciğer grafisi, kolonoskopi, proktosigmoidoskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi ve immünosintigrafi gibi yöntemler, günümüzde izlem amacı ile kullanılabilen yöntemlerdir. Fakat bu yöntemlerin, izlemi yapılan kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı ve kür oranlarını belirgin şekilde arttırdığı henüz gösterilememiştir. Ayrıca, bunların hangi sıklıkta yapılacağı, ne kadar süre ile yapılacağı, hangi hasta ya da hasta gruplarına uygulanacağı, maliyetleri vb. nedenlerle izlemin nasıl yapılması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur (116,117).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta grubu: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine Ağustos 2006– Ekim 2007 tarihleri arasında başvuran, histolojik olarak kolorektal kanser tanısı almış, kemoterapi ve radyoterapi almamış hastalar alındı. Hastalar cinsiyet, yaş, evre, lokalizasyon, metastaz ve cerrahi operasyon durumuna göre gruplandırıldı. Hastaların 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olmak üzere iki grubu oluşturuldu. Opere olan hastaların evrelemesi patolojik olarak, metastatik ve inoperabl hastaların ise radyolojik ve klinik olarak yapıldı. Hastaların Evrelemesinde AJCC, TNM, ASTLER-COOLLER'e (MODİFİYE DUKES) evreleme sistemleri kullanıldı. Ayrıca hastalar evre I-II ve evre III-IV olarak iki gruba ayrıştırıldı. Lokalizasyona göre kolon-rektum, rektosigmoid bölge kanserleri olarak gruplandırıldı. Metastatik ve metastatik olmayanlar diye iki grup oluşturuldu. Metastatik hastalar ise; karaciğer metastazı olan hastalar ve diğer bölgelere metastazı olan hastalar olarak bölündü. Cerrahi olan hastalar ve cerrahi olmayan hastalar olarakta iki grup oluşturuldu.

Hastaların serum VEGF düzeylerinin evre, metastaz, CEA, lokalizasyon, yaş ve cinsiyete göre değişimleri analiz edildi.

Hastalar çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve kabul edenler çalışmaya dahil edildi.

Kan örnekleme: Periferik kan örnekleri steril cam tüpüne (BD Vacutainer 55 T: II Advance REF 367955) alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum ayrıştırıldı ve – 20 °C de örnekler çalışılincaya kadar bekletildi. Kan örnekleri çalışılmadan önce oda sıcaklığında 30 dakika bekletilip çalışmaya alındı.

3.2.VEGF: Serum örnekleri analiz edilmeden önce oda sıcaklığında eritildi. Serum VEGF düzeyleri üretici firmanın talimatlarına göre, ticari olarak elde edilen human VEGF quantitative ELISA kit (Lot no: S083107B) ile belirlendi. Okuma Sunrise Tecan microtiter plate reader ile 450 nm de yapıldı. ELISA kitinde antikorlar VEGF 165 izoformuna karşı oluştu.

3.3. CEA: Serum CEA ve CA 19.9 düzeyleri ECLIA ile Elecsys 1010/2010 ve modular analytics E170 cihazında çalışılarak elde edildi.

3.4.İstatistik: istatistiksel analiz SPSS istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında Independent t testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson correlations testi, VEGF'ün metastaz yerine göre değişimi için de Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 71 hasta alındı. Bu hastaların 29'u kadın ve 42'si erkek cinsiyetinde idi. Hastaların yaşları 27 ve 81 arasında değişiyordu.

Hastaların demografik ve laboratuvar verileri; hastaların yaşları 27–81 arasında değişiyordu, ortalama 53,3 (standart sapma $\pm 13,14$) kırk yaş altı hasta sayısı 16 (%22,5), kırk yaş üstü hasta sayısı 55 (%77,5), Erkek hasta sayısı 42 (% 59,2), kadın hasta sayısı 29 (% 40,8), erkek / kadın oranı 1,4 olarak bulundu. Cerrahi operasyon olan hasta sayısı 56, cerrahi operasyon olmayan hasta sayısı 15, VEGF düzeyi 0.002–1362 pg/ml (ortalama 190,37) standart sapma $\pm 273,19$, CEA düzeyi 0.35–1000 ng/ml (ortalama 49,84) standart sapma $\pm 168,90$ olarak bulundu.(tablo 9)

Cinsiyete göre yaş ortalamaları; kadın yaş ortalaması 52.44 ± 13.023 , erkek yaş ortalaması 53.95 ± 13.352 bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı.(p=0. 639) (tablo 10)

Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı; kolon kanseri 36 (% 50,3), rektum kanseri 35(% 49.7), rektsigmoid kanser 44 (% 62) olarak bulundu. (Tablo 11)

Bizim vakalarımızın yapılan analizinde adenokanser histopatolojisine sahip hastaların sayısı 63 (% 88,7), müsinöz kanserin sayısı 6 (%8,5) ve diğer tiplerin sayısı 2 (% 2,8) olarak saptandı.(tablo 12)

Hastaların evrelere göre dağılımı; Evre I hasta sayısı; 6 (% 8,5) Evre II hasta sayısı; 16 (% 22,5) Evre III hasta sayısı; 32 (% 45,1) Evre IV hasta sayısı; 17 (% 23,9) olarak bulundu (tablo 13).

Hastaların metastaza göre dağılımı; metastazı olmayan hasta sayısı; 54 (%76,1), karaciğer metastazı olan hasta sayısı; 10 (%14.1), Akciğer metastazı olan hasta sayısı; 2 (%2.8), Periton metastazı olan hasta sayısı; 3 (%4.2), beyin metastazı olan hasta sayısı; 1 (%1.4), Mediasten metastazı olan hasta sayısı; 1.4 (%1.4) olarak bulundu.(tablo 14)

Metastaz bölgeleri karaciğere olan metastaz ve diğer bölgelere olan metastaz olarak ikiye gruba bölündü. Bu iki grubun VEGF düzeyleri ile olan ilişkisi Kruskal Wallis testi ile analiz edildi anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0.626).

VEGF düzeylerinin 40 yaş altı ve üstüne göre değişimi; 40 yaş altı hastaların VEGF ortalama değeri 186,82 pg/ml $\pm 273,8540$, 40 yaş üstü hastaların VEGF ortalama değeri 191.33 pg/ml $\pm 275,49$ (p=0.955) olarak bulundu (tablo 15).

VEGF düzeylerinin cinsiyete göre değişimi; kadınlarda ortalama VEGF düzeyi 177,30 pg/ml $\pm 283,63$ erkeklerde ortalama VEGF düzeyi 199,40 pg/ml $\pm 268,84$ (p= 0.740) olarak bulundu.(tablo 16)

VEGF düzeylerinin lokalizasyona göre değişimi; kolon kanserinde 225,97 pg/ml $\pm$ 324,88 rektum kanserinde 153,76 pg/ml $\pm$ 205,66 (p=0.269) olarak bulundu.(tablo 17)

VEGF'ün Evre I–II ve Evre III–IV'e göre değişimi; Evre I–II de 49.99 pg/ml $\pm$ 100,30, Evre III–IV'te 253,41 pg/ml $\pm$ 302,24 (p<0.003) olarak bulundu. (Tablo 18)

Serum VEGF düzeyleri ile CEA arasında korelasyon saptandı (p<0.01) (şekil 6). VEGF ile hastalığın evresi arasında korelasyon saptandı.(p<0.01) (şekil 7)

Hastalarımızın metastaz durumu değerlendirildiğinde en sık karaciğere metastaz görülürken histopatolojik olarak hastalarda en sık adenokarsinom saptandı. Hastaların evrelere göre dağılımı incelendiğinde de başvuru sırasında en sık evre III hastalara rastlandı.

Serum VEGF düzeyinin yaş, cinsiyet, lokalizasyon ile anlamlı bir ilişkisi saptanmazken Serum VEGF düzeyi ile evre ve CEA düzeyleri arasında anlamlı bir şekilde korelasyon saptandı (p<0.01).

Tablo 9. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar verilerinin dağılımı

Parametreler	Tüm hastalar ve değerler	Standart sapma
Yaş	27–81 (53,3)	$\pm$ 13,14
40 yaş altı hasta	16 (%22,5)	
40 yaş üstü hasta	55 (%77,5)	
Erkek	42 (% 59,2)	
Kadın	29 (% 40,8)	
Cerrahi operasyon olan hasta	56	
Cerrahi operasyon olmayan hasta	15	
VEGF	0.002–1362 pg/ml (190,37)	$\pm$ 273,19
CEA	0.35–1000 ng/ml (49,84)	$\pm$ 168,90

Tablo 10. Kadın ve erkek yaş ortalamaları

Parametre	Yaş ortalaması	Standart sapma
Kadın	52.44	$\pm$ 13.023
Erkek	53.95	$\pm$ 13.352

Tablo 11. Hastaların tümörün lokalizasyona göre dağılımı

Parametreler	Hasta sayısı	%
Kolon kanseri	36	(% 50.3)
Rektum kanseri	35	(% 49.7)
Rektosigmoid kanser	44	(% 62)

Tablo 12.Hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı

Parametreler	Hasta sayısı	%
Adenokarsinom	63	(%88.7)
Müsinöz karsinom	6	(%8.5)
Yassı hücreli karsinom	2	(%2.8)

Tablo 13.Hastaların evrelere göre dağılımı

Evreler	Hasta sayısı	%
Evre 1	6	(% 8.5)
Evre 2	16	(% 22.5)
Evre 3	32	(% 45.1)
Evre 4	17	(% 23.9)

Tablo 14. Hastaların metastaz durumuna göre dağılımları

Parametre	Hasta sayısı	%
Metastas olmayan hasta	54	(%76.1)
Karaciğer	10	(14.1)
Akciğer	2	(%2.8)
Periton	3	(%4.2)
Beyin	1	(%1.4)
Mediasten	1	(%1.4)
Toplam	71	(%100)

Tablo 15. VEGF düzeylerinin 40 yaş altı ve üstüne göre değişimi

Parametre	< 40 yaş	> 40 yaş	p değeri
VEGF	186.82 pg/ml $\pm$ 273,85	191.33 pg/ml $\pm$ 275,49	0.955

Tablo 16. VEGF düzeylerinin cinsiyete göre değişimi

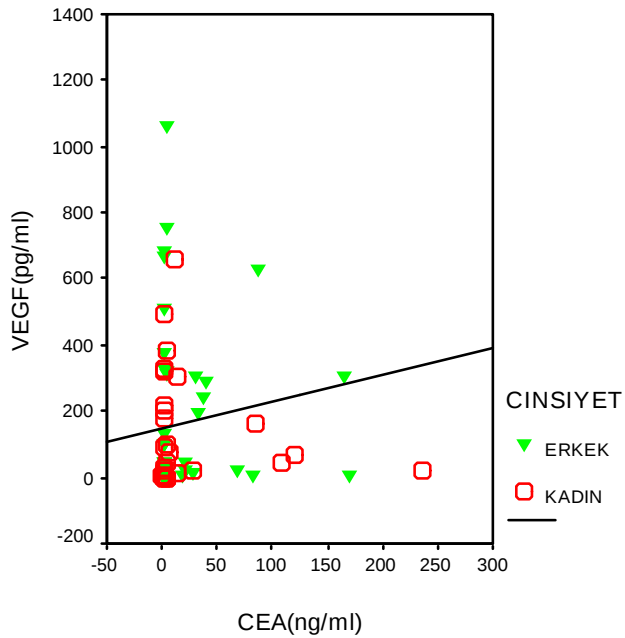
Parametre	Kadın	Erkek	p değeri
VEGF	177.30 pg/ml $\pm$ 283,63	199.40 pg/ml $\pm$ 268,84	0.740

Tablo 17. VEGF düzeylerinin lokalizasyona göre değişimi

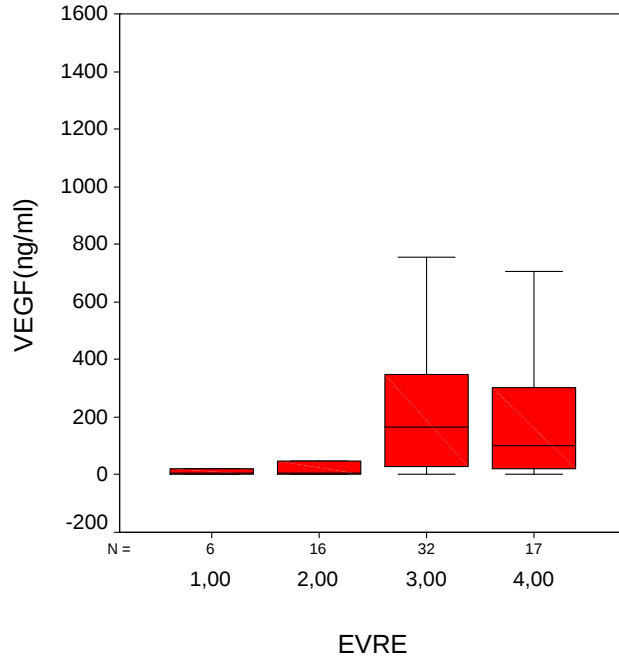
Parametre	Kolon	Rektum	p değeri
VEGF	225.97 pg/ml $\pm$ 324,88	153.76 pg/ml $\pm$ 205,66	0.269

Tablo 18. VEGF'ün Evre I–II ve Evre III–IV göre değişimi

Parametre	Evre 1–2	Evre 3–4	p değeri
VEGF	49.99 pg/ml $\pm$ 100,30	253.41 pg/ml $\pm$ 302,24	0,003



Şekil 6. VEGF ile CEA arasındaki korelasyonu gösteren grafi.($p < 0.01$)



Şekil 7. VEGF ile tümörün evresi arasındaki korelasyonu gösteren grafi ($p < 0.01$)

5.TARTIŞMA

Kolorektal kanserler gelmiş ülkelerde en sık görülen kanserlerden biri olup gastrointestinal sistemin en çok rastlanan tümörleridir. Hastalığın insidansı sürekli artmaktadır. Beş yıllık yaşam süresi hafif artmasına rağmen hala kötü olup % 40 civarındadır. Ortalama görülme yaşı erkeklerde 63, kadınlarda 62'dir Erkeklerde biraz daha sık görülmesine rağmen cinsiyet açısından önemli farklar yoktur. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre kolorektal kanser, akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserini takiben 4. sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı % 6,2 dir. Hastaların % 59'u erkek, % 41'i kadınlardır. Kolorektal kanserlerin çoğunluğu rektumdan oluşur daha sonra ensik sigmoid kolondan gelişir geri kalanı hemen hemen eşit bir şekilde çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon arasında dağılır. Histolojik olarak bu tümörler hemen hemen tamamen adenokarsinomdur (1-3,19,31,68,82,118)

Birçok kanser tipi için prognostik faktör olarak üzerinde durulan VEGF hem fizyolojik hemde patolojik anjiyogeneizde rol oynar. Embiryogenez ve erken postnatal gelişimde kan damarı oluşumu için esansiyel olan VEGF'ün kemik büyümesinde, kondrosit ölümü, ekstraselüler matriks remodelingi, uterus anjiogenezi, korpus luteum matürasyonu yara iyileşmesi ve yara yerinde yeni damarların oluşmasında önemli etkileri vardır. VEGF'nin fizyolojik anjiogeneizde erişkindeki rolü sınırlıdır. Ancak VEGF'ün patolojik durumlara neden olma ve buralarda rol alma potansiyeli bulunmaktadır (119–123). VEGF çok güçlü anjiyogenik faktörlerden biridir. Endotelial hücreler için spesifik mitojenik aktiviteye sahiptir. Astım, artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, retinopatiler, nazal polipler, beyin ödemi, endometriyozis, gibi birçok hastalığa önemli katkılarda bulunmaktadır. Ancak tümör anjiyogenezisinde merkezi bir rol oynayan VEGF'ün en iyi araştırıldığı hastalıklar şüphesiz kanserlerdir. Bunlar içinde birçok solid organ tümörü yanında lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malignitelerde, dolaşımda ve dokularda VEGF salınımı artmıştır (14,119,124,125,127).

Gastrointestinal kanserler üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF'ün dolaşımdaki seviyesinin prognostik değeri çok anlamlı bir şekilde gösterilmiştir. Kolorektal kanserler bu amaçla en fazla çalışma yapılan kanser tipini oluşturmuştur (14).

Bu çalışmamızda serum VEGF düzeylerinin kolorekal kanserlerde porgnostik değerini ve yaş, cinsiyet, lokalizasyon, CEA, evre ve metastaz gibi diğer prognostik faktörlerle nasıl bir değişim içinde olduğunu göstermek istedik.

Tümör evresi ve metastaz: Kolorektal kanserlerde prognozunu etkileyen en önemli faktör kuşkusuz tümörün klinikopatolojik evresidir. Kolorektal kanserler için küratif cerrahiden sonra 5 yıllık sağkalım oranı birçok çalışmada % 40–60 arasında bulunmuştur. Tanı anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran % 75'e kadar yükselebilmektedir.

Patolojik evrelemeye göre en düşük ve en yüksek 5 yıllık sağkalım oranları. TNM Evre 1; % 70–100, Evre 2; %58–80, Evre 3;%25–43, Evre 4;% 3–6, İken Dukes A da ; %81–100 Dukes B %45–78 Dukes C %15–43, Dukes D %0–10 arasındadır (68,76,78,79,86,90,91).

Drix ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; VEGF düzeyi yüksek olan kolorektal kanserli hastalarda tümörün ikileme süresi kısa bulunmuş ve VEGF'ün serum seviyelerinin tümörün evresi ve nodal tutulumunu göstermede yüksek sensitvite ve spesiviteye sahip olduğu gösterilmiş. Daha sonra yapılan birçok çalışma bunu desteklemiştir. Onogawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF-C ve VEGF-D nin Kolorektal kanserlerde heterojen salgılandığı ve bunların salınımının kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca aniyogenez ve lenfanjiyogenezde de rol oynadığı nihayetinde tümörün büyümesi ve metastazlarda önemli bir etkilerinin olduğu gösterilmiştir (14,103). K. Werther ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek preoperatif VEGF düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş (104). Nakayama Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yüksek VEGF düzeylerinin daha ileri evre kolorektal kanserlerde özellikle nüks gelişen ve durumları kötü olan hastalarda görülebildiğini ve bunların postoperatif dönemde ilave immünokemoterapiye ihtiyaç duyabileceklerini söylemişlerdir (105). Bu çalışmalara paralel olarak Onogawa S. ve arkadaşları, Furudo A. ve arkadaşları tarafından yayınlanan literatürlerde VEGF-C and VEGF-D düzeylerinin kolorektal kanserde bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve VEGF-C düzeyinin kolorektal kanserlerde hastalığın ileri evresi ile ilgili kötü bir prognostik gösterge olabileceği dile getirilmiş. Aynı şekilde Hanrahan V. ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir bildiride VEGF-A ve VEGF-C mRNA seviyelerinin anlamlı bir şekilde tümörün evresi ile korele olduğu bildirilmiştir (103,129,130).

Hyodo I. ve arkadaşlarının bir çalışmasında VEGF'ün tümör metastazı, hastanın yaşam süresi ve gastrointestinal kanserli bir hastanın kemoterapiye yanıtının tahmininde önemli bir belirteç olduğu dile getirilmiş (106). Karayiannakis ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada VEGF'ün kolorektal kanserlerin propresyonunda ve uzak metastaz yapmasında önemli bir rol oynadığını işaret etmişlerdir(107). Benzer şekilde Lissoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ilerlemiş neoplastik hastalıkların artmış endojen VEGF salgılanması ile ilişkili olabileceği vurgulanmış (108). Bunun yanında yayınlanan birçok çalışmada VEGF

düzeylerinin lenf nodu metastazı, kanser invazyonu, karaciğer ve diğer organ metastazları ile ve de hastalığın progresyonu ile korele olduğu belirtilmiştir.(103,131-137)

Bir çalışmada da karaciğer metastazı ile VEGF ekspresyonu arasında ilişki bulunamamıştır. (138)

Çalışmamızda evre I-II hastalar ile evre III-IV hastaların serum VEGF düzeyleri arasında yapılan analiz sonucunda evre III-IV hastalarda evre I-II hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksek VEGF düzeyleri bulundu. ($p<0.003$) VEGF düzeyleri ile evre arasındaki ilişkiye bakıldığında; serum VEGF düzeyleri ile tümörün evresi arasında güçlü bir korelasyon bulundu ($p<0.01$) (şekil 7). Kolorektal kanserlerde en sık karaciğere daha sonra ikinci sıklıkta akciğere metastaz olmaktadır. Bizim hastalarımızın verileri incelendiğinde metastazı olan 17 hastanın 10'unda karaciğer, ikisinde akciğer, üçünde periton metastazı saptandı. Bu durum kolorektal kanserlerin genel metastazik özellikleri paralellik göstermektedir. Metastazik hastalar karaciğer metastazı olan grup ile karaciğer dışı metastazı olan grup olarak iki gruba bölündü. VEGF'ün iki gruba göre değişimi analiz edildi. Yapılan analiz sonucunda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.626$). Bu sonuçlar bize VEGF düzeylerinin hastalığın evresi ile korele olduğunu, ileri evre ve hastalığın progresyonu ile ilişkili önemli bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir ve bu durum yapılan birçok çalışma ile uyumlu görülmektedir. Bunun yanı sıra bu metastaz bölgesine göre yapılan analizde; VEGF düzeyi ile metastaz bölgesi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunamaması Sumiyoshi Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler görülmektedir. Ancak metastazik hasta sayısının daha çok olması halinde farklı sonuçların elde edilebileceği unutulmamalıdır.

Tümör markerleri (CEA ve CA 19-9): CEA düzeyinin 5 mg/dl' den yüksek olmasının tümör evresinden bağımsız olarak, sağkalım üzerine olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. 209 hastayı içeren bir çalışmada; hastaların % 40'ında CEA düzeyi 5 ng/ml' fazla saptanmış ve bu hastaların hepsi de Evre 3 veya Evre 4 tümör olarak bulunmuştur. Kolorektal kanser tanısı almış bir hastada CEA değerlerinin çok yüksek bulunması akla uzak metastazı getirmelidir. CEA düzeyleri direkt olarak tümör yükü ile korele olmayabilir ancak genellikle tümörün evresi ile koreledir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki preoperatif dönemde yüksek CEA değerleri; hastalık evresi, tümör diferansiyasyonu ve metastaz bölgesiyle bağlantılıdır, yüksek serum CEA düzeyleri artmış rekürrens riski ve kötü sağkalım ile koreledir. CEA düzeyinin kolorektal kanserli hastalarda ameliyat öncesi Dukes evresinden bağımsız olarak prognostik bilgi verdiğini savunan çalışmalar bulunsada, genellikle Dukes evresiyle korelasyon halindedir.

CA 19–9, Kolorektal kanserlerin %20–40 da yükseldiği bildirilmiş en yüksek sensitivite metastazik hastalarda bulunmuştur. Reiter ve arkadaşları; 495 hasta üzerinde yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, yüksek serum Ca 19–9 değerlerinin, sürvi üzerine diğer faktörlerden bağımsız, kötü bir prognostik faktör olduğunu bildirmişler. (51,64,76,78,81,85,94,100-102,140)

Yapılan çalışmalarda CEA düzeylerinin tümörün evresi ile korele olduğu gösterilmiştir ve yüksek CEA düzeyleri ileri evrelerle ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da ileri evrelerde yüksek CEA değerleri bulundu. Ancak tümörün evresi ile CEA seviyesi arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı. ($p>0.05$) Bu muhtemelen cerrahi operasyon geçiren hasta sayısının fazla olması ve bu hastalardan postoperatif kan alınımı sonrası CEA seviyelerinin ölçümüne bağlı olabilir. CEA ve CA 19.9 düzeyleri ile VEGF arasındaki ilişkiye bakıldığında; serum VEGF düzeyi ile CEA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken ($p<0.01$) (Şekil 6.) bu korelasyon serum VEGF ile CA19.9 arasında saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonuçlar serum VEGF düzeyleri ve CEA arasında sıkı bir ilişki olduğunu ve hastalığın ileri evresi ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Kolorektal kanser riski olan hastalarda VEGF ile CEA düzeylerinin beraber çalışılması durumunda hastanın tanısı ve evresi hakkında bize non invazif olarak önemli bilgiler verebilir ve yüksek riskli hastalarda tarama yöntemi olarak kullanımını gündeme gelebilir.

Yaş ve cinsiyet: Yapılan birçok çalışmada 40 yaş altında kolorektal kanseri olan hastalarda daha kötü bir prognoz rapor edilmiştir. Gençlerde görülen bu kanserlerin büyük bir kısmı ileri evrelerde prezente olurlar. Moore ve arkadaşları, kolorektal kanserlerin genç yaşta daha kötü prognoza sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bokey ve arkadaşları, 75 yaş üstü hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının, 75 yaş altı hastalara göre daha kısa ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Jensen ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, 70 yaş üstü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının, 70 altı hastalara göre daha uzun olduğunu ama bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan birçok çalışmada, kadınlarda daha iyi bir prognoz bildirilmesine rağmen, bu çalışmaların sonucunda istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. Aynı evrelerdeki kadın ve erkek hastalar arasında yapılan bir çalışmada, Köhler ve arkadaşları; cinsiyetin prognozu etkilemediğini, Bokey ve arkadaşları da erkek ve kadınlar arasında 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamışlar. Deniz durak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet ve yaş ortalaması ile VEBF ekspresyonu arasında bağlantı gösterilememiştir. Diğer araştırmacılar tarafından yapılan başka çalışmalarda da kolorektal kanserlerde tümörün ortaya çıkış yaşı ile VEGF ekspresyonu arasında bağlantı bulunmamıştır.

Bu bilgilere paralel olarak VEGF ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyonun bulunmadığı Hanrahan V. ve arkadaşları ile Xu T. ve arkadaşlarının ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda da dile getirilmiştir. (77-81,128,130, 131,140-143).

Yaşla beraber kolorektal kanser insidansında belirgin bir şekilde artış olmaktadır. 45-50 yaşın üzerinde bu artış dramatiktir ve vakaların büyük bir çoğunluğu 50 yaşın üzerinde görülmektedir. Bizim vakalarımızın yaşa göre dağılımı kolorektal kanserlerin genel özellikleri ile benzerlik içindeydi. Verilerimize baktığımızda hastalarımızın % 77,5'i 40 yaşın üzerinde ve hastaların genel yaş ortalamaları da 53,3 olarak bulundu. 40 yaş altı ve 40 yaş üstü hastaların evrelere göre dağılımına bakıldığında her ki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.($p=0.397$) Bu sonuç genç yaşlarda hastaların daha ileri evrelerde tanı aldıklarını bildiren bazı çalışmalarla örtüşmemektedir. Serum VEGF düzeyinin 40 yaş altı ve 40 yaş üstü hasta gruplarına göre değişimi analiz edildiğinde anlamlı bir fark satanmadı ($p=0.955$),ayrıca yapılan korelasyon testinde de yaş ve serum VEGF düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). Aynı şekilde serum VEGF düzeylerinin cinsiyete göre değişimi için de yapılan analizde de benzer şekilde anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.740$). Bu sonuçlar VEGF salınımının yaş ve cinsiyetle korele olmadığını bildiren çalışmaları destekler görülmektedir. Ancak daha büyük hasta serileri ile analizler yapıldığında sonuçların değişik olabileceği unutulmamalıdır.

Lokalizasyon: Sağ kolon kanserinin rezeksiyonu sonrası sağkalımının, sol kolon kanser rezeksiyonundan daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar olsada sağ ve sol kolon kanserleri arasındaki prognostik fark tartışmalıdır. Garlock ve arkadaşları, tümörün lokalizasyonu ile prognoz arasında ilişki olduğunu bildirirlerken, Kırklin ve Bokey'in arkadaşları ile yaptıkları çalışmalarda, böyle bir ilişki saptanmamıştır. Primer tümörün yerleşim yerinin, prognoz üzerine etkili olmadığını ortaya koyan birçok çalışma yanında, sol ya da sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren yayınlarda vardır (78,79,81,86,87). Yapılan bir çalışmada tümörün lokalizasyonu ile VEGF ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(131)

Kolorektal kanserlerin lokalizasyona göre dağılımı coğrafik değişiklik göstermektedir. Bu değişiklik kolon kanserinde daha fazla olmaktadır. Kolon ve rektum kanserlerinin birbiri oranının en yüksek olduğu yer Kuzey Amerika olup, Asya ve Afrikada en düşük oranlara sahiptir. Hastalarımızın verilerine baktığımızda kolon/rektum kanserlerin oranı 1 olup bu değer kolon ve rektum kanserlerinin birbirine paralel seyir izlediği bölgelere denk gelmektedir. Yine rektosigmoid bölge kanserleri ortalama % 50–60 civarında izlenmektedir bizim hastalarımızda bu oran % 62 saptandı ve genel özelliklere paralel bir değer saptandı.

Hastalarımızın serum VEGF düzeylerinin lokalizasyona göre değişimi analiz edildiğinde; Tümörün lokalizasyonu ile serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=269$). Bu sonuç bu ilişkiyi araştıran çalışmayı desteklemekle beraber bu konuda daha büyük serilerle yapılacak çalışmalar değişik sonuçların elde edimesine katkıda bulunabilir.

6.SONUÇ

Anjiyogez tümör büyümesinde, metastaz yapmasında ve progresyonunda mutlaka gereklidir. Bu anjiogeneik faktörlerden VEGF bu olayda merkezi bir rol oynar. Bizim amacımız kolorektal kanserli hastalarda serum VEGF ekspresyonunu göstermek, VEGF'ün kolorektal kanserde bilinen diğer prognostik faktörlerle ilişkisini ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Yaptığımız çalışmanın sonuçları;

1.Serum VEGF düzeyleri hastalığın evresi ile doğrudan ilişkili bulundu ve tümörün evresi ile paralel olarak arttığı gösterildi.

2.Metastatik hastalarda yüksek VEGF düzeyleri saptandı ve yüksek serum VEGF düzeyleri ileri evre ve metastazla ilişkili bulundu.

3.Serum VEGF düzeyleri ile CEA arasında korelasyon saptandı. Her iki belirtecin hastalığın evresinin artışı ile paralel olarak arttığı bulundu. CEA'in evre ile olan korelasyonu anlamlı bulunmadı.

4.Serum VEGF düzeyleri ile yaş arasında korelasyon saptanmadı.

5.Serum VEGF düzeyleri ile tümörün lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

6.Serum VEGF düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7.Serum VEGF düzeyi ile tümörün metastaz bölgesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Öneriler;

1.Serum VEGF hastalığın ileri evresini göstermek için kullanılabilir.

2. Serum VEGF düzeyi, CEA ile beraber metastatik hastalığın non inazif bir göstergesi olarak çalışılabilir.

3.Serum VEGF düzeyleri hastalığın prognozunu saptamada kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2005;365:153–165.
2. Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82: 891–904.
3. Robbins DH, Itzkowitz SH. The molecular and genetic basis of colon cancer. *Med Clin North Am* 2002;86: 1467 – 1495.
4. Beahrs OH. Colorectal cancer staging as a prognostic feature. *Cancer* 1982; 50: 2615.
5. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. Multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br. J. Surg.* 1985;72: 698-702.
6. Roncucci L, Fante R, Losi L, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population based cancer registry. *Eur. J. Cancer* 1995; 32A: 295-302.
7. Marie RG, Erik JB, Robert JC, Robert WB, Jr. Josep LM. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60:2318.
8. Folkman J. Tumor angiogenesis therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–1186.
9. Folkman J. What is the evidence that the tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82: 4–6.
10. Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG, et al. Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. *Cytokine*. 2002;20:184-190.
11. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353–364.
12. Liotta LA, Stracke ML. Tumor invasion and metastases: biochemical mechanisms. *Cancer Treat Res* 1998; 40: 223–238.
13. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med.* 1995; 1: 149–153
14. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19:1207–1225
15. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 1996; 4:3–16.
16. Sternberg SS. Colon, Chapter 29, in: *Histology for Pathologists*, ed Sternberg SS, Raven Press, New York, 1992:573–588.
17. Rosai J. Large Bowel, Chapter 11. In *Ackerman's Surgical Pathology*, ed Rosai J. St Louis. Mosby. 1996; 729–799.

- 18.Parkin DM, Whelen SL, Fearley J, et al: Cancer incidence in five continents (IARC Sci. Publ. No. 143) series. Lyon, international Agency for research on cancer, 1997
- 19.Robert S. Bresalier malignant neolasm of the large intestine. Slasenger chapter 120, 2006: 2759-2810
- 20.Steven K. Libuti, Leonard B. Saltz. Anıl K. Rustgi, Joel E. Tepper Cancer of Colon, Cancer Prinsiples and Practise of Oncology 7th edn. Chapter 8. 1061–1109.
- 21.Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer satatistics 2006 CA. Cancer J Clin 2006;56: 107
- 22.Karaoğuz H, İçli F. Cancer problem in Türkiye. J. Ankara Med. Sch. 1993; 15: 547–558.
- 23.Stephen J Mc phee, Maxine A. Paradakis Editor Lawrence M. Tierney, JR. Colorectal cancer, Current Medical Diagnosis and Treatment, 2007; 652–658
24. Samur M, Akbulut H. Kolorektal Karsingenes ve Herediter Durumlar. Hematoloji-Onkoloji 2003 5 (3): 115–121
- 25.Giovannucci E, Rimro EB, Stampfer MJ, Et al. Intake of fat meat and fiber in relatian to risk of colan cancer in man. Cancer Res 1994; 34: 2390.
26. Demirkazık A, Karaoğuz H, Kanserden korunma. Türkiye Klin Tıp Bil Derg 1992; 12: 420–428.
- 27.Slattering MI, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer-beyood physical activity. Cancer Res 1997; 37: 75–80.
- 28.Peipins Hill A, Sandler RS. Epidemiology of colorectal adenoma Epidemiol Rev 1994; 16: 273.
- 29.Grennberg ER, Baran JA. Prospects for preventing colorectal cancer death J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1182.
- 30.Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 1995; 333: 609–614.
31. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, cilt: 9 Sayı: 1 Nisan 2004; 11–13
- 32.Kalaycı G. Kolon Kanserleri Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2002; 2: 1343–1359
- 33.Powell SM, Zils N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutation, occur early during colorectal tumorigenesis. Nature 1992; 359: 235.
- 34.Smith KJ, Levy DB, Maupin P, et al. Wild type but non-mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. Cancer Res 1994; 54: 3672
- 35.Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. identification of choromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers, SCENCE 1990; 247: 49.

36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alternations during colorectal tumor development N Engl J Med 1988 319: 525
37. Vainio H, Morgan G, Kleihues P. An international evaluation of the cancer-preventive potential of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 749–753
38. Kutcher W, Jones DA, Matsunami J, et al. Prostaglandin synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer evidence of transcriptional effect. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 4816–4820
39. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells, Cell 1998; 94: 705–716.
40. Sheng H, Shao J, Morrow DJ, et al. Modulation of apoptosis, and BCL-2 expression by prostaglandin E2 in human colon Cancer cell. Cancer Res, 1998; 58: 362–366.
41. Huang J, Papadopoulos N, McKinley A, et al. APC mutations, in colorectal cancer with mismatch repair deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 9048–9054.
42. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61: 759.
43. Yu W, Murray NR, Weemes C, et al. Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C beta II mediated colon carcinogenesis. J Biol Chem 2003; 278:11167–11174.
44. Topuz E, Aykan FN. Sindirim Sistemi Kanseri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1998; 373–475.
45. Kodner JJ, Fry RD, Fieshman JW, Birnbaum EH, Read TE. Colon Rectum and Anus. Colon Cancer. in: Schwartz SI. Editor, Principles of Surgery, 7. edition. Newyork: McGraw-Hill, 1999; 1265–1382
46. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etiyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul, 1996;1: 371–372
47. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP. et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N. Engl J Med 1992; 326: 653–657.
48. Yamaç D. Kolorektal Kanserde Epidemiyoloji Tarama ve Koruma Hematoloji-Onkoloji 2003,5(3)122–126
49. Douglas K Rex. Current recommendations for colorectal cancer screening . Primary Care and Cancer 1999; 6 (Suppl 3). 1–3.
50. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. New Engl J Med 2000; 345: 1603–1607.

- 51.. Menteş B.B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, cilt: 9 Sayı: 1 Nisan 2004; 36–38
- 52.Mandel S, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. New Engl J Med 1993; 628; 1365–1367.
- 53.Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomized controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer Lancet 1996; 348: 1472–1477.
- 54.21. Ransohoff DF, Sandler RS. Screening for colorectal cancer The New Engl J Med 2002; 346: 1: 40–4.
- 55.Lang CA, Ransohoff DF. What can we conclude from the randomized controlled trials of fecal ocult blood test screening J.gastroenterol hepatol 1998; 10: 199–204.
- 56.Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutation in fecal DNA from patients with colorectal tumors. N Engl J Med 2002; 346: 311–320.
- 57.Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, et al. The yield of a second screening flexible sigmoidoscopy in average- risk persons after one negative ezamination. Gastroenterolngy 1996;111:1178–1181.
- 58.Kodner JJ, Fry DR, Fleshman JW, Birnbaum EH. Colon Rektum and Anus: Diagnosis Schwartz Princioles of Surgery, 1994; 2:1262–1264,
- 59.Waxner S.D, Forde K.A; Sellers G; Geron N; Lopes A; Weisse G; How well can surgeons perform colonoscopy Surg. End, dec–1998; 12(12):1410–1414
60. Özet A, Pınar M. Kolorektal Kanserlere Tanı ve Evreleme Hematoloji- Onkoloji 2003; 5(3)127–137
61. Obuz F.Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme, Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, cilt: 9 Sayı: 1 Nisan 2004; 39- 46
- 62.Scrock TR. Colon and Rektum: Diagnostic Tecniques, Shackelford’s Surgery of the Alimentary Tract, 1996; 4:23–38
63. Özbal A.N, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, Alemdarağlu K, Akçal T, Buğra D. editör İstanbul 2003; 42 1–427
64. Baykan A, Yıldırım S, Öner M. Rektum Tümörlerinde Klinik Değerlendirme ve Endorektal Ultrasonografi, Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, cilt: 9 Sayı: 1 Nisan 2004; 46–54
- 65.Bruckner HW, Pitrrelli J, Merrick M. Adenocarcinoma of colon and rectum cancer medicine e. 5 2002; 103: 1472–520.

- 66.American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer j Clin 2003; 33: 32–33.
- 67.Levin B, Brooks D, Smith RA. et al. Emerging Technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. CA Cancer J Clin 2003; 53: 44–55
68. Sayek İ. Kolon Rektum Kanseri, Temel Cerrahi, editör İskender Sayek, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2004;1243–1251
- 69.Kee F, Wilson RH, Gilliland R, et al. Changing site distribution of colorectal cancer. Br Med J 1992; 305: 158.
- 70.Thomos RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer Cancer 1995;75: 154–70
- 71.Jass JR, Do KA, Simmis LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. Gut 1998; 42: 673–679
72. Dursun A. Kolorektal Kanser Patolojisi Hematoloji- Onkoloji 2003; 5(3) :138–142
73. Stenberg S. Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia; Lippincott WilliamsWilkins, 1999; 1496–1560
- 74.Rosai J. Large Bowel, Chapter 11. In Ackerman's Surgical Pathology, editor Rosai J. StLouis. Mosby 1996; 8:729–799
75. Enrique A, Diaz-Carton MD, Richard Pazdur MD. Colorectal Cancer; Diagnosis and Management, Medical Oncology; A comprehensive Review, MD. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, 1995
- 76.Selman sökmen kolorektal kanserde prognoz t klin j surgery 2004; 9
- 77.Moore PA, Dilawari RA, Fidler WJ. Adenocarcinoma of the kolon and rectum in patients less than 40 years age. Am Surg. 1984; 50: 10–14
- 78.Rakesh Pandey, Prognostic Factors Predicting Outcome in Colorectal Cancers, Department of Pathology, SGPGIMS, Lucknow, India, April 1999
- 79.EL. Bokey et al. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer, Dis Colon Rectum, 2003; 860–866
- 80.Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43: 83–91
- 81.Sugarbaker PH. Carcinoma of the colon prognosis and operative choice, Curr Probl Surg 1981;18: 57
82. Dobrucalı A. Kolon Kanseri Sınıflandırma, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, editör K.Alemdaroğlu, T.Akçal, D.Buğra, İstanbul 2003; 395–412

83. Zorluoğlu A, Taşçı İ. Familyal Adenomatöz Polipozis ve Desmoid tümör, Kolon ve Rektum Polipleri ve Diğer Selim Tümörler Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, editör K.Alemdaroğlu, T.Akçal, D.Buğra İstanbul 2003; 374–392
84. Markus Guba et al. Vascular endothelial growth factor in colorectal cancer Int J Colorectal Dis 2004; 19:510–517
85. Holland-Frei Adenocarcinoma of The Colon and Rectum, Cancer Medicine 6 th Edition 1635–1665
86. Doğrusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kalon ve Rektum Cerrahi Derneği, editör Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. İstanbul 2003, Syf 413–420
87. Angeli-Andersen E, Tretli S, Coleman MP, et al. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958–1997. Eur J Cancer. 2004; 40(5): 734–742.
88. Kendal WS, Cripps C, Viertelhusen S, Stern H. Multimodality management of locally recurrent colorectal cancer. Surg Clin N Am 2002; 82: 1059–1073
89. Sökmen S. Rektum Kanserinde Lokal Nüks Sorunu ve Tedavisi, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, editör Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. İst. 2003; 531–558
90. Çoker A. Karaciğer Metastazı Tedavisi, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, editör Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. İst. 2003; Sayfa: 559–564
91. Pahlman L. Colorectal Cancer. in: Cremer M, Krejs G, Ramodori G, Madsen RJ. Eds. Gastroenterology and Hepatology, , Mc Graw— Hill, London, 1999; 351–364
92. Dursun Buğra, Rektum Kanseri, Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, editör Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. İstanbul 2003; 478–504.
93. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi, Kolorektal Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, cilt: 9 2004; 1: 71- 81
94. Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları, Kalan Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, Türk Kalan ve Rektum Cerrahi Derneği, editör. Alemdarağlu K, Akçal T, Buğra D. İstanbul 2003; 457–464
95. Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S, Basdanis G, Paramythiotis D, Zatagias A, Berovalis P, Harlaftis N. Tech Coloproctol. 2004; 8: (1) 123–125

- 96.Kubota K, Akasu T, Fujita S, Sugihara K, Moriya Y. Yamamoto S. Clinical and pathological prognostic indicators with colorectal mucinous carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(55):142–146.
- 97.Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985;72:698
- 98.Bognel C, Rekacewicz C, Mankarios H, et al. Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: A multivariate analysis on 339 patients with curative resection. *Eur J Cancer* 1995; 31: 894.
- 99.Fisher ER, Pale SM, Rockette H, et al. Prognostic significance of eosinophils and mast cells in rectal cancer: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project Human Path 1989; 20:159.
100. Güler N. Tümör Belirleyicileri, Temel Cerrahi, editör İskender Sayek, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2004; 581–590
- 101.Duffy MJ, van Dalen A, Hagiund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*. 2003; 39(6):718–727
- 102.Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH. CEA, CA 242, CA 19–9, CA 72–4 and hCG beta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2004; 25(5-6): 228-234.
- 103.Onogawa S, et al Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma *Cancer Sci*. 2004; 95(1):32–39
- 104.K werther . soluble VEGF levels in patient with primary colorectal carcinoma. The danish RANXO5 colorectal cancer study grup. *European journal of surgical oncology* 2000; 26: 657–662
- 105.Nakayma et al. Prognostic value of plasma vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2002 jul –aug; 22(4): 2437 -2442
106. Hyodo I. et al. Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1998 dec;34 (13) 2041–2045
- 107.Karayiannakis et al. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and the effect of tumor surgery. *Surgery* 2002 may; 131 (5): 548 -555

- 108.Lissoni et al. Abnormally enhanced blood concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastatic cancer patients and their relation to circulating dendritic cells, IL-12 and endothelin-1. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001; 15(2) :140-144
- 109.Cecil Textbook of Medicine Goldman Ausiello 22. Edition İnce ve Kalın Barsak Tümörleri 1211–1219
- 110.Minsky BD. Preoperative combined modality treatment for rectal cancer. *Oncology*, 1994; 8:53–68,
- 111.Wiett T, Eggerding F, Aaleriote F. Combined effect of X radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. *J Natl Cancer Inst*, 1971; 47: 865–870
- 112.Moertel CG. Combined 5-fluorouracil and super voltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 1969; 2: 865–867,
- 113.Douglass HO. Survival after postoperative combination treatment of rectal kanser. *N Engl J Med*, 1986; 315:1294–1295
- 114.Guillem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 113–28
- 115.Arıcan A. Kolorektal Kanerli Hastalarda Küratif Tedavi Sonrası İzlem Hematoloji-Onkoloji 2003; 5(4): 222–227
- 116.Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17 1312–1321.
- 117.Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al. 2000 update of American Society of clinical oncology colorectal cancer surveillance guidelines *Int. j Clin Oncol* 2000, 10 3586–3588.
- 118.T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582
119. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932–936
- 120.Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380:435–439
- 121.Cerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hyperthrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999; 5: 623–628
- 122.Ferrera N, Chen H, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 1998; 4: 336–340
- 123.Bloch W, Huggel K, Sasaki T, et al. the angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing *FASEB* 2000;14:2373–2376
- 124.Yamamoto Y, Toi M, et al. Concentration of VEGF in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 821–826

- 125.Kraft A, Weindel K, et al. VEGF in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178–187
- 126.Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of VEGF and its reseptors in hematopoietic malignancies. *Cancer research* 1999; 59: 728–733
- 127.Salven P, Teeronhovi L, Joensu H, A high pretreatment serum VEGF concentration is associated with poor outcome in non – hodgkin’s lymphoma. *Blood* 1997;90: 3167–3172
- 128.Konno H, Tanaka T, Baba M, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor in colon cancer. *Eur Surg Res* 1998; 30;273–278.
- 129.Furudoi A. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C expression and angiogenesis at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. : *Oncology*. 2002;62(2):157–66.
- 130.Hanrahan V. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression. *J Pathol*. 2003; 200(2): 183–94.
- 131.Xu TJ. Huazhong Expression of vascular endothelial growth factor C and its correlation with lymph node metastasis in colorectal carcinoma. *Univ Sci Technolog Med Sci*. 2004;24(6): 596–598.
- 132.Kawakami M. Expression analysis of vascular endothelial growth factors and their relationships to lymph node metastasis in human colorectal cancer *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(2): 229–237.
- 133.Soumaoro LT. Coexpression of VEGF-C and Cox–2 in human colorectal cancer and its association with lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(3): 392–398.
- 134.Zhong S.Significance of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2001 Aug;40(8): 514–516.
- 135.Ishigami SI. Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer *Br J Cancer*. 1998 ;78(10):1379–1384
- 136.Wang TB. Correlation of lymphangiogenesis to progression of colorectal cancer, *Ai Zheng*. 2005; 24(10):1276–1279
- 137.Konno H. Urokinase receptor and vascular endothelial growth factor are synergistically associated with the liver metastasis of colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res*. 2001 May;92(5):516–523
138. Sumiyoshi Y. Expression of CD44, vascular endothelial growth factor, and proliferating cell nuclear antigen in severe venous invasional colorectal cancer and its relationship to liver metastasis. *Surg Today*. 2000;30(4): 323–327

- 139.Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al . Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19–9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6D): 5195–5198.
- 140.Kohler L, Eypasch E, Paul A, et al. Myths in management of colorectal malignancy. *Br J Surg* 1997; 84: 248–251
141. Durak D.ve ark. Kolorektal Kanserlerde Vasküler Endotelial Büyüme faktörü Ekspresyonunun Prognoz Üzerine Etkisi *Marmara Medical Journal* 2005;18(2);53–58
- 142.Lee JC, Chow NH, Wang ST, Huang SM. Prognostic value of VEGF expression in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36:748–753.
- 143.Tokunaga T, Oshika Y, Abe Y, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA isoform expression pattern is correlated with liver metastasis and poor prognosis in colon cancer. *Brit J Cancer* 1998;77: 998- 1002.