



T.C.

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA ANJİOGENİK
MARKIRLARIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur Bayram KORKMAZ

İZMİR-2017



T.C.

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA ANJİOGENİK
MARKIRLARIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur Bayram KORKMAZ

Danışman

Doç. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU

İZMİR-2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının başlangıcından bitimine kadar hiçbir desteği esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam Doç.Dr.Ahmet ALACACIOĞLU'na,

Tez yapımındaki emeklerinden dolayı Uzm. Dr. Halil Taşkaynatan'a ve Uzm. Dr. Murat AKYOL'a

Asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen Uzm.Dr.Mehmet SONBAHAR'a, birlikte çalıştığımız süre boyunca her konuda fikirlerine başvurduğum ve yol gösterici olan Prof.Dr.Servet AKAR'a, İç Hastalıkları asistanlık eğitim sürecinde çalıştığım ve bana mesleğimi sevdiren tüm hocalarıma,

İç hastalıkları üzerine uzmanlaşma konusunda beni teşvik eden, bana bu mesleği sevdiren, intörlüğüm sırasında asistanlık yapmakta olan tüm Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği asistanlarına,

Asistanlık süresince her anımda yanımda olan arkadaşlarım Yusuf ÜZÜM'e , Özlem Zekiye ÇAKMAK'a, Mehmet Eren KALENDER'e, asistanlığa başladığımda ve sürdürmemde birçok konuda emekleri geçen 2.DAHİLİYE kliniğinin tüm hekimlerine, 54 ay boyunca birlikte çalıştığımız tüm iş arkadaşlarıma,

Hekimlik mesleğini seçme ve icra etmede her zaman izinden gittiğim, etik değerleri mesleğe başlamadan öğreten abim Onur Kıvılcım KORKMAZ'a ve her zaman maddi-manevi desteklerini esirgemeyen Annem , Babama ve Yengeme

Tıp fakültesine başladığım andan itibaren her zaman yanımda olan, eğitimimi aralıksız tamamlamamda büyük pay sahibi olan hayat arkadaşım Aylin AVCI KORKMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uğur Bayram KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
GRAFİKLER LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kolon Anatomisi	4
2.2. Kolorektal Kanser Tanımı ve Epidemiyolojisi	6
2.3. CRC Etyolojisi, Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler	6
2.4. Ailevi Kolorektal Kanserler	10
2.5. Semptom ve Bulgular	12
2.6. Kolorektal Kanserde Evreleme	13
2.7. Kolorektal Kanserde Tedavi	15
2.8. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	18
2.9. Endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Materyal Metod	25
3.2. Antropometrik Ölçümler	25
3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması	26
3.4. Biyokimyasal Parametreler	26
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	33
6. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR DİZİNİ:

AFAP: Zayıflatılmış Familial Adenomatöz Polipozis

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

bFGF: basic Fibroblast Growth Factor

CIN: Kromozomal insitabilite

CIMP: CpG island methylator fenotip

CRC: Kolorektal kanser

EGF: Epidermal Growth Factor

ESM-1: Endothelial cell-Specific Molecule-1

FAP: Familial Adenomatöz Polipozis

HNPCC: Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanser

IGF-1: İnsülin like Growth Facotr

MAP: MUTYH İlişkili Polipozis

MSI: Mikrosatellit insitabilite

PDGF: Platelet Derive Growth Factor

PIGF: Plasental Growth Factor

PI3K: Phosphatidylinositide 3-Kinaz

TGF-b: Transforming Growth Factor

TNF-a: Tümör Nekroz Factor alfa

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Factor

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Ailevi ve Ailevi Olmayan Kolorektal Kanserler

Tablo 2. Kolorektal Kanser TNM Sınıflaması

Tablo 3. Kolorektal Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4. Serum VEGF, Endocan (ESM-1), Vücut Kompozisyonları, Antropometrik ölçümler

Tablo 5. Hasta Grubunda Pearson's Testine Göre Değişkenlerin Korelasyonu

Tablo 6. VEGF düzeylerinin gruplara göre değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolonun Bölümleri

Şekil 2. Anjiogenezin Tümör Progresyonunda Rol Oynadığı Evreler

Şekil 3. VEGF Reseptörleri

Şekil 4. Anjiogenez Düzenleyicileri

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Evrelere Göre Ortalama VEGF düzeyleri

Grafik 2. Evrelere Göre Ortalama Endocan (ESM-1) düzeyleri

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA ANJİOGENİK MARKIRLARIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Kolon kanserli hastalarda tedavi öncesi serum VEGF ve Endocan düzeyleri ile prognoz arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya kolorektal kanser tanılı 67 hasta, kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 16 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların, tedavi öncesi antropometrik ölçümleri ve TANITA cihazıyla biyoelektrik impedans analizleri yapıldı. Hastaların, tedavi öncesi serum Endocan ve VEGF düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Bazal serum VEGF değerleri metastatik hastalarda tümör-free hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Endocan düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi yaş, kilo, vücut kitle indeksi ile Endocan ve VEGF düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. VEGF düzeyleri ile genel sağkalım arasında negatif korelasyon saptandı; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışmada; tedavi öncesi serum Endocan düzeyleri ile kolorektal kanser evresi ve sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Serum Endocan düzeyleriyle VEGF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bazal serum VEGF düzeylerinin yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görüldü. VEGF düzeylerinin artmasıyla genel sağkalımın azaldığı saptanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelime: VEGF, Endocan, ESM-1, kolorektal kanser, anjiogenez.

THE EFFECT OF ANGIOGENIC MARKERS ON PROGNOSIS IN PATIENT DIAGNOSED COLORECTAL CANCER

SUMMARY

Objective: It is aimed to evaluate the relationship between pre-treatment serum VEGF and Endocan levels and prognosis in patients with colon cancer.

Methods: Sixty-seven patients with colorectal cancer and sixteen healthy volunteers with no chronic disease and no drug use were included in the study. Before treatment, anthropometric measurements of the patients were obtained and bioelectric impedance analysis were performed with the TANITA device. Correlation between pre-treatment serum Endocan and VEGF levels with prognosis was evaluated.

Finding: Basal serum VEGF levels were found significantly higher in metastatic patients than in tumor-free patients and control group. There was no significant difference between groups at Endocan levels. There was no correlation between pre-treatment age, weight, body mass index and Endocan and VEGF levels. There was a negative correlation between VEGF levels and overall survival, but this difference was not significant.

Conclusion: In this study, there was no relationship between pre-treatment serum Endocan levels and colorectal cancer stage and survival. There was no correlation between serum Endocan levels and VEGF levels. It had been shown that the elevation of baseline serum VEGF levels was associated with poor prognosis. Although it had been found that decrease of overall survival rate due to increase in serum VEGF levels, it was not statistically significant. In future, we need larger patient populations and longer studies for this issue.

Key words: VEGF, Endocan, ESM-1, colorectal cancer, angiogenesis

1.GİRİŞ VE AMAC:

Kolorektal kanser dünyada en sık görülen kanser türlerindedir. Erkeklerde yılda ortalama 746.000 hasta (%10), kadınlarda yılda ortalama 614.000 hasta (%9.2) kolorektal kanser tanısı alır. Kolorektal kanser kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü en sık görülen kanser türüdür. Dünya genelinde en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Yılda yaklaşık 690.000 hasta kolorektal kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir **(1)**. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kolorektal kanser, tüm kanserler içinde %6.2 görülme sıklığıyla dördüncü sırada yer almaktadır **(2)**.

Yeni tanı alan hastaların %80 kadarı küratif operasyon geçirmesine rağmen, 5 yıl içinde nüks veya metastaz gelişimi sık görülür **(3)**. Bu oran Evre I hastalarda %5, Evre II hastalarda %10-20, Evre III hastalarda %30-45 oranında saptanmıştır **(4)**.

Kolorektal kanserden ölüm oranı; özellikle sistemik tedavideki gelişmelere ve farkındalığın artmasına bağlı olarak, 1990'lı yıllardan beri progresif bir şekilde, yılda ortalama %3 oranında azalmaktadır **(5)**.

Genel olarak kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Bu yüksek oran; yağlı ve kırmızı et tüketimi, fiziksel aktivite eksikliğine bağlı obezite ve uzayan yaşam periyoduna bağlı ölüm nedenlerinin değişimi ile ilişkilidir **(9,10)**.

Düşük sosyoekonomik durum da kolorektal kanser gelişimi için artmış risk faktörüdür. Bu popülasyonda, yüksek sosyoekonomik durumdaki popülasyona göre kolorektal kanser gelişim riski %30 artmıştır. Bu duruma sebep olarak fiziksel hareketsizlik, sağlıksız diyet, sigara içme ve obezite gibi sağlıksız ancak potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri düşünülmektedir. Ayrıca kolorektal kanser için kanser taramasının düşük sosyoekonomik durumdaki popülasyonda daha az olması da kolorektal kanser gelişimi için risk faktörüdür **(11)**.

Kolorektal kanser Doğu Avrupa ülkelerinde (Slovakya, Çekya), Japonya, Yeni Zellanda, Avustralya, Almanya ve ABD siyahilerinde dünya ortalamasına göre daha yüksek insidansta görülürken; Afrika, Orta ve Güney Amerika, Orta Güney Asya'da (Hindistan, Pakistan) daha düşük insidansta görülür. Fakat yüksek insidansta görülen ülkelerdeki farkındalık ve tarama testlerinde artış olması nedeniyle, kanser ilişkili ölümler azalırken; düşük insidansta görülen ülkelerde, batı tipi beslenme alışkanlığının artmasına bağlı olarak insidansta artış görülmektedir **(5)**.

Kolorektal kanser Kromozomal insitabilite (CIN), CpG island methylator fenotip (CIMP) ve mikrosatellit insitabilite (MSI) olarak adlandırılan 3 farklı mekanizmanın biri veya kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Fearon'a göre, klasik CIN yolağı APC geninde mutasyon ile başlar. Sonrasında KRAS onkogeninde aktivasyon mutasyonu ve TP53 tümör supresör geninde inaktivasyon ile devam eder (6). CIMP yolağı, MGMT ve MLH1 gibi birçok tümör supresör genin hipermetilasyonu ile karakterizedir. Hipermetilasyon sıklıkla BRAF mutasyonu ve mikrosatellit insitabilite ile ilişkilidir (7). MSI yolağı kısa tekrar edilen sekanslardaki genetik değişikliklerin inaktivasyonunu içerir. Mismatch tamiri (MMR) genlerindeki inaktivasyon Lynch sendromunda belirgin bir durumdur ve sporadik vakalarda da %15 oranında görülür. MMR genlerinin hipermetilasyonu MSI'ya neden olur (8). MSI tümörleri genellikle proksimal kolon tümörleri ile ilişkilidir, kötü diferansiyasyona neden olur, fakat iyi prognozla ilişkilidir. Daha sık olarak her üç mekanizma kolorektal kanserde birlikte görülür.

Vascular endothelial growth factor (VEGF), anjiogenezi kontrol altına alan baskın büyüme faktörüdür. VEGF ailesi farklı genler tarafından kodlanan 6 farklı proteinden oluşur (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve PIGF). VEGF endotel ve platelet gibi farklı hücrelerden sentezlenir ve vasküler endotel hücrelerine selektif etki ederek, hem in vitro hem de in vivo anjiogenezi uyarır. Bu nedenle, vasküler endotel hücrelerinin indüksiyonu, bakımı ve büyümesinde etkin bir rol oynamaktadır. Normal ve anormal anjiogenez ile olan ilişkisi nedeniyle VEGF, hem proanjiyogenik hem de antianjiyogenik tedavi için cazip bir hedef haline gelmiştir.

VEGF etkisi büyük olasılıkla normal kapillere oranla tümör vasküleritesinin yüksek geçirgen ve gelişigüzel mimarisi ile ilişkilidir. VEGF ilişkili mRNA ve proteinlerin insan tümörlerinde belirgin olarak sentezi artmıştır. VEGF; tümör hücreleri, stroma ve endotel hücreleri tarafından sentezlenebilir ve bu da otokrin ve parakrin etki şekilleri ile tutarlıdır. Bazı tümörlerde artmış VEGF ekspresyonu kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (12,13).

Endocan, daha önce ESM-1 olarak adlandırılmıştır, 1996 yılında insan umbilikal ven endotel hücresinde saptanan; aktive vasküler endotel hücrelerinden salınan 50 kDa ağırlığında dermatan sülfat proteoglikandır. Endocan adezyon, migrasyon, proliferasyon ve neovaskülerizasyon gibi birçok biyolojik olay regülasyonunda rol almaktadır. Son kanıtlar, endocan ekspresyonunun tümör neovaskülerizasyonu, kök hücrelerde anjiyojenik geçiş ve arteriyel duvar yeniden

şekillendirme gibi endotel mezenşimal geçiş süreci ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (14,15).

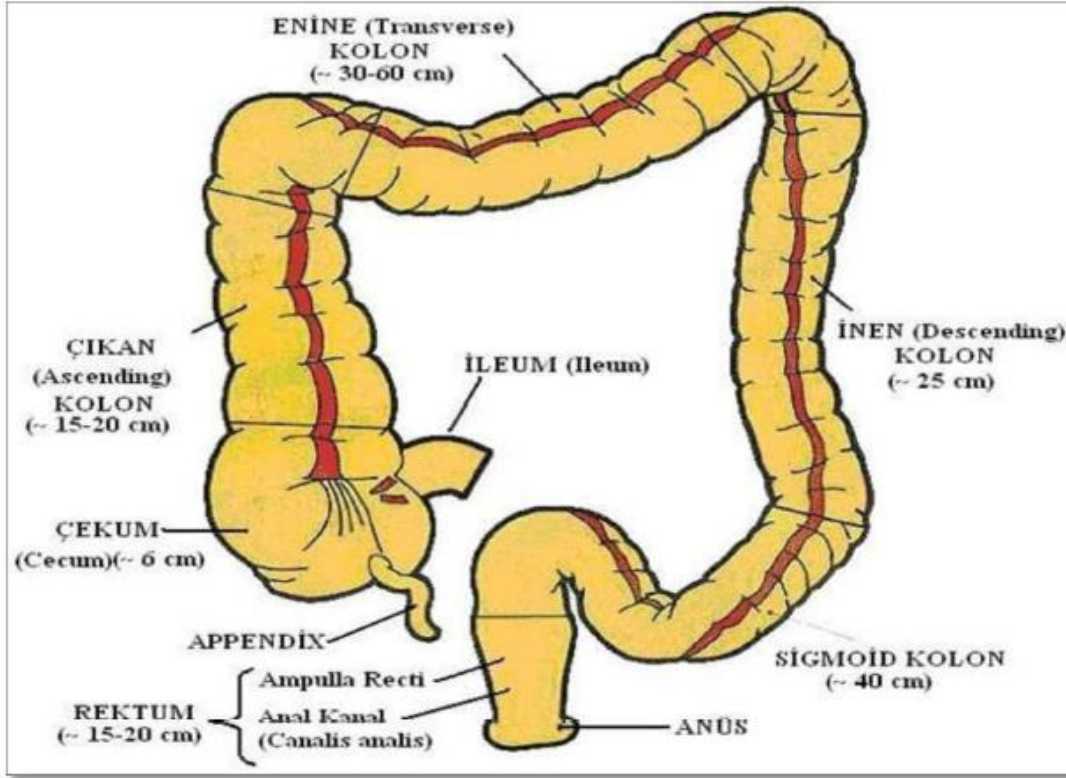
Çalışmamızda kolorektal kanser tanılı hastaların tedavi öncesi VEGF ve ESM-1 düzeylerinin prognoz ile olan ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER:

2.1: Kolon Anatomisi:

Kalın bağırsak, gastrointestinal sistemin ileoçekal valv ile anüs arasında kalan yaklaşık 2 metre uzunluğundaki bölümüdür. Bu mesafe, toplam gastrointestinal sistem uzunluğunun hemen hemen 1/5'ini teşkil eder. Kalın bağırsak; çekum, kolon, rektum ve anüs bölümlerinden meydana gelir. Şekil 1'de kolonun kısımları verilmiştir. Kolon ise çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon isimli kısımlardan oluşmaktadır (16).



Şekil 1: Kolonun Bölümleri.

Çekum kalın barsağın başlangıç bölümüdür. Sağ iliak fossada intraperitoneal yerleşmiştir. Uzunluğu 4-8 cm, çapı 7.5-8.5 cm olup kolonun en geniş yeridir. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek küçülür. Sigmoid kolonda çap 2.5 cm olur ve burası kolonun en dar kısmıdır. Bu çap farklılığı, semptomlar görülmeden önce çekal tümörlerin büyük hacimlere ulaşırken, sigmoid tümörlerin daha küçük çaplarda semptomatik hale gelebildiğini açıklar. Daha geniş çapa sahip olması

nedeniyle çekum, distal obstrüksiyonun olduğu durumlarda kolon rüptürünün en sık görüldüğü bölgedir (17). Çekum hareketli bir organ olup, tüm yüzeyleri peritonla kaplıdır. Çekumun iç yan ve arka bölümüne ileoçekal valv açılır. Terminal ileumun sirküler ve longitudinal kas liflerinin oluşturduğu bu sfinkter mekanizması, ileum içeriğinin çekuma doğru hızlı geçişini engellediği gibi, çekumdan ileuma doğru reflüyü de önler. Çekumun iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valvin 2 cm altına apendiks açılır.

Çıkan kolon çekumdan karaciğer sağ lobuna kadar uzanır, hepatik fleksura oluşur ve transvers kolonla devam eder. Doğrultusu aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğiktir. Yaklaşık 20 cm uzunluğundadır. Ön ve yan yüzleri peritonla kaplıdır.

Transvers kolon hepatik ve splenik fleksuralar arasında uzanır ve yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Tüm yüzeyi periton ile kaplıdır. Transvers mezokolon, karın boşluğunu kolon üstü ve kolon altı olmak üzere iki bölüme ayırır. Bu anatomik yapı bir bölgedeki enfeksiyonun diğer bir bölgeye yayılmasına karşı doğal bir engel oluşturur.

İnen kolon, splenik fleksuradan başlayıp pelvis girişinde sigmoid kolona kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır, yan ve ön yüzü periton ile kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir.

Sigmoid kolon, krista iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından başlar ve üst rektumda sonlanır. Yaklaşık 40 cm uzunluğunda olup iç çapı ortalama 2.5 cm ile kolonun en dar kısmıdır. Pelviste bulunan üst ve alt kenarları fikse, orta kısmı çok mobildir. Bu özelliğinden dolayı volvulus en sık sigmoid kolonda görülür. Tamamen periton ile sarılıdır.

Sindirim sisteminin son kısmı olan rektum, kalın bağırsağın genişlemesi sonucu oluşan son 15 cm'lik bölümüdür ve anüsle dışarı açılır (16). Rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzeylerinde peritonla kaplıdır. Orta 1/3 bölümünün yalnızca önyüzü periton tarafından çevrilir ve alt 1/3 bölümü peritoneal izdüşümün altındadır.

Anal kanal pelvik diyaframdan başlar ve anal sınırdan biter. Yaklaşık olarak 4 cm uzunluğundadır. Anal kanal, birlikte anal sfinkter mekanizmasını oluşturdukları

internal ve eksternal bir sfinkter tarafından çevrilmiştir. İnternal sfinkter rektumun iç sirküler düz kasının devamından meydana gelmiştir. İstemsiz bir kastır ve istirahat halinde iken kasılı durumdadır. Eksternal sfinkter U şeklinde üç halkadan oluşan (subkutanöz, süperfisial, derin) çizgili, istemli bir kastır (16, 17).

2.2: Kolorektal Kanser Tanımı ve Epidemiyolojisi:

Kolon kanseri, kolon epitelinin kontrolsüz proliferasyonudur. Her kanser tipi gibi kolon kanseri de, kolon hücrelerinin büyümesinden ve sağlıklı kalmasından sorumlu olan genlerdeki mutasyonlar, ekspresyon değişimleri sonucu oluşur. Kolorektal kanser gelişme riski hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenir.

Kolorektal kanser dünya genelinde ve ülkemizde akciğer, meme ve prostat kanserlerinden sonra en sık görülen dördüncü kanser türü olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Her yıl dünya genelinde 1.3 milyondan daha fazla kişi kolorektal kanser tanısı alır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır ve tüm kansere bağlı ölümlerin %10'undan sorumludur. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 690.000 hasta kolorektal kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

2.3: Kolorektal Kanser Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler:

Kolorektal kanserin etyolojisi diğer birçok kanser türü gibi multifaktöriyeldir; beslenme, yaş, genetik gibi birçok faktörden etkilenir. Aile geçmişi olmayan sporadik vakalar, tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır. 50 yaşın üzerinde en yaygın görülen tür olup beslenme ve çevresel faktörler etiyoloji ile ilişkilendirilmiştir.

Hastaların yüzde 10'dan daha azı kolorektal kansere herediter bir yatkınlığa sahiptir ve bu vakalar kolonik poliplerin önemli bir hastalık belirtisi olup olmamasına göre ayrılmıştır. Polip ile seyreden hastalıklar arasında Familial Adenomatöz Poliposis (FAP), MUTYH ilişkili polipozis (MAP) ve hamartomatöz polipozis

sendromlarıdır. Polip olmadan seyreden herediter sendromlar ise herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromları (HNPCC) ve Lynch sendromudur **(18)**.

Üçüncü ve en az anlaşılmış patern ailevi kolorektal kanser olarak bilinir ve yaklaşık %25 oranında görülür. Etkilenen kişilerde ailede kolorektal kanser öyküsü vardır ancak kalıp olarak yukarıda bahsettiğimiz herediter sendromlara benzemez. Bu bireylerde kolorektal kanser gelişme riski artmıştır fakat risk artışı herediter sendromlardaki kadar yüksek değildir. Birinci dereceden etkilenmiş 1 aile bireyi olması genel popülasyonu göre riski 1.7 kat arttır. 55 yaşından önce tanı almış 2 aile bireyi var ise risk daha da artar.

Klasik olarak kolon kanseri, solda ve distalde daha sık görülse de; sağ taraf ve proksimal kolon kanser insidansı da giderek artmaktadır. Bu anatomik değişiklikler multifaktöriyeldir; artan yaşan süresi, kolon ve rektumun luminal prokarsinojen ve karsinojenlere verdiği farklı cevap, proksimal kolonda mismatch tamir genlerindeki defekt sonucu gelişen mikrosatellit instabilite ve sol kolon-rektum kanserinde kromozomal instabilite yolakları gibi genetik faktörler. Anatomik varyasyonlardaki bu gelişmeler; tarama prosedürlerini, kemoprovensiyon cevabını, kemoterapi cevabını ve hastalığa bağlı yaşam süresini etkileyebilir **(19,20)**.

Kronik ülseratif kolit ile kolon kanseri arasında iyi dökümanente edilmiş bir ilişki mevcuttur ve bu ilişki hastalığın süresi, aktivitesi ile ilişkilidir. Pankoliti olan hastalarda, genel popülasyona oranla risk 5-15 kat artmıştır. Sadece sol kolon ilişkili hastalıkta, risk 3 kat artmıştır. Sadece proktit veya proktosigmoidit olan hastalarda herhangi bir risk artışı saptanmamıştır **(21,22)**. Ülseratif kolit tanılı hastalarda kolon kanseri insidansı, hastalığın 10-20 yılları arasında yılda %0.5 olup sonraki süreçte yılda %1 olarak devam etmektedir **(23)**. Ülseratif kolitli hastalarda 5-ASA tedavisinin kolorektal kanser açısından koruyucu olup olmadığı halen belirsizdir. İnflamasyonu azaltması nedeniyle, kolorektal kanser gelişimini azaltma ihtimali daha olası görülmektedir. 2005 yılında yapılan bir meta-analizde 5-ASA kullanımının kolorektal kanser gelişimini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir **(24)**.

Kolon tutulumu olan Crohn hastalarında kolorektal kanser riski ülseratif kolit ile benzerdir **(25)**. İsveç'te yapılan popülasyon tabanlı bir çalışmada Crohn hastalığında kolorektal kanser riski normal popülasyonu oranla 2.5 kat artmış olup, izole kolon tutulumu olanlarda risk 5.6 kat artmış olarak saptanmıştır. Tanı anında 30 yaş altında olanlarda risk daha da fazladır **(26)**.

Çocukluk çağında kanser nedeniyle abdominal radyasyona maruz kalmış erişkinlerde kanser riski artmış olup, bu hastalarda en sık görülen kanser türü kolon kanseridir. Abdominal radyasyona maruz kalmış çocuklarda, erişkin dönemde kolorektal kanseri gelişme riski normal popülasyonu göre 11 kat artmıştır (27,28). Bu hastalarda kolorektal kanseri görece olarak daha erken yaşta ortaya çıkar (<50 yaş). Çocuk onkoloji grubu, çocukluk çağında 30 Gy'den daha fazla radyasyon almış hastalarda, 35 yaşından sonra veya radyasyon sonrası 10. yıldan itibaren her 5 yılda 1 kolonoskopik tarama önermektedir.

Akromegali tanılı ve özellikle hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda, kolonik adenom ve kolorektal kanser gelişimi riski artmıştır (29). Akromegali hastalarında multipl adenomatöz polip gelişim riski daha yüksek olup, gelişen polipler genellikle proksimal kolondadır.

Diabetes Mellitus tanısı olan hastalarda kolon kanseri gelişim riski %38, rektal kanser gelişim riski %20 artmıştır. Bu risk artışı sigara, beslenme, obezite ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Bu risk artışı ön planda hiperinsülinemi ile ilişkili düşünülmüştür. Çünkü insülin kolonik mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür (30).

Alkol tüketimi ile artmış kolorektal kanser gelişim riski arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bir meta-analizde hiç alkol kullanmayanlara göre ağır (günde >4 kadeh) ve orta düzey (günde 2-3 kadeh) içicilerde kolorektal kanser gelişim riski belirgin olarak artmıştır. Hafif içicilerde normal popülasyona göre fark saptanmamıştır (31).

İki büyük kohort çalışmasında obezlerde normal vücut ağırlığında olanlara göre kolorektal kanser riskinin 1.5 kat arttığı görülmüş (32,33). 37.324 hastanın incelendiği bir sistemik reviewde, kolorektal kanser gelişiminde vücut kitle indeksinde her 5 kg/m² artışta erkeklerde %24, kadınlarda %9 risk artışı saptanmıştır (34).

Büyük gözlemsel veriler, düzenli mesleki veya boş zaman aktivitesinin kolorektal kanserden korunma ile ilişkili olduğu görüşündedir. 21 çalışmanın meta-analizinde az aktif kişilerle karşılaştırıldığında; çok aktif kişilerde proksimal kolon kanserinde %27, distal kolon kanserinde %26 oranında risk azalması saptanmıştır (35). Bu risk azalmasına neden olan mekanizma hala net değildir.

Birçok çalışmada diette yüksek oranda meyve ve sebze tüketiminin kolorektal kanser gelişiminde risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Diette yüksek

oranda meyve ve sebze tüketenlerde, tüketmeyenlere oranla kolorektal karsinom gelişim riski %50 oranında azalmıştır. Başka bir kohort çalışmasında; günlük 800 gr üzeri sebze tüketenlerde, günlük 200 gr sebze tüketenlere göre distal kolon kanserinde %36 oranında risk azalması saptanmış olup, proksimal kolon kanserinde herhangi bir risk azalması saptanmamıştır (36).

Folat, gıdada bulunan vitaminin doğal şeklidir ve folik asit, gıda takviyesi ve vitamin replasmanı için kullanılan sentetik formdur. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, folatın kolon da dahil olmak üzere birçok dokuda kanser patogenezi inhibe ettiğini göstermiştir (37). Bununla birlikte, folatın ve folik asidin kolorektal kanserin önlenmesinde rol oynayıp oynamadığı belirsizdir. Buna karşılık, folik asit desteğinin kolon kanseri riskini artırma ihtimali de olabileceği belirtilmiştir. Folatın koruyucu etkisinin ek alımdan ziyade, diyetle sınırlı olabileceği ileri sürülmüştür. Koruyucu etki, bir kişinin folat metabolizmasında rol alan bir enzim olan metilentetrahidrofolat redüktazın belirli genotipine bağlı olabileceği düşünülmüştür (38).

D vitamini ve metabolitleri, hem başlangıç hem de progresyonu etkileyerek kolorektal kanser progresyonuna inhibitör etki ederler. Bazı gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini düzeyleriyle birçok kanser gelişimi arasında ilişki göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bir analizde, kolon kanserinin, düşük D vitamini düzeyleri ile en yüksek risk artışı olan kanser türü olduğu saptanmıştır. Yapılan bir meta-analizde D vitamini eksikliği olanlarda replasman sonrası D vitamini düzeyinde her 4 ng/ml artışın kolon kanseri riskini %6 azalttığı gösterilmiştir (39).

Gözlemsel ve girişimsel çalışma bulgularının önemli bir bölümü, aspirin ve diğer non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kolonik adenomların ve kolorektal kanserin gelişimine karşı koruma sağladığını göstermektedir. Aspirin ve diğer NSAİİ'lerin düzenli kullanımı, ortalama risk altındaki bireylerde kolonik adenom ve kolorektal kanser riskinde % 20-40 azalma ile ilişkilidir.

2.4. Ailevi Kolorektal Kanserler:

Ailevi Kolorektal Kanser Nedenleri:

APC Gen Mutasyonları (%1)

- FAP
- Attenuated APC
- Turcot Sendromu

MMR Gen Mutasyonları (%3)

Hereditör Non Polipozis Kolorektal Kanser

Muir-Torre sendromu

Turcot Sendromu

Hamartomatöz Polip Sendromu (<%1)

Peutz-Jeghers Sendromu

Juvenil Polipozis

Mix Polipozis

Diğer Familial Nedenler (%25)

TABLO 1: Ailevi kolorektal kanserler

2.4.1: Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) çoklu kolorektal adenomatöz poliplerin (tipik olarak 100 den fazla) varlığıyla karakterizedir. FAP 1/10.000-1/30.000 doğumda görülür ve kolorektal kanserlerin %1 ini oluşturur. Her iki cins de eşit etkilenir ve dünya çapında benzer dağılım gösterir. FAP ve onun varyantları, kromozom 5q21-q22 üzerinde bulunan adenomatöz polipozis koli (APC) tümör süpresör geninde germline mutasyonlarından kaynaklanır. APC geninin FAP ile ilişkili 1000'den fazla farklı mutasyonu tanımlanmıştır; bu mutasyonların çoğu çerçeve kaymalarına ve erken durdurma kodonlarına yol açmaktadır (40).

FAP otozomal dominant bir kalıtım gösterir. Fakat %25 vakada aile öyküsü bulunmamakta olup yeni veya de novo APC gen mutasyonu ile ilişkilidir (41).

FAP'lı hastalar; gastrointestinal kanama, karın ağrısı ve diyare gibi semptomları gösterebilir. Ancak kolorektal kanser semptomları ortaya çıkıncaya

kadar hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Klasik FAP genellikle yüzden fazla polip ile karakterizedir, tam gelişim olduğunda polip sayısı binlere ulaşabilir. Polipozis tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü dekadında gelişir. Poliplerin ortaya çıkış yaş ortalaması 16 yaştır; ancak poliplerin başlangıç yaşı, 8 ila 34 yaş arasında bildirilmiştir (42). Hastalık tedavi edilmezse %100 oranında kolorektal kansere ilerler. Ortalama kanser tanı yaşı 45'tir.

Daha hafif veya zayıflatılmış bir FAP formu bilinmektedir. Zayıflatılmış FAP (AFAP) tanımı konusunda fikir birliği olmasa da, tipik olarak 10-20'den fazla 100'den daha az adenom ile karakterizedir. Adenomlar tipik olarak sağ kolona yerleşirler ve ortalama 44 yaşında tanı konur. AFAP'lı hastalar, muhtemelen % 80 gibi yüksek bir kolorektal kanser riski taşırlar. Ancak bu hastalarda kanser, klasik FAP'a oranla daha ileri yaşta ortaya çıkar (ortalama 56 yaş) (43,44) .

FAP hastalarının %30-100'ünde üst gastrointestinal kanalda polip meydana gelir. Fundik bez polipleri FAP hastalarının çoğunda bulunur. Bunlar küçüktür (<1 cm), midenin fundusunda veya gövdesinde yer alan sabit poliplerdir ve bazı hastalarda yüzlerce bulunur. Bu poliplerin yaklaşık yarısında displazi mevcuttur fakat nadiren kansere progrese olur (45). FAP hastalarında gastrik adenomlar fundik bez poliplerine göre daha az yaygındır; tipik olarak izoledir, antrumda bulunurlar ve nispeten düşük bir kanser progresyon riski ile ilişkilendirilirler.

Duedonal polipler FAP tanılı hastaların %45-90'ında bulunur ve genellikle adenomatöz poliplerdir. Bu polipler kansere progrese olabilir.

Desmoid tümörler, sebace veya epidermoid kistler, lipomlar, osteomlar, fibromlar, supernumerer dişler, juvenil nazofaringeal anjiyofibromlar ve adrenal adenomlar da FAP ile ilişkilendirilmiştir. Retina pigment epitelyumunun konjenital hipertrofinin (CHRPE) çoklu ve bilateral yamaları FAP ile ilişkilendirilmiştir. FAP'li hastalar; foliküler veya papiller tiroid kanseri (yaşam boyu riski% 2-3), çocukluk çağı hepatoblastomu (yaşam boyu risk %1) ve merkezi sinir sistemi tümörleri (çoğunlukla medulloblastomalar) dahil olmak üzere çeşitli ekstraintestinal maligniteler (yaşam boyu risk <% 1) için risk altındadır (46).

Gardner sendromu birtakım ekstra kolonik bulguları olan kolon polipozisli aileleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu ekstraintestinal belirtiler; desmoid tümörler, sebace veya epidermoid kistler, lipomlar, osteomalar (özellikle mandibular), fibromalar, supernumerer dişler, mide fundik bezi polipleri, çocukluk çağı nazofarenjeal anjiyofibromlar ve CHRPE'dir. Gardner sendromu altta yatan APC

mutasyonundan kaynaklandığı için, FAP ile Gardner sendromu arasındaki fark semantiktir ve Gardner sendromu FAP'ın bir alt kümesi olarak düşünülür (47).

Turcot sendromu ailesel kolon kanseri ile beyin tümörleri (öncelikle medulloblastomalar ve gliomalar) arasındaki ilişkiyi tanımlayan tarihi bir terimdir. FAP ile ilişkili beyin tümörlerinin çoğunluğu medulloblastomalar, Lynch sendromu gliomlarla daha sık ilişkilidir.

2.4.2: Herediter Non Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC):

Kalıtsal kolon kanseri duyarlılık sendromlarının en yaygın olanı, kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) olarak da adlandırılan Lynch sendromudur. Lynch sendromu, birkaç DNA mismatch onarımı (MMR) genlerinden birinde germline mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Tüm kolon kanseri vakalarının % 2-3'ünü oluşturur ve benzer şekilde endometriyal kanserlerin yaklaşık % 2'sinden sorumludur. Lynch sendromlu hastalarda; overyan, üst ürolojik trakt, gastrik, ince bağırsak, safra-pankreas, deri(sebaseöz adenomlar ve keratoakantom) ve beyin kanseri dahil birçok kanser ile ilişkili risk artışı vardır. Lynch sendromunda yaşam boyu kolon kanseri riski yaklaşık %70'tir (48).

2.4.3: Diğer Familyal Nedenler:

Bilinen sendromlardan bağımsız olarak, kolorektal kanserlerin yaklaşık %20-30'nun da kalıtsal yatkınlık nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu diğer sorumlu genlerin belirlenmesi ile büyük bir klinik etki oluşacaktır (49).

2.5: Semptom ve Bulgular:

Kolorektal kanser; rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik, kilo kaybı, iştah azalması, halsizlik ve bazen de obstrüktif semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu semptomlardan sadece obstrüksiyon semptomları hastalığın evresi ile ilişkilidir.

Fizik muayenede karın içi palpabl kitle, hematokezya, melana saptanabilir. Daha az derecedeki kanama ise gaitada gizli kan testi ile saptanabilir. Palpe edilen lenf bezleri, hepatomegali, sarılık veya pulmoner semptomlar metastatik hastalığa

işaret edebilir. Obstrüksiyon genellikle sol kolonda ve sigmoidte meydana gelir ve abdominal distansiyon, konstipasyon ile belirti verir. Sağ kolon semptomları ise daha sinsi seyredir. Kolorektal kansere bağlı komplikasyonlar; akut gastrointestinal kanama, akut obstrüksiyon, perforasyon ve metatazlara bağlı uzak organ fonksiyon bozukluğudur.

Laboratuvar değerlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit dengesizliği ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanabilir. Karsino Embriyonik Antijen (CEA) yükselmiş olabilir ve postoperatif monitörizasyonu hastalığın nüksünü takip etmede oldukça yararlı olduğu görülmüştür.

2.6: Kolorektal Kanserde Evreleme:

1930 yılında İskoç patolojist Cuthbert Dukes tarafından rektal kanserin sınıflama şeması çalışılmış ve geliştirilen bu sistem onun adıyla anılmıştır. Bu sistem üzerinde hem Dukes hem de diğerleri tarafından modifikasyonlar yapılmıştır.

Güncel AJCC/UICC evreleme sistemi şu an kullanılan tek sistemdir ve TNM sistemi olarak adlandırılır. TNM sisteminde invazyon derecesi T, metastatik lokorejyonel lenf nodlarının sayısı N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır (50).

İn situ adenokarsinom (Tis) glanduler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi in situ karsinom ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör muskularis propria tutulumu içerir ve T3 tümör subseroza tutulumunu veya nonperitoneal perikolik ve perirektal doku invazyonunu içerir. T4 tümör diğer organlara ve yapılara invazyonu (T4a) ve perfore visseral peritonyumu (T4b) içerir. Tümörün diğer kolorektal segmentlere seroza yoluyla invazyonu (çekum tümörünün sigmoide invazyonu gibi) T4a olarak evrenir. Tümör diğer organlara makroskopik olarak bitişik ise klinik T4a olarak sınıflandırılır ancak mikroskopik olarak saptanmazsa patolojik T3 olarak sınıflandırılır.

PRİMER TÜMÖR (T)			
T0	Saptanabilen tümör yok		
T1	Karsinoma insitu		
T2	Submukoza tutulumu		
T3	Subserozaya yayılım veya non peritoneal perikolik veya perirektal tutulum		
T4a	Diğer organ veya yapılara invazyon		
T4b	Viseral periton perforasyonu		
BÖLGESEL LENF NODU (N)			
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1a	1 bölgesel lenf nodu tutulumu		
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu		
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya nonperitoneal perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri		
N2a	4-6 lenf nodu tutulumu		
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu		
UZAK METASTAZ (M)			
M1a	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz		
M1b	Birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz		
EVRE-1	T1N0M0	T2N0M0	
EVRE-2A	T3N0M0		
EVRE-2B	T4aN0M0		
EVRE-2C	T4bN0M0		
EVRE-3A	T1-T2, N1-N2a,M0		
EVRE-3B	T3-T4a,N1,M0	T2-T3,N2a,M0	T1-T2,N2b,M0
EVRE-3C	T4a,N2a,M0	T3-T4a,N2b,M0	T4b,N1-N2,M0
EVRE-4	M1		

TABLO-2: Kolorektal kanser TNM sınıflaması

Lenf nodu sayısının prognostik öneminden dolayı, güncel TNM sınıflamasında en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması ve hem değerlendirilen total lenf nodu sayısının hem de tümör saptanan lenf nodu sayısının belirtilmesi gerekmektedir. Lenf nodu değerlendirmesinde yetersiz bilgi varsa Nx, değerlendirilen

bütün lenf nodlarında tümör saptanmamışsa N0, bölgesel bir lenf nodu tutulumu varsa N1a, 2-3 lenf nodu tutulumu varsa N1b, 4-6 lenf nodu tutulumu varsa N2a, 7 ve daha fazla lenf nodu tutulumu varsa N2b olarak tanımlanır. Perikolik, perirektal ve bitişik mezenterde rezidüel lenf nodu kanıtı yokken saptanan metastatik nodül ve odaklar reyonel lenf nodu metastazı gibi kabul edilmelidir.

Tümör tümüyle çıkarılmış ve cerrahi sınır mikroskopik olarak negatif ise Ro, tümör tam olarak çıkarılmış ama mikroskopik olarak pozitif ise R1, yetersiz rezeksiyon yapılmış ve makroskopik olarak tümör var ise R2 olarak sınıflanır. Ro, R1 ve R2 rezeksiyonların üçü de güçlü prognostik önem taşırlar.

2.7: Kolorektal Kanserde Tedavi:

2.7.1: Cerrahi Tedavi:

Kolorektal kanserde cerrahi prosedürün seçimi, tümörün lokalizasyonuna ve genişliğine dayanır. Emriyolojik planları takiben mezenter, lenf düğümleri, lenf damarları ve tümörü taşıyan segment, tümör olmayan en az 5 cm'lik bir marj ile rezeke edilir. İşlem açık cerrahi veya laparoskopik olarak da yapılabilir. Rezeke edilen lenf nodu miktarı tümörün doğru evrelendirilmesi ve adjuvan tedavi seçimi için çok önemli olup en az 12 adet lenf nodu çıkarılması gerekmektedir (51).

Karaciğer metastazı hastaların %25'inde tanı anında mevcut olup %25-35 hastada takip sırasında metastaz gelişmektedir. Küratif amaçlı radikal cerrahi rezeksiyon uygulanan lokalize karaciğer metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %45 saptanmıştır (52).

2.7.2: Radyoterapi:

Radyoterapi rektal kanser tedavisinde merkezi bir rol alır. İleri kolon kanserinde radyoterapi palyatif tedavi amacıyla kullanılabilir. Birçok randomize çalışma preoperatif veya postoperatif radyoterapinin rektal kanserde lokal rekkürrens riskini azalttığını göstermiştir. Preoperatif radyokemoterapi, postoperatif radyoterapi ile kıyaslandığında daha düşük lokal rekkürrens oranları, azalmış toksisite ve artmış sfinkter fonksiyonları ile ilişkilidir (53).

2.7.3: Kemoterapi:

Kolon kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık üçte biri cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Cerrahi tedavi sonrası hastaların yarısında cerrahiye rağmen nüks meydana gelmektedir. Bu hastalarda etkin bir kemoterapi uygulanması gerekmektedir.

Kemoterapi cerrahi tedavi öncesi (neoadjuvan), cerrahi tedavi sonrası (adjuvan) veya palyatif amaçlı sistemik ve intraperitoneal olarak uygulanabilir.

Erken evre kolorektal kanserde cerrahi tedavi genellikle yeterli olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu daha ileri evredeki hastalara adjuvan tedavinin eklenmesiyle birlikte hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda iyileşme sağlanmıştır. Randomize klinik çalışmalarda, adjuvan kemoterapinin Evre III kolorektal kanserde hastalık nüksü ve hastalığa bağlı ölüm riskinde sırasıyla %40, %33 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (54).

Evre II kolorektal kanserde adjuvan tedavi uygulanması halen tartışmalıdır. Fakat T4, akut operasyon ve az sayıda lenf nodu analizi yapılmış olması gibi yüksek rekürrens riski olan hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir.

Kolorektal kanserin kemoterapi tarihi neredeyse tamamen 5-Fluorouracil(5-FU) kullanımı etrafında dönmektedir. Heidleberger tarafından 1957 yılında geliştirilmiştir ve kolorektal kanserde kemoterapötik yaklaşımların çoğunun çekirdeğini oluşturmuştur (55). Leukovorin (LV) timidilat sentetaz enzimi ile bir kompleks oluşturarak 5-FU'nun bu enzimi inhibisyonunu uzatır. Böylece tek başına bolus 5-FU ile elde edilebilecek yanıtlar, leukovorin kullanımıyla yaklaşık 2 katına ulaşır. 5-FU oral kullanımı karaciğerden ilk geçişi sırasında fluorouracilin katabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olan DPD'nin değişken etkilerinin olmasından dolayı kararsız bir biyoyararlanıma sahiptir.

3 yıllık hastaliksız sağkalımın değerlendirildiği non-inferiority çalışmasında; opere evre-3 kolon kanserli 1004 hastaya adjuvan kapesitabin, 983 hastaya Mayo Clinic bolus 5-FU/ leucovorin tedavisi uygulanmıştır. Hastaliksız sağkalım kapesitabin kolunda, en az diğer gruba eşit olarak saptanmıştır (non-inferiority sınırı 1.2; $p<0.001$). Toksikite anlamlı olarak daha az görülmüştür ($p<0.001$). Bu çalışmayla kapesitabin, kolon kanserinin adjuvan tedavisinde intravenöz tedaviye alternatif, güvenilir bir oral tedavi seçeneği haline gelmiştir (56).

Irinotekan, topoisomerez 1 (topo-1) inhibitörüdür. Topo-1 bir nükleer enzimdir ve DNA'nın replikasyon için çözülmesine ve transkripsiyonuna yardımcı olur. Topo-1 DNA'ya bağlandığında, DNA tek zincir reversible kırıklarına neden olur. Sağlam zincir kırık zincirler arasından geçerek çözülmüş heliksi gevşetir ve sonra kırıklar tekrar kapanır. Nötropeni ve diare en sık karşılaşılan toksisitedir. Diare klinik kullanımı kısıtlayacak ciddiyette görülebilmektedir. Çok merkezli ve çok uluslu bir faz-3 çalışmasında, Mayo Kliniğın 5-FU/leucovorin şeması ile karşılaştırıldığında irinotakan + 5-FU/leucovorin (IFL) tedavisi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. IFL şeması Mayo klinik şemasından daha üstün olsa da günümüzde bu iki şema da önerilmemektedir. Özellikle kombinasyon rejimlerinde infüzyonel 5-FU şemaları etkinlik ve güvenilirlik açısından daha üstündür (57).

Oxaliptatin (OXAL), diaminocyclohexane (DACH) ailesinden üçüncü jenerasyon bir platin bileşimidir. Platin bileşiğı olmasına rağmen anlamlı nefrotoksik yan etkisi saptanmamıştır. En dikkate değer yan etkisi nörotoksisitedir. Bu nörotoksiste ellerde, ayaklarda, perioral bölgede ve boğazda parestezi ve dizestezi şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Bevacizumab IgG1 yapısında rekombinant humanize bir monokonal antikordur. VEGF'nin tüm izoformlarını tanıma yeteneğine sahiptir. Uygulandıktan sonraki yarı ömrü ortalama 20 gün (11-50 gün) süresindedir. Dolaşımdaki VEGF'i bağlayarak (ligand miktarını önemli oranda azaltarak reseptör aktivasyonunu engeller) endotel proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu engeller (58). Aynı zamanda endotel hücrelerinde apoptozisi uyarak var olan damarlarda da regresyon sağlar. Tümör dokusunda artmış intertisyel basınç, yapısal bozukluğu olan tortiyöz tümör damarlarının kollapsına ve tümör içi kan akımının bozuk olmasına yol açar. Bevacizumab doku içindeki basıncı düşürerek, tümör dokusundaki kan akımının normalizasyonunu ve böylece kemoterapi ilaçlarının tümörlü dokuya daha iyi penetre olmasını sağlar (59).

Tüm monoklonal antikorlarda olduğu gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilen bevacizumabın klinikte ilk uygulamasında 90 dakika yavaş infüzyon önerilmektedir. Reaksiyon gözlenmemesi halinde infüzyon süresi 60 dakika ve sonra 30 dakikaya kadar düşürülebilir.

Bevacizumab tedavisi altında bildirilmiş en ciddi yan etkiler; gastrointestinal perforasyon ve kanama, pulmoner tromboemboli, yara iyileşmesinde gecikme, hipertansif kriz, nefrotik sendrom ve konjestif kalp yetmezliğidir. Arteriyel ve venöz trombotik olaylar görülebilen yan etkilerdendir. Bevacizumab tedavisi sırasında en sık gelişen yan etkiler ise; grade 3-4 asteni, ağrı, hipertansiyon, diyare, epistaksis ve proteinürüdür. Nadiren, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati vakaları bildirilmiştir.

Yara iyileşmesi aktif yeni damar oluşumu gerektiren fizyolojik bir süreç olduğundan, bevacizumab uygulaması bu süreçle etkileşerek yara iyileşmesini geciktirebilmektedir. Ortalama yarı ömrü 20 gün olan bevacizumabın cerrahi öncesi ve sonrası en az 28 gün (tercihen 60 gün) uygulanmamasında, yara iyileşmesini kontrol altına almak açısından fayda vardır.

Cetuximab (c-mab) kimerik IgG1 olan monoklonal bir antikordur. EGFR'nin ekstraselüler kısmına bağlanır. Panitumumab (p-mab) tamamen insan IgG2 yapısında monoklonal bir antikordur ve EGFR'yi hedefler. Anti-tümör etki mekanizması cetuximab ile aynıdır. Ancak tamamen insan antikoru olduğu için daha az antijenik uyarıya neden olur. Anti-EGFR ajanlarının kullanıldığı son yıllarda belki de en önemli gelişme, bu ajanların potansiyel yararlarının sadece K-RAS geninde mutasyon olmayanlarda (wild tip) ortaya çıkmasıdır.

2.8: VEGF (Vasculer Endotelial Growth Factor)

Anjiogenez süreci birden fazla birbiriyle bağlantılı, sıralı, pozitif ve negatif düzenleyicilerin dahil olduğu bir süreçtir. Tümörlerin ve dolayısıyla metastazlarının hayatta kalması, endojen anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki yeni damar oluşumunu destekleyen hassas dengeye bağlıdır. Kanser biyolojisinde anjiogenezin rolü ilk kez 1971 yılında Folkman tarafından ortaya atılmıştır. Folkman, solid tümörlerin neovaskülerizasyon yokluğunda, oksijen ve besin maddelerinin difüzyon ile sınırlı olması nedeniyle yalnızca 2-3 mm boyutlarında kalacağını öne sürdü (60). Artık anjiogenezin sadece tümör büyümesi için esas teşkil etmediği; aynı zamanda premalign bir tümörün kansere dönüşümünden, kanser hücrelerinin dolaşıma girmesinden, sessiz mikrometastazların aşikar metastatik lezyonlara dönüşmesinden

sorumlu olduğu bilinmektedir.

1989 yılında Ferrara ve Hansel tarafından en güçlü anjiogenetik moleküllerden biri olan VEGF keşfedilmiştir (61). Doğal VEGF (veya VEGF-A); bazik, heparine bağlanan, 45.000 dalton ağırlığında, homodimerik bir glikoproteindir. İnsan VEGF geninin farklı ekspresyonu 121,165,189 ve 206 amino asidi olan dört farklı molekül türünün oluşmasıyla sonuçlanır (62).



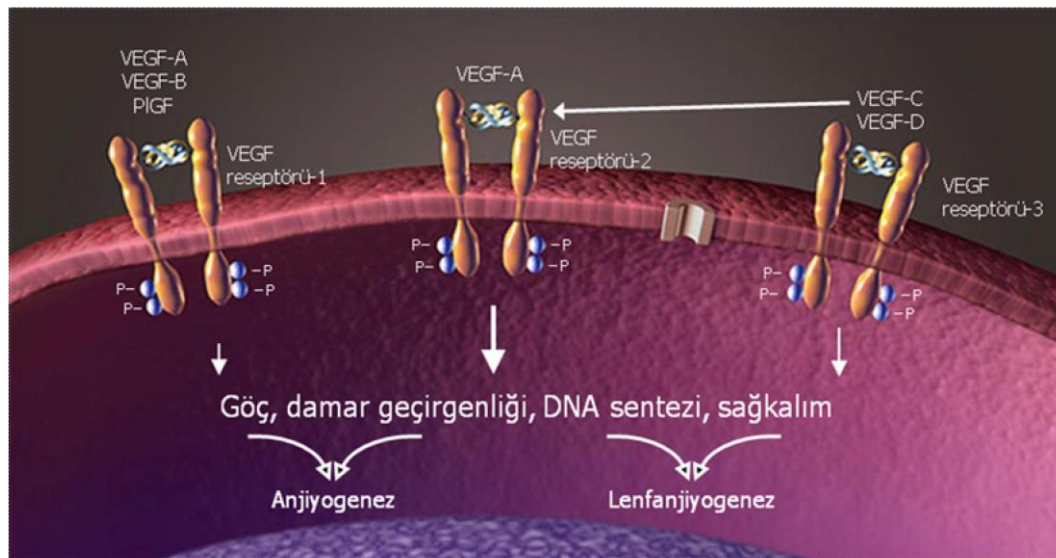
Uyarlanmıştır; Poon RT-P, et al. J Clin Oncol 2001;19:1207-25

Şekil-2: Anjiyogenezin Tümör Progresyonunda Rol Oynadığı Evreler

Tümör hücrelerinde ve mikro çevresinde yer alan bazı immun hücrelerden salgılanan VEGF (A, B, C, D), endotel hücreleri yüzeyinde bulunan özgün reseptörleri VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (KDR/flk-1) ve VEGF-R3 (Flt-4) ile etkileşir. Bunlardan VEGF-B sadece VEGF-R1'i uyarırken, VEGF-A hem VEGF-R1 hem de VEGF-R2'yi uyarabilir. VEGF-C, VEGF R2 ve R3'ü uyarabilir. VEGF-D ise sadece VEGF-R3'ü uyarabilme yeteneğine sahiptir. VEGF-R'ler uyarıldığında hücre içinde Ras/Raf/Erk, PI3K ve P38 MAPK yolları aktifleşmektedir. VEGF-R1

anjiogenezden, VEGF-R2 anjiogenez ve lenfanjiogenezden, VEGF-R3 ise lenfanjiogenezden sorumludur (63).

VEGF ailesi ve reseptörleri



Uyarlanmıştır, Ferrara N. Nat Med 2003;9:669–76

Şekil-3: VEGF Reseptörleri

VEGF üç boyutlu in vitro modellerde anjiogenezi teşvik eder, konfluent mikrovasküler endotel hücrelerinin kollajen jellerini invaze etmesini ve kapiller benzeri yapılar oluşturmasını sağlar. Çalışmalar, bu etkinin ortaya çıkmasında VEGF ve bFGF arasında kuvvetli sinerjizm için kanıt sağlamıştır (64). Ayrıca VEGF, kollajen jeline gömülmüş olan fare aort halkalarında filizlenmeye neden olmuştur. Bu modelde VEGF tarafından indüklenen proliferasyonun, hemen hemen sadece vasküler endotel hücrelerinde oluşması nedeniyle VEGF'ün spesifitesini vurgulamaktadır. Aksine insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) veya trombosit derive büyüme faktörü (PDGF), geniş fibroblastik proliferasyon eşliğinde endotel hücreleri filizlenmesine yol açmaktadır (64).

VEGF molekülü tarafından aktiflenen endotel hücreleri de bazı parakrin faktörler salgılayarak perisitleri uyarır. Bunlar içerisinde en iyi bilineni PDGF 'dir.

PDGF perisitlerin yüzeyinde bulunan PDGF-Rb'ye bağlanarak hücre içinde Ras/Erk ve PI3K yollarını uyarır. Böylece hücre aktivasyonu ve damarın matürasyonu tamamlanmış olur **(63)**.

Lenfanjiyogenez, VEGF tarafından regüle edilir ve sıklıkla anjiyogeneze eşlik eder. Lenfatik damarlar; sıvı, protein ve hücreleri taşır ve bunları venöz dolaşıma geri götürür. Tümörlerin çevresindeki lenfatik çoğalma malign hücrelerin metastatik yayılımına yardımcı olabilir **(65)**.

VEGF hem fizyolojik (embriyogenez ve erken postnatal) hem de patolojik (tümör) anjiyogeneze rol oynar. VEGF'nin aktivitesi, hücre yüzeyi reseptörlerine, moleküler olayları uyararak intraselüler sinyal kaskadlarını stimüle eden VEGF R-2'ye bağlanarak indüklenir.

VEGF'nin etkisi altındaki kan damarları anormaldir. VEGF, damar geçirgenliğini ve dolayısıyla interstisyel basıncı etkileyerek damarların hücrelere oksijen ve besinleri ulaştırmasını etkiler. Bu da VEGF sekresyonunu ve yeni, olgunlaşmamış kan damarlarının oluşmasını daha çok uyarır.

VEGF sadece endotel hücrelerinin proliferasyonunu indüklemekle kalmaz. Aynı zamanda vasküler geçirgenliği artırır ve proteinlerin tümör damarlarından ekstrasvazyonunu artırarak, gelişen tümöre stromal hücrelerin invazyonunu mümkün kılan bir fibrin matriksinin oluşumuna yol açar **(66)**.

Basic fibroblast growth factor (bFGF), tümörlerde sık karşılaşılan bir başka anjiogenik faktördür. 18 ila 24 kd arasında değişen farklı molekül ağırlıklı birkaç izoforma sahip, çözünür bir heparin bağlayıcı polipeptiddir **(67)**. VEGF gibi endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi vardır ve anjiogenezin güçlü bir uyarıcısıdır. Bununla birlikte, VEGF'den farklı olarak, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi çok çeşitli ektoderm ve mezoderm kaynaklı hücrelerin çoğalmasını arttırdığı için, mitojenik aktivitesi spesifik değildir **(68)**. Endotel hücreleri üzerinde bağımsız bir etkiye ek olarak, bFGF, anjiogenezin indüklenmesinde VEGF ile sinerjik bir şekilde hareket eder **(69)**.

PDGF ilk başta trombositlerde saptanan bir büyüme faktörüdür. VEGF ve bFGF ile karşılaştırıldığında, daha az etkili bir endotel hücresi mitojeni olmasına

rağmen, aynı zamanda endotel hücrelerinin kemotaktik göçünü uyarır (70). Timidin'in timine ve deoksiriboz-1-fosfata tersinir parçalanmasını katalizleyen bir enzim olan timidin fosforilaz ile özdeş olduğu bilinmektedir. Timidin fosforilaz aktivitesi anjiogenetik etkisi için vazgeçilmezdir (71). Salgılanması hipoksi gibi tümör mikroçevresindeki uyarılarla düzenlenmektedir.

Anjiyogenez, birçok düzenleyici molekülün ekspresyonuyla yönetilen karmaşık bir süreçtir. Anjiogenik süreçte rol alan en önemli molekül kuşkusuz VEGF'dir. Çeşitli faktörlerin VEGF sentezini artırdığı gösterilmiştir. Bu faktörler arasında çevresel faktörler (hipoksi, HIF1 α , Ph), büyüme faktörleri ve hormonlar (EGF, bFGF, PDGF, IGF-1, IL-1a, IL-6, östrojen), tümördeki bazı genetik mutasyonlar (p53, p73, svc, K-RAS, HRAS, rHc, bcr-abl) sayılmaktadır (Şekil 2.8.2) (72).

Anjiyogenez birçok faktörün dengeli ekspresyonuyla sıkı şekilde düzenlenir

Anjiyogenez düzenleyicileri

Destekleyiciler	İnhibitörler
VEGF	TSP
aFGF	Anjiyostatin
bFGF	Endostatin
TGF- α , β	Vazostatin
EGF	Prolaktin
TNF- α	Büyüme hormonu
Anjiyogenin	Kanstatin
IL-8	Tumstatin
Ang-1, 2	IFN- α

aFGF = asidik fibroblast büyüme faktörü; bFGF = bazik fibroblast büyüme faktörü;
TGF = dönüştürücü büyüme faktörü; EGF = epidermal büyüme faktörü;
TNF = tümör nekroz faktörü; IL = interleükin; Ang = anjiyopoetin;
TSP = trombospodin; IFN = interferon

Ferrara N. Kidney Int
1999;56:794-814

Şekil 4. Anjiyogenez Düzenleyicileri

2.9:ESM-1(Endothelial cell-specific molecule-1)

Endocan, daha önce ESM-1 olarak adlandırılmıştır, 1996 yılında insan umbilikal ven endotel hücresinde saptanmıştır. Tümör hücreleri dahil, aktive vasküler endotel hücrelerinden salınan 50 kDa ağırlığında dermatan sülfat proteoglikandır (73,74). İnsanlarda normal şartlarda salgılanması çoğunlukla akciğer endotelinden olmakla birlikte daha az oranda böbrek ve gastrointestinal kanal endotelinde de salgılanır (75). Ciddi sepsis durumunda dolaşımda endocan düzeyinin belirgin yükseldiği saptanmış olup, bu durum endocanın endotel hücre aktivasyonunu göstermede faydalı bir gösterge olduğunu desteklemektedir (75,76).

Endocan; adezyon, migrasyon, proliferasyon ve neovaskülerizasyon gibi birçok biyolojik olayın regülasyonunda rol almaktadır. Normal koşullarda veya hastalık durumunda vasküler doku gelişiminde rol oynamaktadır. Son kanıtlar, endocan ekspresyonunun tümör neovaskülerizasyonu, kök hücrelerde anjiyojenik geçiş ve arteriyel duvar yeniden şekillendirme gibi endotel mezenşimal geçiş süreci ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (14,15).

Endocanın mitojenik özelliği birçok çalışmada tanımlanmıştır. Birçok malignitede VEGF, FGF-2 gibi pro-anjiogenik maddelerin endocan sentezini arttırdıkları gösterilmiştir (77,78). Bu çalışmalar sonucunda, diğer mediyatörlerle birlikte endocanın, hücre çoğalmasını arttırdığı ve bu nedenle de yara onarımı ve tümör progresyonunda hayati bir rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Endocan üretiminin kesin düzenleyici mekanizması iyi bilinmemekle birlikte, son çalışmalar, bir dizi sinyal yolunun ve biyoaktif mediatörün rol oynadığını ortaya koymaktadır. Endocan sentezi VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF-a, TGF-B1, FGF-2 tarafından artırılır, Interferon- γ ve fosfatidylinositide 3-kinases (PI3K) tarafından azaltılır (14,73).

Birçok insan endotel hücresinin in vitro kültürde endocan eksprese ettiği görülmüş olsa da, birçok çalışmada beyin, kalp, pankreas veya karaciğer gibi yoğun vasküler organlarda endocan proteini veya transkripti saptanmamıştır (79). Öte yandan, inflamasyon veya tümör progresyonu ile ilişkili aktive edilmiş endotelde, endocan mRNA'da birkaç kat artış saptanmıştır (80). Glioblastom ve liposarkom gibi yüksek vasküler tümörler endocan gen ekspresyonunda 30 kat artış ile ilişkilendirilmiştir(81). Son kanıtlar, endocan ekspresyonunun, tümörün

neovaskularizasyonu, kök hücrelerde anjiyogenik geçiş ve arteryel duvarın yeniden şekillendirilmesi gibi endotel-mezenkimal geçiş işlemi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (14,15,82).

İn vitro hücre kültürlerini kullanan, karsinogenez üzerine yapılan son araştırmalar endocan gen ekspresyonunun, tümör progresyonundaki iki önemli olayla; anjiyogenik geçiş ve tümör hücrelerinin vasküler benzerliğiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (83). Endocan geni, çeşitli insan kanserlerinde anjiogenik geçiş ile ilişkili moleküler imza olarak tanımlanmıştır. Endocan belirteçleri belirgin olan tümörler, genellikle vaskularize, hızlı büyüyen, agresif ve kötü prognoza sahiptir. Glioblastom ve liposarkom klasik örnekleridir. Glioblastomun aksine, düşük dereceli beyin gliomaları, düşük vaskularizedir , daha az invazivlerdir ve endocan eksprese etmezler (14).

3.GEREC VE YÖNTEM:

3.1:Materyal Metod

Çalışmaya, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran toplam 67 kolon kanseri tanımlı hasta ve 16 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya başlanmadan önce üniversitemizin etik kuruluna başvurularak 21.07.2016 tarihinde 121 karar numarasıyla etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18 yaşından büyük olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, kolon kanseri tanısı almış olmak olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, gebe veya emziren anne olmak, kolon kanseri dışında herhangi bir malignite tanısı almış ya da malignite şüphesi olmak ve çalışmaya katılmak istememek olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan kemoterapi öncesi, 08.00-09.00 saatleri arasında 8-12 saat açlık sonrası iki tüp etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) venöz kan alındı.

Hastalara tedavi başlanmadan önce antropometrik ölçüm ve TANITA cihazı ile biyoelektrik impedans analizi yapıldı. Vücut ağırlığı (VA) hafif giysilerle, boy ayakkabısız ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) hesaplamasında, VA (kg)/Boy (m²) formülü kullanıldı.

3.2:Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümlerin yapıldığı gün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karna ve boş mesane ile hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemdede, Tanita Body Composition Analyzer TBF 300 cihazı kullanıldı. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve tüketmemesi ve sigara kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları çıkartıldı. Ölçüm yapılacak bireyin elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde tanita aletinin alüminyum tabanlıklarına basarak dikey durumda durması istendi. Kişi ile ilgili veriler (yaş, cinsiyet, boy) cihaza yüklendi.

Cihazın sahip olduğu bilgisayar yazılımı yardımıyla kilo, BMI, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu ölçümleri hesaplandı.

3.3:Örneklerin Alınması ve Saklanması

Tüm hastalardan 8-12 saat açlığı takiben 08:00- 09:00 arası oturur pozisyonda venöz kan jelli tüplere (BD Vacutainer® serum ayırma tüpü, 8.5 ml) alındı. Alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 2000 g' de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri kapaklı eppendorf tüplerine porsiyonize edilerek -20°C' de testler çalışılana kadar saklandı.

3.4:Biyo kimyasal Parametreler

Hastaların serum VEGF ve ESM-1 düzeyleri bilimsel araştırma için kullanılan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile ölçüldü. Hastaların serumları oda ısında çözüldükten sonra vorteks kullanılarak dibe çöken protein moleküllerin karışması ve örneğin homojen bir hal alması sağlandı. ELISA kitlerinin içinde bulunan çalışma prosedürleri uygulanarak hasta serumları çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra mikropate elisa okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutulularak konsantrasyonlar hesaplandı.

3.5: İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS Statistics 21 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda, grup sayısı ikiden fazla olduğunda, dağılım ve varyans analizleri yapıldı. Dağılım ve Varyansları normal olan gruplarda one-way ANOVA, normal dağılmayan gruplarda Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon katsayısı kullanarak hesaplanmıştır. $P < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR:

Çalışmaya hastanemize başvuran ve kolon kanseri tanısı alan 67 hasta ve 16 adet sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya alınan hastalar; baştan metastatik olanlar ve takiplerinde metastaz gelişenler metastatik hasta grubu olarak, takipleri boyunca progresyon ve metastaz gelişmeyen hastalar tümör-free hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Kemoterapi öncesi hastaların Endocan, VEGF düzeyleri ile birlikte BMI, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu ölçümleri kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların BMI ve yaş değerleri ile uyumlu olacak şekilde seçilen sağlıklı gönüllülerin Endocan ve VEGF düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hasta grubunda ortalama yaş 60.5, kontrol grubunda ortalama yaş 58 olarak saptandı. 43 hastada başlangıçta ya da takiplerinde metastaz saptanırken, 24 hastada ise metastaz ya da progresyon gözlenmedi. Metastaz saptanan hastanın Endocan ve VEGF düzeyleri sırasıyla 10.43 ± 2.59 pg/ml, 304.26 ± 314.07 pg/ml saptandı. Tümör-Free Kolon grubunda Endocan ve VEGF düzeyleri sırasıyla 10.17 ± 2.72 pg/ml, 186.65 ± 138.65 pg/ml saptandı.

Hasta grubunda ağırlık 69.2 kg, BMI 25.40 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise ağırlık 76.20 kg ve BMI 26.20 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3'de kolon kanseri tanısı olan hastaların demografik özellikleri belirtildi. Kontrol grubunda 16 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerin 9 tanesi erkek 7 tanesi kadındı. Ortalama yaş 58, ortalama kilo 76 kg saptandı. Çalışmaya 45 erkek 22 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 67 hastanın ortalama yaşı 60.5, ortalama kilo 69 kg olarak saptandı. Hastaların 26'sında rektum, 41'inde kolon kanseri tanısı mevcuttu. Tanı anında 1 hastada Evre I, 12 hastada Evre II, 25 hastada Evre III hastalık mevcuttu. 29 hastada tanı anında metastaz saptandı. Takipler sırasında 14 hastada metastaz gelişti. Çalışma sonlandırıldığında, 40 hastanın takibine devam edilmekte olup 27 hasta exitus olmuştu.

Tablo 4’de hastaların ve kontrol grubunun serum VEGF, Endocan düzeyleri ve vücut kompozisyonu ile birlikte antropometrik ölçümleri belirtildi. One-Way Anova istatistik yöntemiyle sonuçlar değerlendirildi. Hasta grubuyla kontrol grubu arasında boy, kilo, yaş, bmi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan incelemelerde VEGF düzeyi dışında diğer parametrelerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü. VEGF düzeyleri gruplar arasında değerlendirildiğinde $p:0.040$ saptanmış olup anlamlı olarak değerlendirildi. Endocan düzeyleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 6’da VEGF düzeylerinin tüm gruplar arasındaki anlamlı farklılığı alt gruplar arasında değerlendirildi. Kontrol grubuyla tümör-free kolon kanseri grubu arasında VEGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat metastatik kolon kanseri hastalarına bakıldığında hem kontrol grubuna göre, hem de tümör-free kolon kanseri hastalarına göre VEGF düzeyleri anlamlı yüksek saptandı; p değerleri sırasıyla $p:0.005$, $p:0.038$ saptandı.

Tablo 5’de hasta grubunda değerlerin korelasyonu incelendi. Korelasyon incelemesinde VEGF düzeyleri ile ESM-1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. VEGF düzeyleri ile genel sağkalım arasında negatif korelasyon mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda takip sürelerinin kısa olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farkın oluşması için gereken takip sürelerine ulaşılamamasının bunda etken olduğu düşünüldü.

Tablo 3: Kolorektal kanserli hastalarının demografik özellikleri	
Özellikler	Hasta Grubu (n=67) n%
Yaş (mean± SD)	60.57 ± 13.14
Boy (mean± SD) cm	165.31 ± 10.7
Kilo (mean± SD) kg	69.21 ± 14.9
Cinsiyet	
Erkek	45 (%67)
Kadın	22 (%33)
Rektum/Kolon	
Rektum	26 (%39)
Kolon	41 (%61)
Ras Mutasyonu (32 hasta)	
Panras Wild	2 (%6)
Wild	15 (%47)
Mutant	15 (%47)
Tanı Anında Evre (TNM)	
I	1 (%1)
II	12 (%18)
III	25 (%38)
IV	29 (%43)
Tedavi	
Neo-Adjuvan KT	14 (%19)
Adjuvan KT	37 (%55)
1.Sıra KT	40 (%60)
2.Sıra KT	16 (%23)
Son Durum	
Yaşıyor	40 (%60)
Exitus	27 (%40)

TABLO 4: Serum VEGF, ESM-1, Vücut Kompozisyonları Antropometrik ölçümler

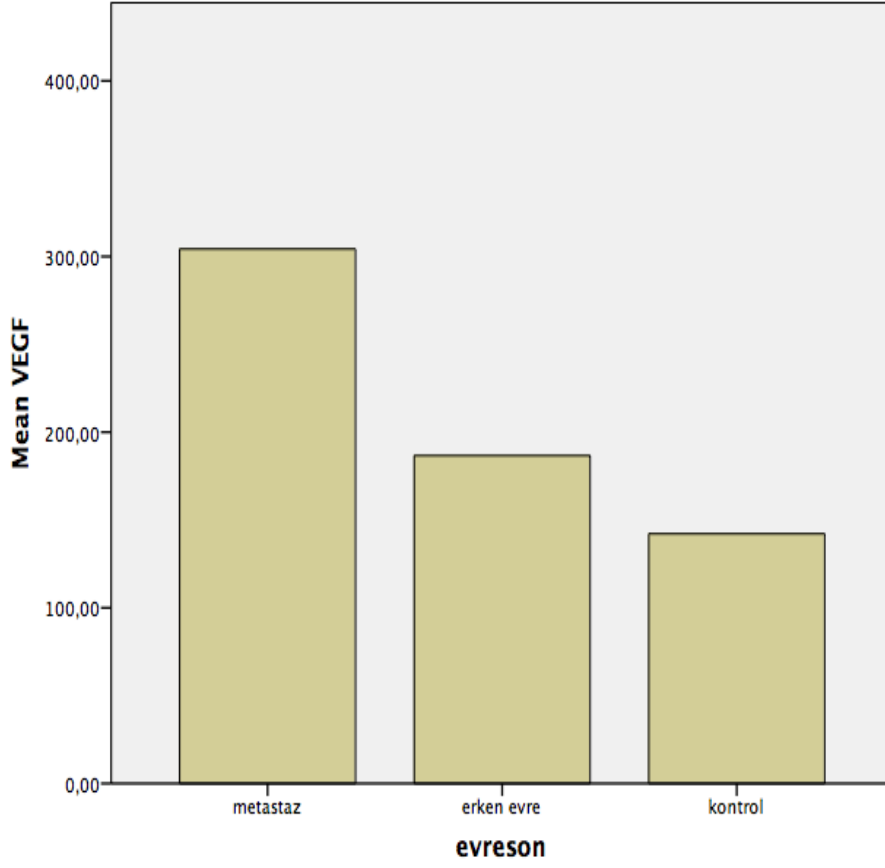
	Metastatik	Tümör-Free Kolon	Kontrol	p
ESM-1	10.43	10.17	11.19	0.490
VEGF	304.26	186.65	142.14	0.040 *
Yaş	60.93	59.92	52.81	0.118
Kilo (kg)	69.54	68.62	76.18	0.249
BMI	25.66	24.90	26.17	0.696
Yağsız Vücut Kütlesi (FFM)	51.19	54.47		0.122
Yağ Kütlesi (FM)	18.34	14.14		0.105
Kas Kütlesi (MM)	48.63	51.73		0.150
Total Vücut Sıvısı (TBW)	35.86	37.57		0.163
Bazal Metabolizma Hızı(BMR)	6259.58	6582.29		0.078

Tablo 5: Hasta Grubunda Pearson's Testine Göre Değişkenlerin Korelasyonu

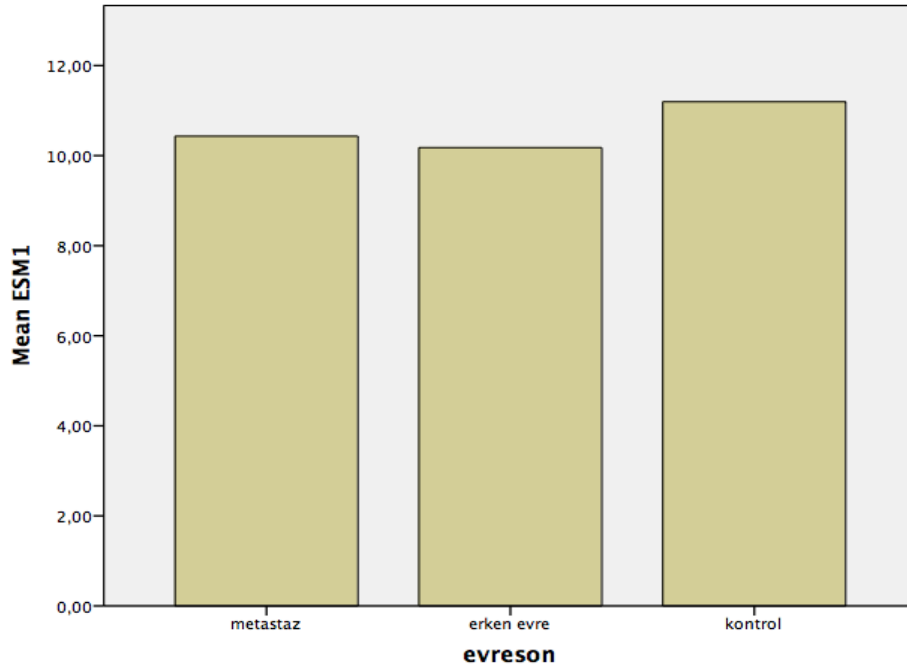
Değişkenler	Endocan (ESM-1)		VEGF		Genel Sağkalım	
	R	P	R	P	R	P
ESM-1	1		0.180	0.146	0.005	0.967
VEGF	0.180	0.146	1		-0.223	0.069
Genel Sağkalım	0.005	0.967	-0.223	0.069	1	
Kilo	-0.155	0.210	-0.058	0.641	0.138	0.266
FM	-0.151	0.222	0.041	0.740	0.130	0.296
FFM	-0.086	0.490	-0.127	0.307	0.080	0.519
MM	-0.084	0.503	-0.124	0.320	0.078	0.535
BMI	-0.236	0.055	-0.077	0.537	0.102	0.134

Tablo 6: VEGF düzeylerinin gruplara göre değerlendirilmesi.

	N	Mean	SD	p
VEGF Tümör-Free Kolon	24	186.6571	138.2103	0.317
Kontrol	16	142.1482	110.2186	
VEGF Metastatik Kolon	43	304.2698	314.0766	0.005 ***
Kontrol	16	142.1482	110.2186	
VEGF Tümör-Free Kolon	24	186.6571	138.2103	0.038 ***
Metastatik Kolon	43	304.2698	314.0766	



Grafik 1: Evrelere Göre Ortalama VEGF düzeyleri



Grafik 2: Evrelere Göre Ortalama Endocan (ESM-1) düzeyleri

5.TARTIŞMA-SONUC:

Anjiogenez; tümörögenез ve metastatik süreçte kritik rolü olan bir süreçtir. Tümör hücrelerinde neovaskülarizasyon ile ilişkili markırlar daha yüksek oranda eksprese edilirler. VEGF, normal hücrelere göre kanser hücrelerinde belirgin derecede daha fazla eksprese edilen bir lenfanjiogenik markırdır **(84,85,86)**. Endocan (ESM-1); kolon ve rektum dokularında daha az eksprese edildiği bildirilen bir proteoglikandır. Endocan; inflamatuvar hastalıklar, adezyon, anjiogenez ve tümör progresyonu gibi birçok patofizyolojik süreçte rol oynayan bir proteogliandır **(76)**. TNF-a ve LPS gibi proinflamatuvar sitokinler, VEGF gibi proanjiogenik büyüme faktörleri endotel hücrelerinden endocan ekspresyonunu ve salınımını arttırırlar **(14,15,76)**.

Endocan ile ilgili Vant weer ve arkadaşlarının 78 lenf nodu negatif meme kanseri tanılı hastada yaptığı bir çalışmada, doku düzeyinde artmış Endocan ekspresyonunun 5 yıllık sağkalımda azalma ve artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir **(92)**. Benzer şekilde daha önce 33 akciğer kanseri tanılı hastada yapılan bir çalışmada, endocan seviyelerinin doku düzeyinde artmış ekspresyonunun, akciğer kanserinde kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir **(93)**.

Ji ve arkadaşlarının 100 kolon kanseri tanılı hastada yaptığı bir çalışmada, serum Endocan seviyelerinin Evre 3-4 tanılı hastalarda Evre 1-2 tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış ve artmış Endocan seviyelerinin daha kısa 5 yıllık sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır **(95)**.

Jiang ve arkadaşlarının daha önce tedavi almamış 89 kolorektal kanser tanılı hastada yaptığı bir başka çalışmada ise kolorektal kanser tanılı hastalarda, serum Endocan seviyeleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada tümörün evresinin artışıyla, lenf nodu pozitifliğiyle, tümörün histolojik derecesinin artmasıyla Endocan seviyelerinin yüksekliği arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir **(94)**.

Zou ve arkadaşlarının 72 kolorektal kanser tanılı hasta ve 27 sağlıklı gönüllü ile yaptığı bir çalışmada kolon dokusunda Endocan düzeylerinin sağlıklı gönüllülerde daha yüksek olduğu, kolorektal kanser tanılı hastalarda ise Endocan düzeyleri iyi diferansiye dokuda kötü diferansiye dokuya göre daha yüksek saptanmıştır **(77)**.

Endocan yeni bir endotel hücre markırı ve kanser tedavisi için potansiyel hedef olarak tanımlanan bir ajandır. Kolon kanserinde Endocan seviyeleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamız kolon kanserinde serum Endocan seviyeleri ile yapılmış en güncel çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde Endocan düzeylerinde metastatik hastalar, tümör-free kolorektal kanser hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Endocan birçok kanser türünde ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili saptanmasına rağmen, kolon kanserindeki sonuçların birbirleriyle uyumsuz olduğu görülmüştür. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

VEGF, anjiogeneizde önemli rolü olan kanser tedavisinde hedef moleküllerden biridir. Diğer çalışmaların sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, kolorektal kanser hücreleri neovaskülerizasyon ile ilişkili moleküllerin yüksek ekspresyonu ile direk veya indirek olarak ilişkili görünmektedir. VEGF kolon kanserinde belirgin bir anjiogenik faktör olarak kabul edilir ve VEGF ekspresyonunun değerlendirilmesi metastazın tahmininde yararlı olabilir **(87,88)**.

Cascinu ve arkadaşlarının 121 kolon kanseri tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada, doku düzeyinde VEGF ekspresyonunun metastatik hastalarda non-metastatik hastalara göre daha yüksek saptandığı gösterilmiştir. Evre II hastalarda doku düzeyinde VEGF ekspresyonu değerlendirilmiş ve VEGF ekspresyonu olmayan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %90 saptanırken , VEGF eksprese edenlerde %50 saptanmıştır. VEGF düzeylerinin yüksekliğinin ileri kanser evresi ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmüştür **(89)**.

Takahashi ve arkadaşlarının 27 hasta ile yaptığı bir çalışmada, Evre II kolon kanserinde yüksek VEGF ekspresyonunun prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ve takip sırasında progresyon gösteren hastaların bazal VEGF düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir **(90)**.

Des Guetz ve arkadaşlarının VEGF ve kolorektal kanser ilişkisi ile ilgili yapılmış olan 27 çalışmayı incelediği bir meta-analizde, yüksek VEGF ekspresyonunun genel sağkalımda azalma ile ciddi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yapılan bu meta-analizde VEGF düzeylerinin bevacizumab tedavisine yanıtı predikte etmediğini göstermiştir **(91)**.

Bizim çalışmamızda, metastatik hasta grubunda hem tümör-free hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre kemoterapi öncesi serum VEGF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdi. Tümör-free kolon kanseri hastalarıyla kontrol

grubu karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar yüksek VEGF düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Kötü prognozu göstermede VEGF için sınır değeri varlığı açısından yaptığımız değerlendirmede, prognozu öngörmeye anlamlı bir sınır VEGF düzeyi saptayamadık.

Çalışmamızda VEGF düzeyleri ile genel sağkalım arasında negatif bir korelasyon saptanmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde değildi. Çalışmamızın negatif tarafı olarak hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması gösterilebilir. Aynı zamanda hasta sayısının az olması nedeniyle sadece 27 hasta exitus olmuştur ve bu genel sağkalımdaki sonucun istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının sebebi olabilir. Çalışmamızın daha uzun süreli ve daha fazla hasta sayılarıyla yapılması durumunda, daha fazla ölüm sayısı ve daha uzun takip sürelerine ulaşılması nedeniyle, diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde genel sağkalımdaki farkın istatistiksel olarak anlamlı noktaya gelebileceği düşünüldü.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda VEGF düzeylerinin yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterildi. Daha fazla hasta sayılarıyla yapılacak çalışmada prognozu öngörmeye sınır bir VEGF düzeyi saptanabilir ve bu sayede pahalı ve yan etkileri fazla olan anti-VEGF bazlı tedaviler daha etkin kullanılabilir. Yeni bir anjiogenik markır olarak değerlendirilen Endocan seviyeleriyle VEGF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kolon kanseri ve Endocan düzeyleri ile ilişkili yeterli çalışma yoktur ve daha önce diğer kanser türleri ile yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında çıkan sonuçlar birbiriyle uyumlu görülmemektedir. Bizim sonuçlarımız serum Endocan seviyelerinin kolorektal kanserde prognozu predikte etmekte uygun bir markır olarak değerlendirilemeyeceğini desteklemektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayılarıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR :

1. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136(5):E359–86.
2. Eser S. Türkiye’de kanser insidansı. In; Tuncer M (Ed). *Türkiyede kanser kontrolü*. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daresi Başkanlığı Yayınları, 2007: 17-45.
3. Wilhelmsen M, Kring T, Jorgensen LN, Madsen MR, Jess P, Bulut O, et al. Determinants of recurrence after intended curative resection for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. Taylor & Francis; 2014 Dec 26;49(12):1399–408.
4. Cortet M, Grimault A, Cheynel N, Lepage C, Bouvier A, Faivre J. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1100–6.
5. Jemal A Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2010; 19:1983.
6. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67
7. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38:787-93
8. East JR, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical managment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37:25-46
9. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6

10. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 483
11. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer; an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118:3636
12. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60
13. Hariawala MD, Horowitz JR, Esakof D, et al. VEGF improves myocardial blood flow produces EDRF-mediated hypotension in porcine hearts. *J Surg Res* 1996; 63:77.
14. Maurage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:633–41
15. Carrillo LM, Arciniegas E, Rojas H, Ramírez R. Immunolocalization of endocan during the endothelial-mesenchymal transition process. *Eur J Histochem*. 2011;55:e13
16. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Kolorektal özel sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004, 9(1): 1-9
17. Kaptan, B. Çukurova Bölgesinde Kolorektal Kanserli Hastalarda Kras Mutasyonu Görülme Sıklığına Bakılarak Tedavide Kullanılan İlaçlara Yönelik Prediktif Biyomarkerlerinin Tespitinin Önemi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010.
18. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hemartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:319
19. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 193.
20. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85:246.

21. Ruben J. Colman, David T. Rubin. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res* 2016;14(3):202-210
22. Ru Chen, Lisa A Lai, Teresa A Brentnall, Sheng Pan. Biomarkers for colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016 September 21; 22(35): 7882-7891
23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228
24. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1345
25. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, et al. Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med* 1973; 289:1099
26. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336:357
27. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757
28. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2252
29. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223
30. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6:164
31. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22:1958
32. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:948
33. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122:327

34. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569
35. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1548
36. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1471
37. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000; 130:129
38. Ulvik A, Evensen ET, Lien EA, et al. Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. *Am J Med Gener* 2001; 101:246
39. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fracture: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827
40. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: Impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371
41. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, et al. Familial adenomatous polyposis(FAP): frequency, penetrance and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3:121
42. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991; 100:1658
43. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFEP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76:2427
44. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut* 2006; 55:1440
45. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:180
46. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57:704.

47. Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006; 140:200.
48. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005; 42:491
49. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 793.
50. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
51. Slanetz CA, Jr., Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(10):1205-18; discussion 18-9. Epub 1997/10/23 22:34
52. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):478- 88.
53. SRCT. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
54. Compton C. Colorectal carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features. *Mod Pathol* 2003, 16(4):376-88.
55. Heidelberger C, Chanakari NK, Danenberg PV, et al. Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663.
56. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696.
57. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905.
58. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391.
59. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581.
60. Folkman J: Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182-1186, 197

61. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8
62. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 13:9-22, 1999
63. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18: 4–25
64. Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M 1994 Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor-1 promote rat aortic angiogenesis in vitro. *Am J Pathol* 145:1023–1029
65. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003; 98: 413–23.
66. Dvorak HF, Nagy JA, Berse B, et al: Vascular permeability factor, fibrin, and the pathogenesis of the tumor stroma formation. *Ann N Y Acad Sci* 667:110-111, 1992
67. Florkiewicz RZ, Sommer A: Human basic fibroblast growth factor gene encodes four polypeptides: Three initiate translation from non-AUG codons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:3978-3983, 1989
68. Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerer L: Fibroblast growth factor: Structure and biological properties. *J Cell Physiol Suppl* 5:15-26, 1987
69. Asahara T, Bauters C, Cheng LP, et al: Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation* 92:365-371, 1995 (suppl II)
70. Risau W, Drexler H, Mironov V, et al: Platelet-derived growth factor is angiogenic in vivo. *Growth Factors* 7:261-266, 1992
71. Miyadera K, Sumizawa T, Haraguchi M, et al: Role of thymidine phosphorylase activity in the angiogenic effect of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase. *Cancer Res* 55:1687-1690, 1995
72. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727– 39.
73. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res.* 2007;313(7):1285–1294

74. Bechard D, Gentina T, Delehedde M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem.* 2001; 276(51):48341–48349.
75. Bechard, D., Meignin, V., Scherpereel, A., Oudin, S., Kervoaze, G., Bertheau, P., Janin, A., Tonnel, A., Lassalle, P., 2000. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J. Vasc. Res.* 37, 417–425
76. Scherpereel, A., Depontieu, F., Grigoriu, B., Cavestri, B., Tsicopoulos, A., Gentina, T., Jourdain, M., Pugin, J., Tonnel, A.B., Lassalle, P., 2006. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit. Care Med.* 34, 532–537
77. Zuo L, Zhang SM, Hu RL, Zhu HQ, Zhou Q, Gui SY, et al. Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4562–8.
78. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res.* 2013;73:1097–106.
79. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: Induction of ESM-1, (beta) ig-h3, and NeCAM, *Microvasc Res.* 2002;63:159-71
80. Sarrazin S, Maurage CA, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther.* 2010;2:47-52.
81. Almon N, Ma L, Raychowdhury R, Schwager C, Erner R, Short S, et al. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res.* 2009;68:836-44
82. Recchia FM, Xu L, Penn JS, Boone B, Dexheimer PJ. Identification of genes and pathways involved in retinal neovascularization by microarray analysis of two animal models of retinal angiogenesis. *Invent Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1098-105
83. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vives RR. Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013. 2013:705027
84. Svagzdys S, Lesauskaite V, Pavalkis, D, Nedzelskienė I, Pranys D and Tamelis A: Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer* 9(1): 95, 2009

85. Graziano F and Cascinu S: Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: How much evidence is enough? *Ann Oncol* 14: 1026-1038, 2003.
86. Pang RW and Poon R: Clinical implication of angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag* 2:97-108,2006.
87. Martins SF, Reis RM, Rodrigues AM, Baltazar F and Longatto A: Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *WJC* 10(2): 272- 280, 2011
88. De Vita F, Orditura M, Lieto E, Infusino S, Morgillo F, Martinelli E, Castellano P, Romano C, Ciardiello F, Catalano G, Pignatelli C and Galizia G: Elevated perioperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colon carcinoma. *Cancer* 100: 270-278, 2004
89. Cascinu S, Staccioli MP, Gasparini G, Giordani P, Catalano V, Ghiselli R, Rossi C, Baldelli AM, Graziano F, Saba V, Mureto P and Catalano G: Expression of vascular endothelial growth factor can predict event-free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res* 6: 2803-2807, 2000
90. Takahashi Y., Tucker S. L., Kitadai Y., Koura A. N., Bucana C. D., Cleary K. R., Ellis L. M. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch. Surg.*, 132: 541-546, 1997
91. Des Guetz, G, Uzzan, B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL and Perret GY: Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 94: 1823-1832, 2006.
92. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536
93. Perey L, Benhattar J, Peters R, Jaunin P, Leyvraz S. High tumour contamination of leukaphereses in patients with small cell carcinoma of the lung: a comparison of immunocytochemistry and RT-PCR. *Br J Cancer* 2001; 75:1713-1721
94. H Jiang, X.G Fu and Y.T. Chen. Serum level of endothelial cell-specific molecule-1 and prognosis of colorectal cancer: *Genetics and Molecular Research* 14 (2): 5519-5526 (2015)

95. Ji NY, Kim YH, Jang YJ, Kang YH, et al. (2010). Identification of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential serum marker for colorectal cancer. *Cancer Sci.* 101:2248-2253

