

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RADYOKEMOTERAPİ UYGULANAN REKTUM KARSİNOMLU
OLGULARDA EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR RESEPTÖR
(EGFR), VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR
(VEGF) VE OSTEOPONTİN DEĞERLERİNİN SAĞKALIM VE
LOKAL KONTROL ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Umut Seda BALOĞLU

**Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2011**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RADYOKEMOTERAPİ UYGULANAN REKTUM KARSİNOMLU
OLGULARDA EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR RESEPTÖR (EGFR),
VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR (VEGF) VE
OSTEOPONTİN DEĞERLERİNİN SAĞKALIM VE LOKAL KONTROL
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Umut Seda BALOĞLU

**Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr. Durmuş ETİZ**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Umut Seda BALOĞLU'na ait "Radyokemoterapi Uygulanan Rektum Karsinomlu Olgularda Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR), Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) Ve Osteopontin Değerlerinin Sağkalım Ve Lokal Kontrol Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:.....

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Durmuş ETİZ
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU
Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Serdar ERKASAP
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırladığım süre ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve emeğini benden esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Durmuş ETİZ'e, Yrd.Doç.Dr. Evrim BAYMAN'a tezimle ilgili katkılarından dolayı Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU ve Öğr.Gör.Dr. Funda CANAZ'a, istatistiksel değerlendirmelerde göstermiş olduğu sabır ve yardımları için Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR'a teşekkür ederim.

ÖZET

Baloğlu, U.S Radyokemoterapi uygulanan rektum karsinomlu olgularda Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR), Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) ve Osteopontin değerlerinin sağkalım ve lokal kontrol üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Lokal ileri rektum kanserinde cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulaması altın standarttır. EGFR, Osteopontin ve VEGF tümör oluşumu, anjiogenez, lokal invazyon ve uzak metastazda rol oynayan prediktif moleküllerdir. Rektum kanseri tanısı ile opere olmuş ve sonrasında radyokemoterapi tedavisi uygulanmış 65 hasta retrospektif olarak incelendi ve operasyon materyallerinden elde edilen kesitlerde immunohistokimyasal boyama ile VEGF, EGFR, Osteopontin ekspresyonu incelenerek, bunların lokal kontrol ve genel sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. EGFR pozitifliğinin lokal kontrol ($p=0,180$), genel sağkalım ($p=0,140$) ve metastaz ($p=0,174$) üzerine etkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Tümör grade'inde EGFR ekspresyonu ile artış izlenmiştir ($p=0,02$). VEGF'ün artmış ekspresyonu ile genel sağ kalım ($p=0,559$), lokal kontrol ($p=0,276$) ve uzak metastaz ($p=0,678$) arasında bağlantı bulunmamıştır. VEGF'ün ekspresyonu ile tümör grade'i ($p=0,028$) ve vasküler tutulumda ($p=0,003$) artış belirlenmiştir. Osteopontin artmış ekspresyonunun genel sağ kalım ($p=0,923$), lokal kontrol ($p=0,168$) ve uzak metastaz ($p=0,596$) üzerine etkisi gözlenmezken, tümör grade'inde artış ($p=0,056$) belirlenmiştir. Kırk aylık median takip sonrasında 47 hastada hastalık bulgusu yoktu, 18 relaps gözlenen hastanın 13 tanesinde relapslar uzak metastaz, 1 tanesinde uzak metastaz ve lokal nüks, 4 tanesinde lokal nüks şeklindeydi. Opere edilmiş rektum kanserli vakalarda EGFR, VEGF ve Osteopontin'in prognostik değeri saptanmamıştır. Belirleyici sonuçlar için uzun takipli geniş gruplar üzerinde çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rektal Kanser, EGFR, VEGF, Osteopontin, Anjiogenez

ABSTRACT

Baloğlu, U.S Importance of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Osteopontin expression in determining overall survival and local control in patients with locally advanced rectum carsinom. Eskisehir Osmangazi University Radiation Oncology Department Speciality Thesis, Eskisehir,2011. In rectal cancers radical surgery followed by adjuvan chemoradiotherapy, is the gold standart of care for patients with localized disease. Several studies have investigated the predictive and prognostic role of several moleculer markers involved in proliferation, apoptosis, neoangiogenesis in rectal cancer. To examine retrospectively whether levels of epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF) and Osteopontin expression can predict local contral, and overall survival. Expression of VEGF, EGFR and Osteopontin was evaluated by immunohistochemistry in tumor samples from 65 patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. EGFR expression showed no significiant differance on local control ($p=0,180$), distant metastases ($p=0,174$) and overall survival ($p=0,140$). EGFR expression showed significiant differance between high tumor grade ($p=0,02$). VEGF expression showed no significiant differance on local control ($p=0,276$), distant metastases ($p=0,678$) and overall survival ($p=0,559$). VEGF expression showed significiant differance between high tumor grade ($p=0,028$) and vascular invasion ($p=0,003$). Like the others Osteopontin expression showed no significiant differance on local control ($p=0,168$), distant metastases ($p=0,596$) and overall survival($p=0,923$). Osteopontin expression showed significiant differance between high tumor grade ($p=0,056$). After median follow-up of 40 months, 47 patients remained disease-free and 18 patients relapsed (1 local relaps and distant metastases, 4 local relapses, 13 distant metastases). In this study no significant difference was determined, between EGFR,VEGF, Osteopontin over expsression in rectal carcinom prognosis.However before any definite conclusion can be made,a larger group of patients need to be studied with long follow up.

Key Words: Rectal Cancer, EGFR, VEGF, Osteopontin, Angiogenesis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Rektum Anotomisi	3
2.2.Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler	5
2.3.Rektum Kanserlerinde Patoloji	7
2.4.Kolorektal Kanserlerde Yayılım	10
2.5.Kolorektal Kanserlerde Semptomlar	11
2.6.Kolorektal Kanserlerde Tanı	11
2.7.Rektum Kanserinde Evrelendirme	14
2.8.Rektum Kanserlerinde Tedavi	19

2.9.Rektum Kanserlerinde Takip	25
2.10.Tümörögenöz ve Anjiögenöz	26
2.11.Vasküler Endotel Büyüme Faktörü(VEGF)	29
2.12.Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü(EGFR)	33
2.13.Osteopontin	36
3.BİREYLER VE YÖNTEM	39
3.1.Hastaların Çalışmaya Kabul Kriterleri	40
3.2.Uygulanmış Tedavi	40
3.3.İmmunohistokimyasal Boyama	44
3.4.İstatiksel Değerlendirmeler	46
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69

SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC	The American Joint Committee on Cancer
APR	Abdominoperineal rezeksiyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
CA 19-9	Karbonhidrat antijen 19-9
CCCG	Colorectal Cancer Collaborative Group
CEA	Karsinoembriyjenik antijen
ECM	Extra Selüler Matrix
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EGFR	Epidermal büyüme faktör reseptörü
ERC . MR	Endorektal Coil Manyetik Rezonans Görüntüleme
ERUS	Endorektal Ultrasonografi
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FUFA	5-Fluourasil+Folinik asit
FOLFOX	Oxaliptatin+5-Fluourasil+lökovarin
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
Gy	Gray
HIF	Hipoksi İnducible Faktör
IL	İnterlökin
INT	Intergroup
LAR	Low Anterior Rezeksiyon
MAC	Modifiye Astler Coller

MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesenger Ribonükleik Asit
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NRP	Neuropilin
OPN	Osteopontin
PET CT	Pozitron Emisyon Tomografi
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PIGF	Plasental Growth Factor
SGCRC	German Study Group Colorectal Carcinoma
TGF-beta	Transforming Growth Factor
TNF	Tümör Nekrotizan Factor
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	Trans Rektal Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Rektum anatomisi	3
3.1. T4N2M0 APR operasyonu uygulanmış hastanın konvansiyonel radyoterapi anterior alanı	41
3.2. T4N2M0 APR operasyonu uygulanmış hastanın konvansiyonel radyoterapi lateral alanı	42
3.3. T4N0M0 LAR operasyonlu hastanın 3 boyutlu planlama ile belirlenen anterior tedavi alanı	43
3.4. T4N0M0 LAR operasyonlu hastanın 3 boyutlu planlama ile belirlenen lateral tedavi alanı	43
4.1. Hastaların immunohistokimyasal boyanma özellikleri	51
4.2. Tümöral hücrelerde osteopontin ile negatif boyanma (x 100)	53
4.3. Tümöral hücrelerde osteopontin ile skor 2 şiddetinde sitoplazmik boyanma (x40)	53
4.4. Tümöral hücrelerde osteopontin ile skor 3 şiddetinde sitoplazmik boyanma (x100)	53
4.5. Tümöral hücrelerde VEGF ile zayıf sitoplazmik boyanma (x100)	54
4.6. Tümöral hücrelerde VEGF ile orta derecede sitoplazmik boyanma (x100)	54
4.7. Tümöral hücrelerde VEGF ile şiddetli sitoplazmik boyanma (x100)	54
4.8. Tümöral hücrelerde EGFR ile zayıf sitoplazmik boyanma (x100)	55
4.9. Tümöral hücrelerde EGFR ile orta derecede sitoplazmik boyanma (x100)	55
4.10. Tümöral hücrelerde EGFR ile şiddetli sitoplazmik boyanma (x100)	55

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Preoperatif evreleme tetkiklerinin güvenilirliğinin histopatolojik bulgularla korelasyonu	14
2.2. Kolorektal kanserlerin farklı evrelendirme sistemlerinde Şematizasyonu	18
2.3. Rektum Kanserinde Tedavi Algoritması	21
3.1. VEGF ve EGFR boyanma paterni skorlaması	45
3.2. Osteopontin boyanma paterni skorlaması	45
4.1. Hastaların genel özellikleri	48
4.2. Hastaların immunohistokimyasal boyanma paterni	50
4.3. Olası prognostik faktörlerin lokal kontrol, metastaz, genel sağkalım üzerine etkisi	59
5.1. Lokal ileri rektum kanserinde multimodal tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar	61

1-GİRİŞ

Tüm dünyada en önemli halk sağlığı problemlerinden birisi olan kanserlerin büyük çoğunluğunu kolorektal kanserlerin oluşturması nedeniyle tedavi seçenekleri ve kolorektal karsinogenez her zaman güncel bir araştırma konusu olmuştur. Kolorektal kanserlerin gelişiminin; çevresel ve genetik komponentleri olan multi faktöriyel bir sürecin sonucu olduğu düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kanserli hastaların yaklaşık yarısını içeren verilerin sonuçlarına göre rektum kanserli hastalar, AJCC evrelemesine göre %50-60 evre I-II, %20-30 evre III olarak başvurmaktadır(1). Bu hastalarda tek başına cerrahi ile yeterli lokal kontrol ve sağ kalım oranları sağlanamamaktadır. Son yıllarda lokal ileri rektum kanserinde standart tedavi küratif cerrahi sonrası uygulanacak adjuvan radyokemoterapi olarak kabul edilmiştir.

Kanserli dokunun biyolojik davranışını etkileyecek olası prediktif faktörlerin belirlenmesi ile hastalığın tedavisinde başarı oranları artacaktır. Kanser biyolojisi üzerinde etkisi olduğu bilinen VEGF, EGFR ve Osteopontin günümüzde hedefe yönelik kanser tedavisinde giderek artan öneme sahiptir.

Sunulan çalışmada adjuvan radyokemoterapi uygulanan lokal ileri evreli rektum kanserli hastaların operasyonlarına ait tümör dokusu içeren parafin bloklardan yapılan kesitlere immunohistokimyasal boyama ile, takipte gelişen lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağ kalım oranları retrospektif olarak karşılaştırılmıştır, VEGF, EGFR ve Osteopontinin artmış ekspresyonunun adjuvan radyokemoterapi uygulanan rektum kanserli hastalarda olası prognostik yerini incelemek amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

Kolorektal kanserler her iki cinsde en sık görülen üçüncü kanser (kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra, erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra) olması ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer alması nedeni ile önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır(1-2). İki binsekiz yılında ABD’ de 148,810 yeni vaka görülmüş ve kansere bağlı 49.960 ölüm gerçekleşmiştir(3). Kolorektal kanserler malignensilerin ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin yaklaşık olarak %10’unu oluşturmaktadır. İnsidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere oranla daha yüksek orandadır(4). Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen tümörleridir. Rektal bölgedeki tümörlerde kadın/erkek oranı 2/1 iken daha proksimal yerleşimli tümörlerde cinsiyet farkı gözlenmemektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla fazla, kadınlarda mortalite oranı daha yüksek izlenmektedir(5). Ülkemizde kesin veriler olmamakla birlikte Sağlık Bakanlığının 1998 ve 1999 yıllarına ait verilerine göre kolorektal kanserler erkeklerde en sık izlenen 4., kadınlarda en sık izlenen 2. kanser türüdür (6). Kolorektal adenokarsinomlarının tanı yaşı ortalama 62’ dir. Yaş ilerledikçe, özellikle 5. dekattan sonra risk oranı yükselir. Yetmişli yaşlardaki insanların %5’ inde görülebilirken, kolorektal kanserli hastaların %6-8’ i 40 yaş altındadır. Herediter sendrom veya altta yatan predispozan başka bir faktöre bağlı gelişen karsinomlar daha erken yaşlarda görülebilmektedir(7). Yüzde 3-6’sı multisentrik olarak gelişebilir. Kolorektal kanserlerin %75’i sporadik olarak meydana gelirken, %15-20’ sinde aile öyküsü, geçirilmiş kolorektal kanser öyküsü veya polipozis öyküsü, %4-7’ sinde herediter non polipozis kolon kanseri, %1’ inde familyal adenomatöz polipozis, %1’ inde inflamatuvar barsak hastalığı (sıklıkla kronik ülseratif kolit) altta yatan nedendir.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak 1/3’ünü rektum kanserleri oluşturmaktadır(3). Batı ülkelerinde kolorektal kanserlerin %35’i rektum yerleşimliken bu oran Çin’de %50’ye kadar ulaşmaktadır(4).

Yeni tanı alan rektum kanserli hastaların yaklaşık olarak %80’i lokal veya lokorejyonel evrede olduğu için küratif tedavi yaklaşımına uygundur(8).

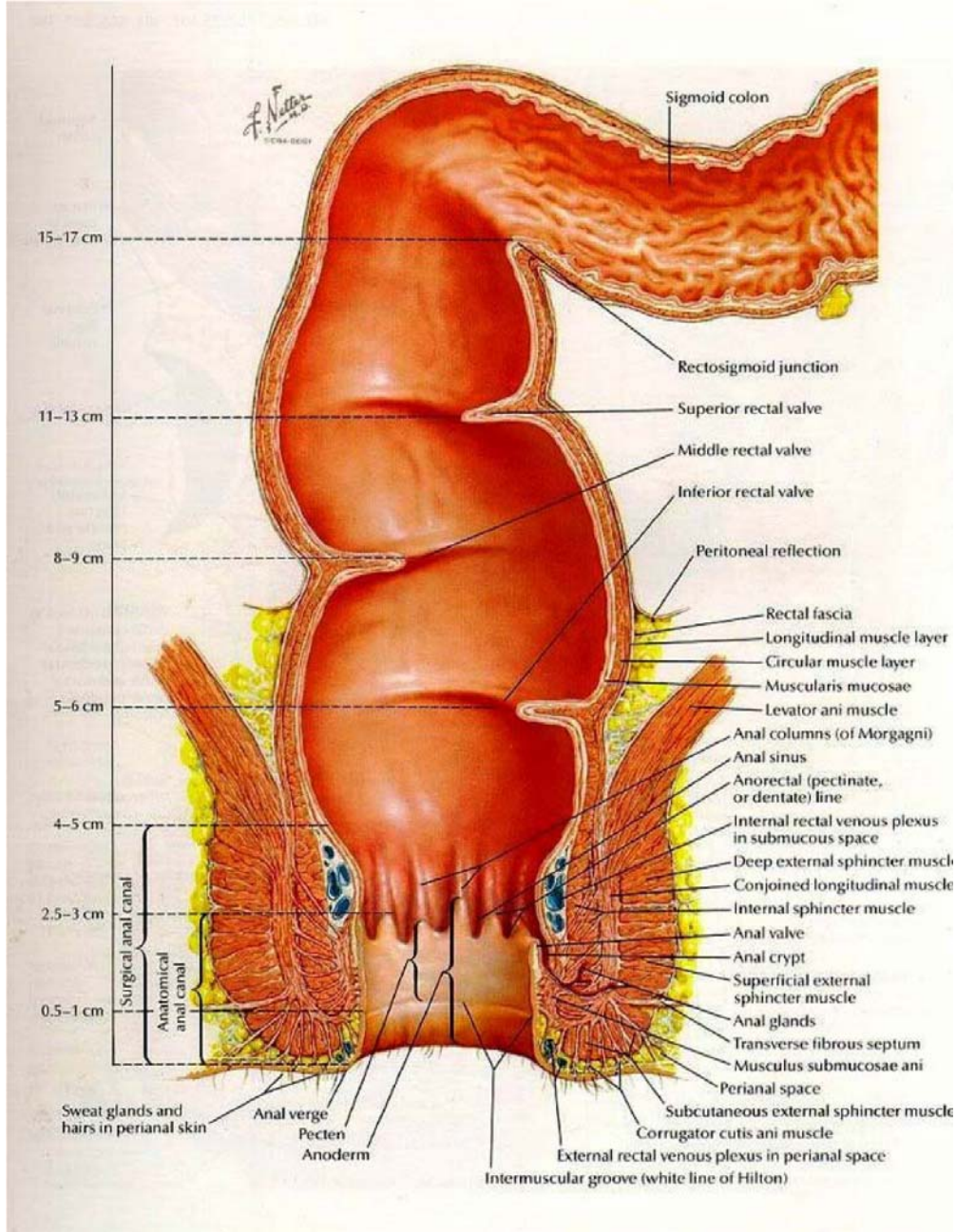
Tedavide total mezorektal eksizyon, preoperatif veya postoperatif radyoterapi ve adjuvan kemoradyoterapinin rutin kullanıma girmesi ile rektum kanserli hastalarda lokal nükslerde azalma ve sağ kalımda iyileşme sağlansa da tüm bu multidisipliner tedavideki gelişmelere rağmen hastaların %40'ı lokal nüks veya uzak metastazlara bağlı olarak kaybedilmektedir(4). Bir yıllık sağ kalım rektal kanserlerde kolon kanserlerine göre daha iyi iken (%73-%78), 5 yıllık sağ kalım oranları benzerdir(%54)(9).

2.1. Rektum Anatomisi

Kolon; ileoçekal valvden anüse kadar uzanır ve uzunluğu yaklaşık olarak 1,5 metredir. Kolon; anatomik olarak çekum, çıkan kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Rektum 12 - 15 cm uzunluğunda, sigmoid kolon ile anal kanal üst sınırı arasında kalan gastrointestinal sistemin son parçasıdır. Rektosigmoid bileşkenen (yaklaşık olarak sakral 3. vertebra hizasından) başlayarak koksigis alt kısmında bulunan puborektal ringe kadar uzanır. Şekil 2.1. 'de rektum anatomisi gösterilmiştir.

Rektum duvar katmanları içten dışa doğru; mukoza, submukoza, muscularis propria ve perirektal yağlı dokudan oluşmaktadır. Rektumun diğer kolon segmentlerinden farklı olarak appendices epiploika, mezenter, tenya koli ve haustralari yoktur. Mezorektum adı verilen yağ dokusu ile çevrilidir. Mezorektum; lenf nodları, damarlar ve birkaç fibröz septa yapısı içerir.

Rektum arkada 3., 4. ve 5. sakral vertebralar ve koksigis, superior rektal arter ve ven, piriform kas, sakral pleksus, sempatik trunk, koksigeal kas ve levator ani ile komşuluk gösterir. Öndeki komşulukları erkek ve kadında farklıdır. Erkeklerde rektumun ön yüzü mesanenin fundusu ve vesicula seminalisin üst bölümünden excavatio rectovesicalis ile ayrılır.



Şekil 2.1. Rektum anatomisi (Sabotta anatomi atlası)

Bu periton kıvrımının altında ise mesane ve vesicula seminalisin alt bölümleri, ductus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında periton kıvrımının üstünde uterus, vaginanın üst parçası, excavatio rectouterina ve içerisinde ileum kıvrımları rektumun önünde yer alırlar. Periton kıvrımının altında ise rektum önde vaginanın alt bölümü ve serviks ile komşuluk yapar.

Rektum 1/3 üst kısmı (rektosigmoid bileşke) intraperitonealdir. Bu bölgede ön yüzü örten periton; erkeklerde mesaneye geçerek excavatio recto vezicalisi, kadında ise uterusu geçerek excavatio rektouterina'yı (douglas) oluşturur. Rektum 2/3 alt kısmını extraperitonealdir.

Rektumun alt kısmını inferior mezenterik arterin uç dalı olan arteria rektalis superior, orta ve alt kısmını ise internal iliak arterin dalları olan arteria rektalis media ve inferior besler.

Rektumun major lenfatik drenajı superior hemoroidal arterden inferior mezenterik artere doğru olmaktadır. Rektumun mukoza ve seroza altında olmak üzere iki lenfatik pleksusu vardır. Rektumun üst ve orta rektum lenfatikleri inferior mezenterik lenf nodlarına dökülür. Rektumun alt kesimi öncelikle superior rektal arteri izleyen lenfatikler tarafından direne edilir ve sonrasında inferior mezenterik nodlara katılır. Anal kanalın dentat çizgi üzerinde kalan lenfatikleri superior rektal lenfatikler yoluyla ya inferior mezenterik ya da lateralde internal iliak lenfnodlarına direne olurlar. Dentat çizginin altındaki bölümün lenfatik drenajı öncelikle inguinal lenf nodlarına doğrudur ancak aynı zamanda inferior ya da superior rektal lenfnodlarına da dökülebilir (10-12).

Rektum uzunluk ve çapı; doluluk durumuna , dışkılama alışkanlığına, pelvik genişliğe ve sakral kıvrımın kavisine göre değişmektedir.

2.2.Kolorektal Kanselerde Prognostik Faktörler

1-Yaş: Özellikle çok genç ve çok ileri yaş kötü prognozla ilişkilidir. Bu tanıdaki gecikme, zeminde ülseratif kolit varlığı, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz karsinomların daha sık görülmesi ve genç yaşta görülen kolorektal tümörlerin yüksek grade'li olması ile ilişkilidir(13).

2-Cinsiyet: Hastalığın gidişi erkeklerde kadınlara oranla daha kötü seyirlidir(14).

3- CEA düzeyi: 5.0 ng/ml den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir(15).

4-Tümör yerleşimi: Prognoz üzerine etkisi netlik kazanmamıştır(16).

5-Multifokal tümör odağı varlığı: Senkron ya da metakron karsinom varlığında sağ kalım tek lezyonu olanlar ile benzerdir(17).

6-Lokal yayılım: Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir(18).

7-Tümör boyutu: Tümör boyutu ile prognoz ve lenfnodu metastazı ilişkisinde prognostik açıdan güvenilir korelasyonlar gösterilememiştir(19).

8-Obstrüksiyon- Perforasyon: Bazı serilerde obstrüksiyon, bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Tanı koyulan kolorektal kanserli hastaların %2-16'sinde parsiyel veya komplet obstrüksiyon gözlenmekte ve obstrüksiyon gözlenen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarında düşüş izlenmektedir. Tümöre bağlı perforasyon sıklıkla çekal ve sigmoid kolon tümörlerinde gözlenirken, perforasyon primer tümör lojunda izlenebileceği gibi dilatasyona bağlı çekum lokalizasyonunda da gözlenebilmektedir. Barsak cidarında yaygın tümör infiltrasyonu sonucu oluşan perforasyonda tümör hücre yayılımı ve perforasyona ikincil gelişebilecek peritonit nedeni prognoz kötüdür(20).

10-Tümör dokusuna karşı gelişmiş inflamatuvar reaksiyon bulunması: Ekspansif sınırlı ve tümör ile komşu doku arasında inflamatuvar yanıt oluşturan tümörler daha iyi prognozludur. Rektal karsinomlarda barsak duvarı boyunca lokal yayılım, kanıtlanmış prognostik göstergedir(21).

11-Vasküler invazyon: Vasküler invazyon varlığında, 5 yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir(22).

12-Perinöral invazyon: Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir(22).

13-Mikroskopik tümör tipi : Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve differansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur(23).

14-Histolojik grade: Differansiasyon derecesi diğer tümörlerde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de prognozla ilişkilidir. Az differansiye adenokarsinomlarda lenfnodu tutulum oranları ve barsak duvarı yayılımı daha fazla beklenmektedir(24).

15-Hücre proliferasyonu: Hücre siklusunun S-fazında ölçülmüş yüksek proliferatif aktivitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

16- Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayılım gösterdiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı belirgin bir düşüş gösterir (24).

17-Evre: Kolorektal karsinomlarda prognozu belirlemede en önemli bulgu, lokal yayılım, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz gibi kriterlerle belirlenen evrelemedir(20).

18-Anjiogenez: Neovaskülarizasyon, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar. Mikrodamar düzeyinin yüksekliği kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. Kolorektal karsinomlarda birbirinden bağımsız çalışmalarda anjiogenezin, nüks gelişimini öngördüğü ve sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (26).

2.3. Rektum Kanserlerinde Patoloji

Kolorektal karsinomların çoğunluğu; egzofitik polipoid veya ülseroinfiltratif paterndedir. Dominant tip ülser formudur. Sıklıkla sağ kolon yerleşimli olan polipoid tümörler lümeneye doğru büyüme gösteren, düzgün sınırlı, normal kolon mukozasıyla keskin sınırlar oluşturan büyük kitleler şeklindedirler. İnfiltratif olanlar yüzeyden daha az kabarıktır ve santral ülserasyon alanı bulunur. Daha çok sol kolonda izlenir. Bu

tümörlerin adenomun malign transformasyonundan çok, de-nova geliştikleri düşünülmektedir.

Tümör; kolumnar hücreler, goblet hücreleri, seyrek endokrin hücreler ve çok nadir Paneth hücrelerinin kombinasyonundan oluşur. Kolorektal kanserlerde majör histopatolojik tip adenokarsinomdur(%90-95). Adenokarsinomlar yapılarında musin içerebilirler. Hücre dışı musin içerenler kolloid, hücre içi musin içerenler signet ring cell (taşlı yüzük hücreli) adenokarsinom olarak adlandırılır. Musin içeren tümörler adenokarsinomların %17'sini oluşturur. Kolloid adenokarsinomlarda prognozda farklılık izlenmezken, signet ring cell grupta daha kötü prognoz izlenmektedir(27).

Kolorektal kanser subgrupları:

1-Müsinöz adenokarsinom: Geniş ekstraselüler müsin gölleri içinde tümör hücrelerinin birikimi ile karakterizedir. Bu tanıma göre, müsinöz alanlar tümörün en az % 50'sini oluşturmaktadır. Bazı vakalarda ekstraselüler ve intraselüler müsin birikimi karışımı vardır. İntraselüler müsin birikimi taşlı yüzük görünümüne neden olur. Müsinöz tümörler kolorektal karsinomların % 15'ini oluşturur ve en sık rektumda görülürler, bir çalışmada % 31'i villöz adenomla, % 7'si ülseratif kolitle, % 8'i nonspesifik kolit ile, % 5'i geçirilmiş pelvik radyasyon ile ilişkili bulunmuştur(27). Müsinöz karsinomlar, kolonun diğer yerlerinde bulunan klasik adenokarsinomlara oranla, adenomlarla daha sık ilişki gösterirler. Bunlar adenokarsinomun klasik tipinden biraz daha kötü prognoza sahiptir.

2-Taşlı yüzük hücreli karsinom: Nadir olan bu tip genellikle genç hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin % 50'den fazlasında belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterizedir. Mikroskopik olarak tümör diffüz şekilde yayılır, hiç glandüler yapı oluşturmaz ya da çok az oluşturur. Müsinöz karsinomdaki yapının aksine müsinin önemli bir kısmı ya da tümü intraselülerdir. Bu intraselüler birikim çekirdeği kenara iterek taşlı yüzük görünümüne neden olur. Lenf nodları, peritoneal yüzey ve overe metastaz yapma eğilimindedir. Genellikle peritoneal yayılım gösterir ve prognozu çok kötüdür.

Primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı vermeden önce primer gastrik lezyonun kolorektal metastazı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır.

3-Skuamöz diferansiasyon gösteren karsinom: Saf skuamöz hücreli karsinom kolonda oldukça nadirdir. Olguların çoğu skuamöz diferansiasyon gösteren adenokarsinomlardır. Klinik bulgular klasik adenokarsinoma benzer.

4-Bazaloid karsinom: Nadir görülen tümör olup metaplastik zeminde geliştiği düşünülmektedir.

5-Berrak hücre değişiklikleri içeren karsinom: Tümör hücrelerinde glikojen birikimine bağlı saydam bir görünümün izlendiği adenokarsinom varyantıdır

6-Hepatoid adenokarsinom: Kolondan kaynaklanabilir. Daha sıklıkla görüldüğü midedeki hepatoid adenokarsinoma benzer.

7-Nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom: Nöroendokrin diferansiasyon gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi kendini değişik şekillerde gösterebilir;

a) Adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomlar içinde hücre grupları şeklinde görülebilir.

b) Tipik karsinoid tümör şeklinde görülebilir. Rektumda karsinoid tümörler %4-17 oranında gözlenirken bu oran kolonda %2-7 'ye düşmektedir.

c) Small cell karsinom şeklinde görülebilir.

8-Medüller (solid, az diferansiye) adenokarsinom

9-Anaplastik (spindle ve giant cell, sarkomatoid) karsinom

10-Trofoblastik diferansiasyon gösteren adenokarsinom

Diğer nadir görülen kolorektal kanser tipleri; leiomyo sarkomlar, gastrointestinal stromal tümörler, leiomyoma, anjiosarkom, kaposi sarkomu, melanom ve lenfomadır.(marjinal zon B cell lenfoma, mantle cell lenfoma, diffuz large B cell lenfoma, burkitt lenfoma, atipik burkitt lenfoma) (28).

Kolorektal adenokarsinomlar mikroskopik olarak diferansiasyon ve mitozlarına göre derecelendirmesi :

•Grade I (İyi diferansiye): Tümörün % 95'inden fazlasında bez formasyonunda yapılanma.

•Grade II (Orta derecede diferansiye): Tümörün % 50-95'inde bez formasyonunda yapılanma.

•Grade III (Kötü diferansiye): Tümörün % 5-50'sinde bez formasyonunda yapılanma.

•Grade IV (indiferansiye): Tümörün % 5'inden azında bez formasyonunda yapılanma.

Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar Grade III olarak kabul edilirler.

Histokimyasal olarak kolorektal karsinomların büyük bir çoğunluğu müsin ile pozitif boyanırken immunhistokimyasal olarak hepsi keratin reaktivitesi gösterirler. Sıklıkla keratin 20 ile pozitif boyanırken keratin 7 ile reaktivite göstermezler. CEA (karsinoembriyojenik antijen) reaktivitesi de kolorektal adenokarsinomlar için kuraldır (27).

2.4. Kolorektal Kanserlerde Yayılım

Direkt yayılım ile barsak duvarı ve komşu organlara invazyon, lenfatik yayılım ile lokal lenfatiklere, hematojen yolla uzak organlara metastatik yayılım, transperitoneal implantasyon ile pelvik tabana yayılım gösterebilmektedirler.

Lenfatik yayılım kolorektal kanserlerde en sık görülen yayılım şeklidir.

Hemotejen yolla yayılım gösterdikleri organlar sıklık sırasına göre; karaciğer %60, akciğer %50, kemik %15, periton %15 ve beyindir (28).

2.5. Kolorektal Kanselerde Semptomlar

Kolorektal kanserler semptomatik hale geldiklerinde veya tarama programları sonucunda teşhis edilmektedirler.

Rektal kanserler sıklıkla tanı öncesi semptomatiktirler. Kansere bağlı obstruksiyon veya perforasyonla tanı koyulan hastalar dışında semptomların ortaya çıkış süresinin prognozla ilgisi yoktur(29). En sık doktora başvuru nedeni olan semptomlar; kanlı dışkılama (dışkı kitlesi üzerinde veya içerisinde olabilir), son zamanlarda yeni gelişen açıklanamayan barsak alışkanlık değişiklikleri; kabızlık, ishal veya dışkı çapında azalmadır. Obstrüksiyona yol açabilecek büyüklükte kitlesi olanlarda ishal, kabızlığa oranla daha sık görülen bir bulgudur. Tümörde anüler büyüme ve çevre dokulara agresif uzanım olan durumlarda ağrı, ani idrar ve dışkılama isteği, tam boşalmama görülebilmektedir. Nadiren bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık hissi, siyatik ağrı, tümörden kanama miktarı fazla ise demir eksikliği anemisine bağlı semptomlar da (taşikardi, halsizlik, kalp yetmezliği, hipotansiyon vb.) izlenebilmektedir.

2.6. Kolorektal Kanselerde Tanı

Rektum kanserinde şikayetlerin ortaya çıkması ile tanı koyulması arası geçen süre ortalama 7-9 aydır.

Kolorektal kanser şüphesi taşıyan hastada öncelikle aile öyküsü, defekasyon alışkanlıkları, öncesine ait polip veya kanser öyküsünü içerecek şekilde ayrıntılı anamnez alınmalıdır.

Fizik muayenede hepatomegali, asit, lenfadenomegali muayenesi, rektal tuşe yapılmalı, bayanlarda eş zamanlı over, endometrial ve meme patolojileri de ekarte edilmek için buna yönelik muayeneler yapılmalıdır.

Laboratuvar tetkiki olarak; hemogram, karaciğer fonksiyonları ve CEA çalışılmalıdır(28).

Kolorektal kanserlerde preoperatif evrelemede ve post operatif takipte kullanımı en sık olan tümör belirteci CEA'dir. Fakat asemptomatik hastalarda prediktif

değeri çok düşüktür(30). Tanı anındaki yüksek CEA düzeyleri tümör evresinden bağımsız olarak sağ kalıma olumsuz etki göstermektedir. Karsinoembryonik antijen düzeyleri 100 mg/dl olan hastalarda aksi ispatlanmadıkça uzak metastaz düşünülmeli ve buna yönelik tetkikler yapılmalıdır(31). Diğer karbonhidrat antijenlerinden CA19-9 kolondaki preneoplastik ve erken neoplastik lezyonların belirlenmesinde faydalı olabilmektedir(32).

Endoskopik muayene ile tanı için gerekli dokunun alınması sağlanır. Kolorektal kanserlerde %3-5 oranında barsak trasesinde senkronize kanserler izlenebildiği için multifokal neoplasmların ekarte edilmesi amaçlı tüm hastalara kolonoskopi yapılmalıdır.

Endorektal ultrasound tümörün barsak duvarındaki tutulumunun derinliğini (T evresi) göstermede etkin yöntemdir ancak çalışmayı yapan kişinin deneyimine bağlı olarak hassasiyeti değişen bir yöntemdir(33). Endorektal coil ile yapılan transrektal ultrasound ve manyetik rezonanslı görüntüleme tümör derinliğini ve komşu organlara invazyon durumunu belirlemede konvansiyonel bilgisayarlı tomografiye göre daha etkindir. Endorektal ultrasound öncelikli olarak tümörün duvar invazyonunu belirlemede kullanılabilirken, pelvik bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme lenfnodu durumu ve komşu doku invazyonunun belirlenmesi için kullanılabilir, ancak pelvik taban inavazyonu düşünülüyorsa MR en iyi seçim olacaktır(34).

*Endorektal Ultrasonografi (ERUS); ERUS rektal duvar katmanlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. T evrelemede % 69 - 97 dolayındaki doğruluk oranları ile doğruluğu en yüksek olan görüntüleme modalitesidir. ERUS yüzeyel rektal tümör evrelemede oldukça etkili bir yöntem olmakla birlikte stenotik ve rektosigmoid köşe tümörlerinin değerlendirilmesindeki sınırlılığı, küçük görüntüleme alanı nedeniyle perirektal alana büyük ölçüde uzanan tümörün yayılımını ve periferdeki mezorektal lenf nodlarını görüntüleyememesindeki yetersizliği kısıtlama oluşturmaktadır(35).

ERUS'da saptanan lenfnodunun patolojik olarak değerlendirilmesi için; 5mm den büyük, ovoid konfigürasyonunu kaybederek yuvarlaklaşmış olması gerekmektedir.

ERUS işlemi yapana bağımlı bir yöntem olması ve yüksek klinik deneyim gerektirmesi nedeni dezavantaj oluşturabilmektedir.

* Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Konvansiyonel BT ilk lokal ileri rektal kanser evrelemede kullanılmış ve %79 - 94 dolayında yüksek doğruluk oranları vermiştir, sonrasında yapılan çalışmalarda küçük çapta tümörleri değerlendirmedeki doğruluğunun beklenildiği kadar yüksek olmadığı (% 52-74) görülmüştür . Bilgisayarlı tomografi düşük uzaysal ve kontrast rezolüsyonu nedeniyle rektal duvarın detaylı görüntülenmesinde yetersiz kaldığından yüzeysel tümörlerin evrelemede tercih edilmemelidir(36,37).

* Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

MRG pelvik hastalıklardaki başarılı kullanımı ile lokal ve rejyonel rektal kanser evrelemede son zamanlarda BT nin yerini almıştır.

MRG kullanımında majör iki problem; geniş görüntüleme alanı nedeniyle düşük sinyal/gürültü oranına sahip olması ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesindeki düşük spesifitesidir(37,38).

* Endorektal MRG (ERC . MR):

Endoluminal coilin kullanıma girmesi, görüntü rezolüsyonunun artmasına ve rektal duvar katmanlarının detaylı olarak değerlendirilebilmesine olanak vermiştir. Bu da T evrelemede başarı oranlarının % 71-91'lere artmasına neden olmuştur(38,39). Endorektal MR (ERC . MR) ve ERUS karşılaştıran çalışmalar yüzeysel tümörlerin evrelemede ERC . MR görüntülemenin ERUS kadar başarılı olduğunu göstermiştir. Ancak pahalı ve tolerabilitesi hastaya göre değişkenlik gösteren minimal invaziv bir yöntemdir. Görüntüleme alanı ERUS gibi sınırlı olduğundan mezorektal fasya, mezorektal yağ doku ve periferik lenf nodlarını göstermede yetersizdir(40).

Tablo 2.1. Preoperatif evreleme tetkiklerinin güvenilirliğinin histopatolojik bulgularla korelasyonu:

Görüntüleme	T evresi	N Evresi	Avantaj
TRUS	%85-95	%70-75	Birçok merkezde altın standart evreleme tetkiki
CT	%52-74	%54-70	Uzak metastaz evrelemesi için altın standart
MRI	%71-91	%95	Sirkumfarensiyel rezeksiyon marjini belirlemede %88 güvenilirlik oranı

2.7. Rektum Kanserinde Evrelendirme

Tüm kanserlerde olduğu gibi rektal kanserlerde de hastalığın yayılım dercesinin saptanarak, tedavinin planlanması ve prognoz açısından tahminde bulunularak takiplerin düzenlenmesi amaçlı evreleme yapılmaktadır.

Kolorektal kanserlerde kullanılan evrelendirme sistemleri:

* DUKE'S Sınıflaması

A: Kanser rektal duvarla sınırlı, lenf nodu tutulumu yok

B: Kanser perirektal dokulara geçmiş, lenf nodu tutulumu yok

C: Lenf nodu tutulumu var

* MODİFİYE ASTLER VE COLLER (MAC) Evreleme sistemi

Evre A: Tümör muskularis mukozada sınırlı.

Evre B1: Tümör submukoza veya muskularis propriayı invaze etmiş.

Evre B2: Lezyon barsak duvarını aşmış ama komşu organ yayılımı yok.

Evre B3: Komşu organlar tutulmuş.

Evre C: Bölgesel LN tutulumu var

Evre D: Uzak organ metastazı var

* ASTLER VE COLLER (MODİFİYE DUKE'S SINIFLAMASI)

A: Tümör mukozada sınırlı

B1: Tümör muskularis mukozayı invaze, fakat aşmamış

B2: Tümör muskularis mukozayı aşmış

C1: Tümör rektal duvarda sınırlı, lenf nodu metastazı var

C2: Tümör rektal duvarı aşmış, lenf nodu metastazı var

Rektum kanserinde, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelendirme sistemine göre cerrahi sonrası evreleme yapılır.

T: Tümör tanımlamasının detaylarını,

N:Lenf nodunun tümörle infiltrasyon durumunu

M: Metastaz bulunup bulunamaması durumunu belirtir.

* The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7 th./2010 rektum ve kolon kanseri evrelemesi:

Tx: Primer tümör gösterilememiş

T0: Tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma insutu: intraepitealyal veya lamina propriaya invaze(glanduler) bazal membran içerisinde (intraepitelyal) veya lamina propriada(intramukozal) muskularis mukozayı aşmamış hücrelerden oluşur.

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör invazyonu muskularis propriayı aşmış subserozaya ulaşmış veya non peritonize perikolik veya perirektal dokulara ulaşmış

T4: Tümör direk komşu organ veya dokulara invazyon göstermiş ve/veya visseral peritonu perfore etmiş (direk invazyon tanımı kolorektumun diğer kısımlarında seroza yolu ile invazyonunu içerebilir, sigmoid kolonun çekumdaki bir kanser ile invazyonu vb.) (T4 de komşu organların ve dokuların adezyonu izlenirken mikroskopik olarak adezyonda tümör izlenmezse T3 olarak sınıflandırılır.)

Yeterli lenf nodu diseksiyonundan bahsedilmesi için en az 12 lenf nodu çıkartılmalıdır.

Nx: Rejyonel lenf nodu tesbit edilemeyen

No: Rejyonel lenf nodu metastazı olmayan

N1: 1-3 metastatik lenf nodu olan

N1a:1 lenfnodu metastatik

N1b:2-3 lenf nodu metastatik

N1c: Rejyonel lenf nodu metastazı olmadan, tümör depozitleri; subseroza, mezenter, nonperitonize perikolik veya perirektal yağ dokuda

N2: Dört veya daha fazla rejyonel metastatik lenf nodu olan

N2a: 4-6 metastatik lenf nodu

N2b: 7 veya 7 den fazla metastatik lenf nodu

M0: Metastaz olmayan

M1: Uzak organ metastazı olan

M1a: Tek bir organ veya tek bir bölgeye metastaz

M1b: 1'den fazla organ veya bölge metastazı/periton metastazı

NCCN guideline 2010 versiyonuna göre rektum kanseri evrelemede yapılması gereken tetkikler; biopsi ile histopatolojik değerlendirme, rijit proktoskopi, senkron tümörlerin ekarte edilmesi için kolonoskopi, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (uzak metastaz taraması için), CEA düzeyi bakılması, endorektal US veya endorektal/pelvik MR görüntülemesidir.

Tablo2.2. Kolorektal kanserlerin farklı evrelendirme sistemlerine göre evrenmesi

Evre	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	-	-
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b	-	-

2.8. Rektum Kanserlerinde Tedavi

Total mezorektal eksizyon ve rektal kanser cerrahisine getirilen standartlar sonucunda son yıllarda rektal kanserlerde sağ kalımda iyileşme ve lokal nükslerde anlamlı derecede azalmalar başlamıştır. Ne yazık ki halen lokal nüksler ve uzak metastazlara bağlı ölümler tedavi başarısını düşürmektedir. Rektal kanserlerde rezeke edilememiş mikroskopik hastalık sebebi ile önemli bir lokal başarısızlık riski vardır. Tüm tedavi başarısızlığının yaklaşık olarak 1/3'ü lokal nükslere ikincil gelişmiştir(41).

T1-2 N0M0 evreli rektal kanserli hastalarda lokal nüks oranı %10'dan küçük ve beklenen sağkalım oranları %80 üzerinde olması nedeni bu grup hastalara adjuvan tedavi önerilmemektedir.

Geniş randomize çalışmalar sonucunda lokal nüksler için en önemli risk faktörleri olarak; pozitif çevresel sınır, nod pozitifliği ve ileri T evresi belirlenmiştir(42).

Tedaviye başlamadan önce yapılacak tanısal görüntüleme tetkikleri ile risk altındaki gruplar belirlenerek bunlara yönelik tedavi modalitesi sıralaması belirlenmelidir.

Lokal ileri rektum kanserlerinde, preoperatif radyoterapi veya kemoradyoterapi tedavisi ile tek başına cerrahi veya postoperatif kemoradyoterapi ile uygulanan cerrahi tedaviye göre lokal kontrolde artış izlenmektedir(43,44).

Buna ek olarak preoperatif kemoradyoterapi ile tam veya tama yakın yanıt alınan hastalarda uzun dönem iyi sonuçlar, kabul edilebilir yan etkiler ve sfinkter korunması sağlandığı için lokal ileri rektum kanserlerinde preoperatif kemoradyoterapi multimodal tedavinin standart bir parçası haline almıştır(45-47). Preoperatif kemoradyoterapi uygulanan hastaların tedavisine eklenecek intraoperatif radyoterapi ile lokal nüksler azaltılabilmektedir. T3-T4 lokal ileri veya cerrahi çıkarılmayan rektal kanserli olgularda adjuvan veya neoadjuvan tedavi uygulanmazsa tek başına cerrahi ile 5 yıllık sağ kalım %30 'u geçmemekte ve %15-45 oranında pelvik relapslar izlenmektedir(47).

Radyasyon onkoloğu, gastroenterolog, patolog, medikal onkolog, onkolojik cerrah, radyologdan oluşan multidisipliner bir grup ile tedavi planlanması yapılarak hastaların tedaviden olası faydalanımı ve yan etkileri minimuma indirme sağlanmalıdır.

CERRAHİ UYGULAMALAR:

Cerrahi: Rektum kanserinde cerrahi temel küratif tedavi yöntemidir.

Cerrahi ;

*Sfinkter koruyucu cerrahi (distal yerleşimli tümörlerde)

1-Anterior Rezeksiyon: Mayo-Dixon operasyonu

2-Low anterior rezeksiyon

3-Total mezorektal eksizyon

*Sfinkterin kaybedildiği cerrahi:

1-Abdominoperineal rezeksiyon (Miles operasyonu)

Cerrahi yaklaşımın türü tümörün evresi ve rektumda yerleşim yerine göre belirlenir. Cerrahide temel prensip; tüm makroskopik ve mikroskopik hastalığı negatif proksimal, distal ve sirkumfarensiyel marj ile çıkarmak, radikal rezeksiyon ile komşu mezorektal doku ile birlikte rejyonel lenfatiklerin ve süperior hemoroidal arter beslenme alanın çıkarılmasıdır(48,49).

Lateral yayılımın sadece tümör lojunda olmayıp mesorektumda da görülmesi nedeni, mezorektal eksizyonların rutin yapılmasından sonra lokal kontrol oranlarında konvansiyonel cerrahiye göre artış izlenmiştir(50,51).

Heald ve arkadaşları keskin bir diseksiyonla hipogastrik ve parasempatik pelvik sinirler korunarak mezorektum çevresi avasküler alanın diseksiyonu ile yapılan total mezorektal eksizyon ile 5 yıllık nüksleri tümör evresine bağımlı olarak %5-7 olarak bildirmiştir(52). Patoloji derlemelerinde gösterildiği üzere yeterli lenfnodu

diseksiyonundan bahsedilebilmesi için 12-15 perirektal ve pelvik lenfnodu çıkarılmalıdı(53,54).

Yirminci yüzyıl başlarında standart tedavi olarak kullanıma başlanan abdonimoperineal rezeksiyon rektum kanserinde lokal nüks oranlarının %100 den %30'a düşürmesi nedeni tedavide önemli bir yer almaya başlamıştır.

Abdominoperineal rezeksiyon distal rektum adenokarsinomlarında; %25-40 morbitide, %1-5 operasyona bağlı morbidite ve kalıcı stomaya sebep olmasına rağmen cerrahi tedavide altın standarttır. Low anterior rezeksiyon sadece proksimal tümörlere değil orta ve alt yerleşimli rektal kanserlere de uygulanabilmektedir(55).

T1 evreli hastalarda mesorektum incelemelerinde %10 mezorektal lenfnodlarında mikrometastazlar saptanırken, T2 evreli olgularda %20 oranında lokal lenfnodu metastazı saptanmaktadır(56).

“National Comprehensive Cancer Network(NCCN) clinical practice guidelines in oncology” 2010 yılı versiyonundan alınan algoritmaya göre rektum kanserinde tedavi; (tablo 2.3) aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.3. Rektum Kanserinde Tedavi Algoritması:

Evre	Tedavi Modalitesi
T1-2N0 M0(evre I)	T2 lokal eksize ERT-KT
T3N0M0 (evre IIA) T4N0M0 (evre IIB)	Adjuvan ERT-KT(45-54 Gy) Neoadjuvan ERT-KT(45-54 Gy)
T1-2N2M0 (evre IIIA) T1-2N2M0 (evre IIIC) T3N1M0(evre IIIB) T3N2M0 (evre IIIC)	Neoadjuvan veya adjuvan ERT-KT (45-54 Gy)
T4N1M0(evreIIIB) T2N2M0 (evre IIIC)	Neoadjuvan ERT-KT(45-54 Gy)- IORT

ERT:Ekternal radyoterapi , IORT: intra operatif radyoterapi , KT:kemoterapi

Evre II-III olgularda adjuvan tedaviye ilişkin yapılan çalışmalarda başlangıçta yalnız postoperatif radyoterapi uygulaması kullanılmış lokal kontrolde iyileşme sağlanmasına karşın sağkalımda iyileşme olmamıştır(57).

Postoperatif kemoradyoterapinin etkinliğini gösteren üç prospektif, randomize klinik çalışma; Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG-7175), The Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG-794751), ve The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project'tir (NSABP-R-01). Bu çalışmaların hepsinde cerrahi sonrası uygulanan radyokemoterapi ile hem hastalısız sağkalımda, hemde genel sağkalımda artış tesbit edilmesi sonucu National Cancer Institute-Sponsored Consensus Development Conference 1990 da evre II ve evre III rektum kanserli hastalarda postoperatif kombine multimodal tedavide konsensus sağlanmıştır(49,50).

Neo adjuvan tedavi uygulamalarında preoperatif sürekli infüzyon 5-FU ve radyoterapi/bolus 5-FU+leukovarin ve radyoterapi/capecitabine ve radyoterapi seçeneklerinden birisi ile tedaviye başlanır. Tedavi bitiminden 5-10 hafta sonrasında transabdominal rezeksiyon uygulanır ve adjuvan tedaviye 5-FU+leukovarin/FOLFOX/ capecitabine ile devam edilir(58).

KEMOTERAPİ UYGULAMASI:

-Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması:

*225 mg/m²'den sürekli 5-FU infüzyonu haftada 7 gün radyoterapi devam ettiği sürece uygulanır.

*5-FU 400mg/m²'den ve leukovarin 20 mg/m²'den iv bolus infüzyonla radyoterapinin 1. ve 5. haftasında 4 günlük sikluslar ile uygulanır.

*Capacitabine 825 mg/m² den günde 2 kez 5 veya 7 gün/haftada 5 hafta süre ile uygulanır.

Kolorektal kanserli olgularda güncel tedavi rejimlerinde uzun süreli venöz 5-FU infüzyonun intra venöz bolus tarzında tedaviye göre biraz daha yararlı olduğu görülmüştür(57) daha sonra yapılan Intergroup 0114 (INT-0114) çalışmasında

rektum kanserinin adjuvan tedavisinde radyoterapi tedavisi sırasında verilen 5-FU tedavisine levamizol yada leukovari eklenmesinin yararı olmadığı gözlenmiştir(58).

The Intergroup 86-47-51 çalışmasında (NCCTG-864751) sürekli 5-FU (225 mg/m²/gün) uygulanması ile radyoterapinin ilk ve son haftasında uygulanan üç günlük bolus 5-FU (500 mg/m²) uygulamasına göre sağ kalımda %10 oranında faydalanımda artış sağlanmıştır(50).

Intergroup 0144 (SWOG-9304), üç kollu randomize çalışmada 6 sikluluk adjuvan kemoterapiyi içeren grupta faydalanım sadece pelvik radyoterapi sırasında uygulanan sürekli 5-FU infuzyonuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Halen süren NSABP-R-04 çalışmasında radyoterapi ile eş zamanlı capecitabine ve oxaliplatin tedavisi uygulanan T3/T4 veya nod pozitif rektal kanserli hastalar takip edilerek lokal kontrol ön amaçlı radyoterapi ile eş zamanlı ideal kemoterapi protokolü belirlenmesi planlanmaktadır(50).

RADYOTERAPİ TEKNİĞİ:

Rektum kanserinde adjuvan radyoterapi çalışmaları özellikle 70'li ve 80'li yıllarda yürütülmüştür.

Rektum kanserinde neoadjuvan tedavi, definitif tedavi, adjuvan tedavi ve palyatif tedavide radyoterapinin yeri vardır. Nükslerin çoğunun uzakta olduğu kolon kanserinden farklı olarak, lenfnodu pozitif rektum kanserinde, pelvis içi lokal nükslerin oranı %50'ye kadar çıkabilmektedir(59).

Bu nedenle pelvik radyoterapi alanları cerrahi sonrası lokorejyonel başarısızlık alanlarını kapsayacak şekilde belirlenmiştir. Lokal ileri rektum kanserli hastalarda cerrahi sonrası pelvik nüksler yumuşak doku olarak; mesane, erkeklerde prostat, kadınlarda vajina, pelvik yan duvarlar, presacral boşlukta olabilmektedir(60).

Distal rektal tümörlerde fiksasyon ve kemik pelvisin engellemesi nedenli cerrahi güçlük yaşanması nedeni ile rezidü kalabilme ihtimali daha yüksek olduğu için bu tümörlerde adjuvan tedavi yaklaşımı proksimal tümörlere göre daha anlam kazanmaktadır(61).

External pelvik radyoterapi uygulanmasında; 1,8'Gy den 25 fraksiyonda 45 Gy tedavi uygulanır daha sonra ince barsak 50 Gy'i aşmayacak şekilde boost alanına 5,4 Gy veya 9 Gy ekdoz uygulanır. Gross rezidü bulunması halinde boost dozu 55-60 Gy uygulanabilir ancak toksisite önemli düzeyde artış gösterir.

Rezeksiyon sonrası yakın cerrahi sınır veya pozitif marjini olan, T4 ve rekürren tümörü olan hastalara intraoperatif radyoterapi ile ek boost dozu 12-20 Gy uygulanabilir. İntraoperatif radyoterapi uygulanması ile lokal kontrolde artış gösterilmişken sağkalımda fark gözlenmemiştir(62).

Açık alan tedavi alanları; presakral boşluk, primer tümör loju, APR uygulanan hastalarda rektum, internal iliak ve distal common iliak lenf nodu alanlarını, dentate çizgiye uzanan tümörü olan ve T4 hastalarda external iliak nodları içerecek şekilde yüksek riskli alanları kapsayarak belirlenmiştir. Boost alanı tümör yatağına 2 cm marj verilerek belirlenir.

Rektal karsinomlu hastalar ince barsak hacmini azaltmak için genellikle prone pozisyonda tedaviye alınır. Mesanenin dolu olması tercih edilir, ince barsak hacmi fazla olan hastalara hacmi azaltmak için belly board uygulanabilir.

Bloklar; sakrum arkası posterior yumuşak doku ve kas tabakasının korunması için, symfizis önündeki dozun azaltılması için, üst ve öndeki ışınlanan ince barsak hacmini azaltmak için uygulanır(62).

Cerrahi uygulanmayan hastalarda uygulanacak 45 Gy küratif external radyoterapi dozu ile kitle semptomlarında %71, kanamada %79, ağrıda %89, nörolojik defisitte %52 oranında tedaviye yanıt alındığını bildiren yayınlar vardır(63).

Pelvik radyoterapi sonrası oluşabilecek yan etkiler; persistan diyareler, artmış barsak hareketleri, proktit, ince barsak obstruksiyonları, adezyonlar, ince barsak obstruksiyonuna sekonder geçirilmiş cerrahilere bağlı kısa barsak sendromları, hematolojik yan etkiler, üriner yan etkilerdir.

Pelvik radyoterapi sonrası oluşacak yan etkiler; radyoterapi sahası, tedavi süresi, fraksiyon dozu, radyasyon enerjisi, uygulanan total radyasyon dozu ve radyoterapi tekniği ile ilintilidir.

Dolu mesane, lateral boost uygulaması, prone pozisyonda radyoterapi uygulanması ile ince barsak toksisitesi azaltılabilmektedir.

Konformal ve konvansiyonel tedavi uygulanmış 266 hastayı içeren randomize bir çalışmada konformal planlama ile etkilenen normal organ hacmi azaldığı gözlenirken, yan etki semptomlarının düzeyinde konvansiyonel ve konformal tedavi uygulamaları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir(64).

Genel kabul görmüş yaklaşım radyoterapi planlanmasında 40 Gy'i geçen ince barsak hacminin 120 cc'nin altında tutulmasıdır(50).

2.9. Rektal Kanserlerde Takip

Klinik takibin amacı olan sağ kalımı arttırmak; primer hastalığın nükslerinin saptanması ve uzak metastazların erken tesbit edilmesi ile olmaktadır.

İlk 2 yıl; 3-6 ayda bir fizik muayene, T2 ve üzeri tümörlerde 3-6 ayda bir CEA düzeyi takibi, kolonoskopi yılda bir (preoperatif kolonoskopik değerlendirme yoksa ilk 3-6 ayda mutlaka referans için yapılmalı) adenom tespit edilirse kolonoskopi yıllık tekrarlanır patoloji saptanmazsa 3. yılda ve sonrasında 5. yılda tekrar edilir. Elli yaş altında rektum kanseri tanısı alan hastalara daha sık kolonoskopik takip önerilmektedir.

İkinci yıldan sonra : 5 yıla kadar 6 ayda bir fizik muayene ve CEA takibi yapılır.

Proktoskopi ilk 5 yıl 6 ayda bir tekrar edilir. İlk 3-5 yıl yüksek risk grubundaki evre II ve evre III hastalara yılda bir kez toraks, abdomen, pelvik tomografi olası nüks ve metastazlarda rezeksiyonla potansiyel kür şansı nedeni mutlaka yapılmalıdır.

PET CT (pozitron emisyon tomografi) görüntüleme rutin takipte önerilmez radyolojik görüntüleme ile açıklanamayan CEA artışlarında, metastaz yaygınlığı taranmasında kullanılabilir.

2.10.Tümörögenез ve Anjiogenез

Besin ve oksijenin organ ve dokulara taşınmasını ve bu işlemler sonucu dokularda oluşan zararlı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayan damar ağı insanların canlılıklarını sürdürebilmeleri için şarttır.

Anjiogenезis; endotelial hücre migrasyonu ve proliferasyonu sonucu oluşan hücre kümelerinin birleşerek önce tübüler yapıları oluşturmaları ve oluşan kapillerlerin de dallanması ve maturasyonu ile stabil damarları oluşturmaları ile sonuçlanan süreçtir.

Anjiogenез tanımının ilk kez yapıldığı 1700'li yıllar sonundan bu yana yapılmış süregelen çalışmalar sonucu 1900 lü yılların sonunda tümör anjiogenезisinin antikanser tedavide potansiyel bir hedef olduğu sonucuna ulaşılmıştır(65,66).

Anjiogenез; üreme, gelişme, büyüme, doku rejenerasyonu, kronik inflamatuvar süreçler, embriyonik gelişim, diabetik retinopati, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, psöriazis, endometriozis, hepatit gelişiminde, tümör dokusu progresyonu, metastazi ve invazyonunda rol alan; çok sayıda proanjiogenik ve antianjiogenik moleküllerce regüle edilen çok basamaklı bir süreçtir.

Tümör oluşumunda başlangıçta çevresindeki damarlardan beslendiği süreç zamanla tümör dokusundaki büyüme ile yerini anjiogenез ile oluşan yeni damarlara bırakır. Anjiogenik faktörler ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin proanjiogenik faktörler yönünde artış göstermesi ile tümör dokusuna ait yeni damarlanmalar oluşur(67).

Proanjiogenik maddeler (anjiogenезin pozitif düzenleyicileri); VEGF (vasküler endotelial growth faktör), bEGF (epidermal growth faktör), TGF-beta (transforming growth faktör beta), PDGF (platelet derived growth faktor), hepatosit büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü, tissue faktör, TNF (tümör nekrotizan faktör)-alfa, IL (interlökin)-6-8, angiogenin, siklojenaz -2, nitrik oksit, anjiopietin-1, EGF (epidermal growth faktör)'ler dir(68).

Anjiogenik faktörler arasında tümör hücrelerinden en fazla izole edilene sinerjistik etki gösteren VEGF ve bFGF'dir. VEGF diğer anjiogenik faktörlerden farklı olarak endotelial hücreye spesifik bir mitojen olarak etki gösterir.

Antianjiogenik faktörler; trombospondin1-2, endostatin, beta anjiostatin, interferon alfa ve beta, interlökin 12, platelet faktör 4, anjiopietin2, human makrophage metalloelastase ve vasostatindir(69).

Tümör büyümesinde başlangıç basamağı; anjiogenezin proanjiogenik proteinlerinin onkogen etkisi ile aktifleşen ekspresyonu sonucu gerçekleşmektedir. Tümör gelişiminde meydana gelen hipoksik durum sonucu HIF (hipoksi inducible faktör)-1-alfa aktive olarak anjiogenik faktörlerin upregülasyonunu sağlamaktadır. Tümör hücreleri, tümör yatağı ve çevresindeki ortamda bulunan monosit ve fibroblast gibi hücrelerden, proanjiogenik faktörler üretilmeye başlar. Bu anjiogenik büyüme faktörleri endotelial hücreler üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanırlar. Bu sürecin sonucu olarak; anjiogenezle sonuçlanacak olan, endotelial hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve kapiller tüp oluşumu meydana gelir. Neoplastik formasyonun gelişmesi için fizyolojik olarak dengede olan proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin proanjiogenik faktörler yönünde artış göstermesi gerekmektedir. Yeni kan damar gelişimi ve fonksiyonel vaskülarite olamaması durumunda tümör gelişimi sınırlanır tümör hücreleri apoptozise gider. Tümörün oksijene olan ihtiyacı sonucu hipoksi inducible gen transkripsiyonu ile anjiogenik değişim VEGF, PDGF ve bFGF yönüne (proanjiogenik yöne) kayar(69-72).

Anjiogenezin primer aktivatörü olan VEGF ekspresyonu; oksidatif ve mekanik stres, glukoz yetersizliği, onkogen mutasyonu ve özellikle hipoksi sonucu uyarılır. Kan damarlarında VEGF ekspresyonu sonucu artan permeabilite ile oksijen dağılımı ve fibrinin extrasellüler alana geçişi artar. Büyüme faktörleri ile neovaskülarizasyon ve anjiogenik büyüme faktörlerinin üretimi için endotelial hücreler uyarılır (72,73). Endotelial hücreler ve diğer büyüme faktörlerinin VEGF ile olan uyarılması sonucu endotel ve tümör hücrelerinden damar bazal membranını yıkarak damar duvarında intersiyel bağlantıları zayıflatacak olan proteolitik enzimlerin sekresyonu artış

gösterir. Bu olaylar sonucu tümör hücreleri ve endotel hücreleri komşu dokulara invazyon göstererek büyüme faktörlerine doğru yönelirler(74,75).

Yeni oluşan vasküler yapılar normal anjiogenik süreçle oluşmadıkları için tümör dokularında kemoterapötik ajan dağılımı beklenenden farklıdır. Araştırılan bir çok anjiogenetik belirteç hem tümör hem normal doku endotelinden salgılandığı için tümör ilintili mikrodamar tesbitinde istenilen spesifikiteyi taşımamaktadır. Tümör hücreleri ile oluşan anjiogenez ortalama 100-300 tümör hücresi meydana geldikten sonra olmaktadır. Anjiogenezi uyarmak için yalnızca anjiogenik faktörlerin artması yeterli olmayıp, tümörün anjiogenik özellik kazanması için anjiogenez inhibitörlerinin de azalması gereklidir(76- 79).

Tümör kan damarları yapısal ve fonksiyonel olarak normal anjiogenez ile oluşan hücrelerden farklıdır. Bunlardaki en önemli farklılık intraendotelial bölgede içerdikleri genişlemiş açıklıklar ve bozulmuş bazal membran yapısıdır. Bu anormal damarsal yapılar sonucu tümöral bölgelerde kan akımı değişmekte ve anti kanser tedavide önemli bir sorun oluşturan hipoksik ve asidik bölgeler oluşmaktadır. Tümör damarlanmasındaki düzensizlik nedeni ile interstisyel sıvı basıncı artar ve kan akımı için bariyer oluşur(80).

Metastaz oluşumunda ise tümör hücreleri, önce primer tümör bölgesinde çoğalır, interstisyel stromaya girer, buradaki kan-lenf damarları yoluyla dolaşıma katılırlar.

Dolaşıma katılan tümör hücreleri hedef organa ulaşarak, hedef organın prekapiller venüllerinde endotel bazal membranına penetre olarak metastatik kolonileri başlatırlar. Tümör hücresinin başarıyla metastaz yapabilmesi için; damar sistemine geçmek, vasküler dolaşımda canlılığını sürdürmek, hedef organın mikrodamarlarında duraklayabilmek, damar sisteminden dışarı çıkabilmek, hedef organda büyüebilmek ve anjiogenezi uyarmak gibi çeşitli basamakları aşabilmesi gereklidir(79-81)

Tümör oluşumunda temel oluşturan neovaskülarizasyonun, inhibe edilmesi için anjiogenez inhibitörü olarak; büyüme faktörü inhibitörleri, endotelial hücre sinyal transdüksiyon inhibitörleri, endotelial hücre proliferasyon inhibitörleri, MMP

inhibitörleri, endotelial kemik iliği prekürsör hücre inhibitörlerine yönelik stratejilere yönelinmelidir.

2.11. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü(VEGF)

Son yılların en popüler araştırma alanlarından birini oluşturan VEGF ilk kez 1983 yılında tanımlanmış; VEGF-A (Human VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF (plasenta büyüme faktörü) ve VEGF-F (svVEGF) (yılan zehri) adı verilen her biri ayrı genlerce kodlanmış ve şu ana kadar bilinen yedi üyeden oluşan anjiogeneizde dominant olan dimerik bir glikoprotein olan anjiogenik ve lenfanjiogenik, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin üyesinin adıdır(82,83).

34-42kDa protein, vasküler permeabilite faktörüdür, 8 exon ve introndan oluşan bir gen tarafından kodlanmaktadır.

Vücutta bir çok farklı hücre tarafından üretilen VEGF özellikle etkisini arter, ven, lenfatik damarların endoteli üzerinde gösterir in vitro ve in vivo anjiogeneizde stimulan rol alabilir. Endotelial hücreler için invivo ve invitro sağ kalım faktörüdür ve bu özelliği ile hücreleri hipoksi, kemoterapi, radyoterapi gibi stres durumlarından korur(84).

Vasküler endotelial growth faktör reseptörleri diğer reseptörler gibi aminoasit içerirler ve tirozin kinaz reseptörleri ailesinin üyesidirler. Hücre içinde kalan ve tirozin kinaz etkinlik alanlarını içeren hücre içi bölüm ve hücre dışında kalan ligand bağlanma bölgeleri içeren hücre dışı bölümü vardır. Bu büyüme faktörü ailesinin endotel üzerinde etkin olabilmesi için kendileri için sentezlenmiş özgül reseptörlerine bağlanmaları gerekmektedir. VEGF reseptörleri özgül ligandına bağlandığında dimerizasyona uğrayarak aktifleşir. Aktif hale gelen VEGF reseptörleri hücre içerisinde sinyal iletisi sağlayan bazı proteinleri fosforile ederek ikincil habercilerin oluşmasına katkıda bulunarak, mesajın hücre içinde taşınmasına olanak sağlar(85,86).

İlk bulunan reseptörler VEGF reseptör -1 ve VEGF reseptör-2 dir. Bunlar ilk olarak embriyogeneizde sentezlenir.

VEGFR-1 hücre-hücre veya hücre- matrix etkileşimlerinin kontrolü ile doku mimarisinin belirlenmesinde ve vaskülogenezde önemli rol almaktadır. Bu reseptör VEGF-B, svVEGF ve PlGF2 nin etkilerine aracılık ederken, VEGF-A ise ya yanıltıcı olarak görev yapmakda yada sinyalizasyonu baskılayarak negatif bir etki oluşturmaktadır.

VEGFR-2 mitoz, kemotaksis ve antiapoptik etkide rol alır. VEGFR-2 nin noksan veya bozuk ekspresyonunda organize kan damarlanmasının oluşmadığı görülmüştür. VEGF sinyalleri çoğunlukla endotel hücreler ve dolaşımdaki kemik iliği kökenli endotel progenitor hücreler tarafından yüksek düzeyde eksprese edilen VEGFR-2 aracılığı ile olmaktadır.

VEGFR-2 ; VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve sv VEGF etkilerine aracılık eder.

VEGFR-3; lenf damarlarının gelişiminde rol alan VEGF-C ve VEGF-D nin bağlandığı reseptördür ve lenfanjiogenezde rol alır. Bazı yayınlarda VEGFR-3'e bağlanan VEGF-C ve VEGF-D seviyelerinin yükselmesinin meme kanseri ve malign melanom gibi bazı solid tümörlerde lenf bezi metastazı ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir (87-90).

VEGFR1-2-3 dışında plazmada serbest olarak dolaşan VEGFR reseptörlerin soluble (sVEGFR) halleri tesbit edilmiştir.

VEGFR-1'in çözünülebilir bir formu olan sVEGFR-1, VEGFR-1'in kompetitif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Dolaşımdaki VEGF bu reseptöre bağlandığında VEGFR-1 bağlanamamakta ve inaktive olarak fonksiyon gerçekleştirememektedir.

VEGFR2'nin de kanda çözünebilir bir formu olarak bulunan sVEGFR-2 sVEGFR-1'e benzer şekilde anjiogenez engelleyici rol almaktadır.

Neuropilinler bir transmembran protein grubudur ve tirozin kinaz aktivitesi için gereklidir aynı zamanda VEGF reseptörleri için koreseptör görevi görerek bunların liganda bağlanma afinitelerini güçlendirir. Bunlar bazı solid tümörlerin yüzeyinde ve endotel hücrelerinde gösterilmişlerdir(91,92).

Fizyolojik dokularda VEGF upregulasyonu ve mRNA'nın stabilizasyonu hipoksi bağımlı olarak Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) indüksiyonu ile gelişirken, neoplastik dokularda VEGF oksijen konsantrasyonundan bağımsız artmış miktarda ekspresyon gösterir ve ekspresyonu hipoksi ile daha da indüklenir.

Tümör hücre proliferasyonu sonucunda hipoksi gelişmesi ile HIF-1 α nükleer translokasyona uğrayarak VEGF-A geni transkripsiyonuna neden olur. VEGF-A proanjiojenik etkisi ile VEGFR1 ve VEGFR2 ile bağlanarak hücreler arası sinyal mekanizmalarının uyarılmasına, gen ekspresyonuna, hücre göçüne ve yeni damar ağı oluşumuna sebep olur. VEGF-A'nın tümör dokus hipoksisini dışında ortam glikoz miktarı ve pH'ından da etkilendiği bilinmektedir. Tümör mikroçevresi tarafında ek VEGF-A ekspresyonu olmaktadır. Epidermal growth faktör, transforming growth faktör beta, insulin like growth factor 1(IL-1), fibroblast growth faktör, platelet derived growth factor(PDGF) ve diğer bazı sitokinlerle VEGF ekspresyonu artmaktadır.

VEGFR'lere ligandların bağlanması anahtar tirozin kalıntılarının fosforilasyonuna ve aralarında endotelial hücre yaşamı ve çoğalmasında rol alan Raf-MEK-Erk ve fosfotidilinositol-3 kinaz-Akt-mTOR yollarında bulunduğu birçok hücre içi yolun aktivasyonuna neden olur. Akt/mTOR yolu aynı zamanda HIF'leri düzenleyerek tümörögenез ve vaskülogeneze katkıda bulunur. VEGF reseptörleri özgül ligandlarına bağlandıklarında dimerizasyon geçirmekte, birkaç protein fosforile olmakta ikincil haberciler oluşarak mesaj hücre içine taşınmakta, hücre içerisindeki mekanizmaları tetikleyerek cevap oluşturmaktadır.

VEGF fonksiyonları; endotel hücre mitogenezisini stimüle etmek, Akt-bağımlı yolakla endotel sağkalımını sağlamak, nitrik oksit salınımını uyararak hipotansiyona neden olmak, Von-Willebrand faktör ve prostosiklin(PGI₂) salınımını uyarmak, vasküler permeabilitede kontrol sağlamak, endotel hücre migrasyonu için gerekli olan tpa(doku plasminojen aktivatör), ürokinaz plasminojen aktivatör, kollojenaz ve matrixmetalloproteinazların salınımını stimüle etmek, embriyogenezde vaskülogenezde regülatör olarak görev yapmak, anjiogenezde ve eritropoietin salınımında rol almaktır(92-94).

VEGF vasküler permeabilite artışının sağlanmasında bilinen en potent indükleyicilerden birisidir. Vasküler permeabilite artışı sonucu tümör hücrelerinin penetrasyonunun kolaylaşması ile invazyon ve metastazlar gerçekleşebilmektedir(93,94). VEGF periton duvarı, diafram, plevra ve bunun gibi çeşitli vasküler yataklarda meydana gelen permeabilite artışı ile malign plevral effüzyon ve malign asitle sonuçlanan kliniğe sebep olabilmektedir. VEGF endotelde bulunan antiapoptik proteinler olan BCl2 ve A1'inde ekspresyonunu arttırmaktadır.

İnsan tümörlerinin çoğunda VEGF mRNA ve protein artışı mevcuttur, VEGF ekspresyon artışı kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilintili bulunmuştur(95). Yapılan çalışmalarda, hem tümör hücrelerinde VEGF'ye ait mRNA'ların arttığı, hem de tümöre komşu endotel hücrelerinde VEGF reseptörlerine ait mRNA'ların arttığı gösterilerek; tümör anjiogenezi, tümör büyümesi ve hematojen yolla yayılmasında VEGF'nin önemli rolü olduğu belirlenmiştir.

Tümör dokusunda VEGF diğer dokuların aksine endotel hücrelerinden değil apokrin etki ile tümör hücreleri veya stromasından üretilir.

VEGF-A ile artan mikrovasküler permeabilite sonucu pıhtılaşma protein içeriği yüksek olan plazma proteinleri ve fibrinojen damar dışına sızarak pıhtılaşma sistemini aktive eder.

Doku faktör yolağı aktivasyonu ile solid tümörün önemli bir kompartmanı olan tümör stroması, extraselüler matrixde fibrin depolanarak endotel hücre migrasyonu tetiklenir.

Solid tümörlerde meydana gelen hipoksi VEGF için önemli bir stimulan olmaktadır. Tümör VEGF ekspresyonu artışı kolorektal kanser, meme kanseri, mide kanseri, yassı hücreli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir(96). Birçok çalışmada VEGF düzeylerinin kolorektal kanserli hastalarda artmış mikrodamar dansitesi, artmış metastaz insidansı, azalmış apoptik index ve kötü sağkalımla iligisi olduğu gösterilmiştir(97,98). VEGF bağımlı sinyal kaskadı antianjiogenik tedaviler için önemli bir hedef oluşturmaktadır. VEGF hedef alan ajanlar; VEGF, VEGF reseptörleri, VEGF çözünür reseptörleri ve reseptör hibridlerine karşı geliştirilmiş nötralizan antikorları ve tirozin kinaz inhibitörlerini içerir(99).

VEGF etkisi tümör hücrelerinde parakrin bir mekanizma ile etkin olmaktadır. Tümör hücreleri tarafından üretilen VEGF tümör hücre yüzeyinde reseptör bulunmadığı için etkisini anjiogeneze katılan endotelial hücre yüzeyinde eksprese olan VEGF reseptörlerine bağlanarak gösterir.

Kolorektal kanserlerin %50'sinde eksprese edilen VEGF normal barsak mukozası ve adenomlarda minimal düzeyde eksprese olur, bu nedenle damar sayısı , hastalık rekürrensi, metastazı ve sağ kalımı belirlemede önemli bir belirteç olabilme ihtimali taşımaktadır.

Bevacizumab VEGF'e karşı olan humanize bir antikordur. VEGF'e bağlanarak yeni damar oluşumunu inhibe edebilir, bu şekilde tümör büyümesinde kısıtlamış olur. Ek olarak bevacizumab tümör ve damarları üzerinde doğrudan etki göstererek tümör büyümesini inhibe edebilir. Bevacizumabın tümörlerde intersistisiyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini arttırdığı ve bu şekilde kemoterapinin tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur(99). Süren çalışmalarda vaskülarizasyonda VEGF ve neuropiline(NRP_1) karşı antikorlarla uygulanacak ikili tedavinin etkinliğinin tek ajanlı tedaviden daha iyi olabileceği öne sürülmektedir(100). Radyoterapi tedavisi ile kombine edilecek antianjiogenik tedaviler ile tedaviye alınacak yanıtın artacağını gösteren çalışmalar halen devam etmektedir.

2.12. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü(EGFR):

Büyüme faktörlerinden olan epidermal growth faktör ilk kez 1962 yılında bulunmuştur(101). EGF; epidermal ve mezotelial hücrelerde mitojenik özelliğe sahiptir. EGF; idrar, mide ve pankreas sıvısında, seminal sıvıda, prostat sıvısı, süt ve kanda bulunmakta ayrıca çok çeşitli dokularda varlığı saptanmaktadır. EGF polipeptid yapısında olup hücre yüzeyinde bulunur ve EGF reseptörlerine bağlanarak hücre proliferasyonu, differansiasyonu, motilitesi, sağkalımı, doku gelişmesi gibi hücrel olayları düzenler(102). EGFR ilk olarak memeli dokularından hazırlanmış hücre zarı parçacıklarında tesbit edilmiş bir glikoprotein olarak 1975 yılında tanımlanmıştır. Bu reseptörler kan hücreleri dışında çok geniş hücre ve dokularda tanımlanmıştır(103).

Bazı kanserlerde rol alan hüresel onkogen; EGFR geni 17 . kromozumun uzun kolunda yerleşmiştir; 28 exon ve intron içerir ve yaklaşık olarak 200 kb dır(104). EGFR 170 –kd plazma membran glikoproteini yapısındadır ve EGFR ailesi içerisinde yer alır. EGFR ailesi yapısal olarak benzer 4 reseptör tirozin kinaz proteininden oluşmaktadır. ErbB-1(EGFR), ErbB-2(HER-2), ErbB-3(HER-3), ErbB-4 (HER-4). EGFR ailesi içerisindeki reseptörlerin temel yapısında bir extraselüler kısım, bir transmembran lipofilik bölüm ve intraselüler protein tirozin kinaz kısmı (domain) bulunur(105). Reseptörde buluna tirozin özgün protein kinaz aktivitesi gösterir. EGFR, homodimerizasyon ile veya EGFR ailesi içersindeki diğer reseptörler ile dimer şeklinde yan yana gelerek (heterodimerizasyon) aktive olur. Ligand bağlanması ile reseptör over ekspresyonu ve transaktivasyonu ile reseptör dimerizasyonu gerçekleşir. EGFR etkinliğini bilinen başlıca dört yolak üzerinde göstermektedir; RAS-RAF-MAPK yolunda amaç mitojen aktivatör protein kinazlar (MAPKs), ERK1 ve ERK2 aktivasyonudur bu sayede hücre çoğalması, sağ kalımı ve transformasyonundaki görevli transkripsiyon molkeüllerinin aktivitesi düzenlenir. Diğer bir yolakla Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) ve serine/threonine kinase AKT ile hücre gelişimi, proliferasyonu, motilitesi ve sağ kalımı sağlanır. JAK/STAT yolağı aracılığında, direk hücre çekirdeği üzerindeki etkilerine bağlı olarak hücre bölünmesi, sağ kalımı, motilitesi, invazyonu, adezyonu ve DNA tamiri, düzenleyici genin transkripsiyonu artırılarak uyarılmaktadır. Phospholipase C γ , diacylglycerol, kalsiyum/calmodulin ve protein kinaz C aracılığında PIK3 etkileşimi hücre siklus progresyonu ve hücre hareketi ile sonuçlanan yolak üzerine etkinlik göstermektedir. Nükleer EGFR DNA bağımlı bir kinaz olan DNA-PK etkinliği ile radyoterapiye bağlı da oluşan DNA zincir kırılmalarını tamir etmektedir. Bu EGFR'ün radyoterapiye direnç üzerindeki etkisini açıklamakda önemli olabilmektedir. Nükleer EGFR'ün transkripsiyonel hedefi olan siklin D1, hücre proliferasyonunun G1/S geçiş fazında kontrol noktasında görev almaktadır. Fare model üzerinde tek doz radyoterapi uygulaması ile EGFR otofosforilasyonu sadece artmış ekspresyon içeren tümör hücrelerinde gerçekleşmekte ve buna sekonder aktive olan yolaklar ile tümör hücrelerinde radyo rezistans gelişmektedir(106). Başboyun kanserlerinde %80-90 oranında EGFR over ekspresyonu izlenmekte olduğu için baş boyun kanserleri EGFR'ün epitelyal malignensilerde rolünün incelenmesi için önemli bir model

oluşturmaktadır. EGFR up regulasyonundaki en önemli etmen muhtemel otokrin trans faktör alfa stimulasyonuna bağlı gelişen transkripsiyon aktivitesindeki artış olarak düşünülmektedir. Diğer olası upregulasyon sebepleri arasında; EGFR mutasyonlarında aktivasyonlar, extraselüler domainlerdeki exonlarda delesyonlar, çapraz bağlanmada görev alan intronlarda meydana gelen polimorfizimler olarak sıralanabilir.

EGFR'ün hücre çekirdeğinde artmış ekspresyonu baş boyun kanserlerinde kötü prognosisla bağlantılı olarak kabul edilmektedir. Artmış EGFR ekspresyonu; agresif tümör büyümesi, kötü prognosis ve sitotoksik ajanlar ve radyoterapiye dirençle bağlantılı kabul edilmektedir(107). Tümör hücrelerinin radyoterapinin sitotoksik etkilerinden korunmasındaki en önemli faktör radyoterapi tedavisi sırasında oluşan tümör hücresi repopülasyonundaki artıştır. Schmidt Ullrich ve arkadaşları yaptıkları çalışmada terapötik sınırdan uygulanan radyoterapi tedavisi sırasında EGFR tirozin kinaz fosforilasyonu ile EGFR ve bunun ligandı transforming growth faktör alfa upregulasyon görüldüğünü belirlemişlerdir. Epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü gibi ligandlar bu reseptörlere bağlanarak normal ve malign epitelyal hücrelerin büyümesine ve differansiasyonuna ve sağkalımına katkıda bulunurlar(108). Büyüme faktörleri hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır, normal dokularda çoğalma ve farklılaşma çok yönlü olarak büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. İşlem kontrolden çıktığında sonuç olarak tümöral dokular oluşmaktadır(109). EGFR ekspresyonunu veya aktivitesini etkileyen mutasyonlar sonucu kontrolsüz hücre bölünmesi başlamakta ve kanser oluşmaktadır(110).

EGFR 'e karşı geliştirilmiş bir antikor olan cetuximab solid tümörlerde fazla miktarda sentezlenen EGFR'e bağlanarak diğer ligandaların reseptöre bağlanmasını yarışmalı inhibe ederek sonuçta hücre büyümesinin inhibisyonu ve apoptozu gerçekleştirir(111). EGFR'e karşı tamamen humanize edilmiş bir IGG1 monoklonal antikor olan panitumumab, ilerlemiş kolorektal kanserli olgularda tek ajan aktivitesi göstermiştir, sitotoksik kemoterapi ile kombine edildiğindeki etkileri halen klinik deneyler ile araştırılmaktadır(112). Hedefe yönelik ajanların radyoterapi ve radyokemoterapi ile kombine kullanımı ile radyoterapi etkinliğinde artış beklenmektedir.

2.13. Osteopontin (secreted phosphoprotein-1, urinary stone protein, early T-lymphocyte activation-1)

Ekstrasellüler matriksteki (ECM) hücre göçü ve yıkımı tümör gelişimi için en önemli adımlardır. Bu olay matriks metalloproteinazlar dahil olmak üzere çeşitli matriks yıkım proteazları, büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından regüle edilir. Bir ekstrasellüler matriks molekülü olan osteopontin (OPN), multifonksiyonel, kollajenöz olmayan, sialik asitten zengin, glikolize olmuş kemokin benzeri bir fosfoproteindir. İnsan osteopontin geni 4. kromozomun uzun kolunda bulunur. Yedi exon içerir ve 11,1 kbp. dir(113). Osteopontin salınımı dokuya göre spesifite gösterir ve regülasyonu; bir çok hormon, büyüme faktörü, tümör promoteri, onkogenez tarafından sağlanır(114). OPN bazı tümörlerin metastaz potansiyelini ölçmede önemli rol oynar. İlk kez kemikte bulunan OPN'in çok farklı rollerine yönelik yoğun araştırmalar vardır.

Osteopontin normal dokuda; osteoklastlar, osteoblastlar, vasküler düz kas hücreleri, inflamatuvar hücrelerden (T hücreleri, makrofajlar, NK (natural killer) hücreler, Kupffer hücreleri vb.), bir çok epitel hücresinden (meme, böbrek, cilt, tükürük bezleri vb.) eksprese olabilmektedir (115).

Hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matrix degradasyonu tümör progresyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bir çok matriks proteaz düzenlemesi; büyüme faktörleri, sitokinler ve extracelluler matrix proteinlerince yapılmaktadır.

Osteopontin molekülünde integrin ve CD-44 bağlanma bölgesi içeren proteaz hipersensitif bir bölüm bulunmaktadır. Bir çok CD-44 izoformu farklı kanser hücrelerince ekprese edilmektedir. Osteopontin yüksek oranda matriks metalloproteinaz bağlama ve bunu aktive etme özelliğine sahiptir bu da tümör progresyonunun erken bulgusu olan ektracellüler matrix degradasyonu ve yeniden yapılanmasında rol almaktadır.

CD-44 osteopontin bağlanması ile integrinlerin yolaklarının uyarılması ile integrin aracılı adezyon ve kanser hücrelerinin trans endotelial migrasyonu gerçekleşmektedir.

OPN'in bazı patofizyolojik rolleri; onkogenez ve tümör progresyonu, inflamasyon ve immünite, kemiğin yeniden yapılanması, anjiogenez, apoptozisin inhibisyonudur(116). Bazal membran dahil olmak üzere proteolitik enzimler ile ECM'in yıkımı ve yeniden yapılanması kanser invazyonu ve metastaz gelişiminde gerekli basamaklar olduğu için OPN hücre proliferasyonundan, hücre göçü ve invazyonuna kadar değişen bir çok basamakda, metastazın pek çok yerinde önemli rol almaktadır. OPN invitro olarak hücre proliferasyonu, göçü ve ECM invazyonunu indükleyebilir .

Çesitli malignitelerde OPN'in yüksek oranda ekprese edildiği gösterilmiştir. Yüksek OPN salınımı, meme, prostat kanseri, osteosarkom, glioblastom, yassı hücreli karsinom, kolorektal karsinomlar ve melanomda belirleyici rol alır(117). Meme, akciğer ve prostat kanserli hastalarda serum OPN düzeyleri kontroller ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Dolaşan kanda OPN molekülleri kanser hücreleri ile endotelial hücreler arasında karşılıklı etkileşimde bulunabilir. OPN'in artmış salınımı, uzak dokularda kanser invazyonu, ekstrasvazasyonu ve kolonizasyonu regüle edebilir. OPN'in tümör gelişimindeki anjiogenez için de gerekli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(117).

OPN çeşitli patolojik durumlarda alfa integrinler ile etkileşime girerek hem hücreye tutunmaya, hem de hücre sinyalizasyonuna aracılık eder. OPN salınımının metastatik potansiyel ile de ilgili olduğunu gösteren çalışmalar vardır(118). OPN'in hem primer bronkojenik karsinomda, hem de akciğere metastazın gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir(118)

Meme kanserinde tümör hücresinde artmış osteopontin ekspresyonunun nodal status ve diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak kötü prognozla ilgili olduğu gösterilmiştir(119). OPN'in artmış salınımı, invaziv büyüme ve metastaz gibi agresif fenotiplerde bulunmaktadır, kötü prognoz için bir belirteç olarak da kullanılabilir. Dolaşan plazmadaki artmış OPN düzeyleri hastalıkların tanısı ve takibinde yardımcı bir klinik biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. Osteopontin tümör hücresinde gösterilebileceği gibi, ELISA yöntemi ile kan ve plazmada da ölçülebilir(120).

Osteopontinin normal bir hücreden malign transformasyondaki potansiyel rolünü özetlersek; öncelikle integrinler veya CD-44 ile bağlanarak çok sayıda hücre

sinyal yolağının uyarılmasına sebep olarak, bir çok kinazın(phosphoinositide 3-kinase, NIK, PLC, PKC, MAPK) aktivasyonuna sebep olur, bunlar aracılığı ile NFkB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin transaktivasyonunu yapar .

OPN matriks degradiasyonuna sebep olan urokinase plasminojen aktivator (uPA) ve matrix metalloproteazlar (MMPs) aktivasyonu ve apopitoz inhibisyonu ile hem tümör hücrelerinin büyüme ve gelişmesini sağlayarak, hemde kanser hücrelerinin motilitesini sağlayarak metastaza sebep olarak karsinogenezde potansiyel rol oynar(121).

3.BİREYLER VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma grubu olarak Ocak 2004- Mart 2009 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı ile opere olmuş ve sonrasında radyokemoterapi tedavisi uygulanmış 65 hasta retrospektif olarak irdelenmeye alınmıştır.

Etik kurulun 09.02.2010 tarihli, 150 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmada değerlendirilmesi primer amaçlananlar;

1-Operasyon materyaline ait parafin bloklardan hazırlanan tümör kesitlerinde vasküler endotelial growth faktör ekspresyonu araştırılarak, bunun hastaların lokal kontrol ve sağ kalımları üzerine prognostik etkilerini belirlemektir,

2- Operasyon materyaline ait parafin bloklardan hazırlanan tümör kesitlerinde epidermal growth faktör reseptör ekspresyonu araştırılarak, bunun hastaların lokal kontrol ve sağ kalımları üzerine prognostik etkilerini belirlemektir,

3- Operasyon materyaline ait parafin bloklardan hazırlanan tümör kesitlerinde Osteopontin ekspresyonu araştırılarak, bunun hastaların lokal kontrol ve sağ kalımları üzerine prognostik etkilerini belirlemektir.

Hastaların hastane dosya arşivi ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşiv bilgileri ile operasyon ve adjuvan tedavi ve takip bilgilerine ulaşılmıştır. Takipsiz hastalarla irtibat kurularak hastaların kontrol muayeneleri ve görüntüleme tetkikleri uygulanarak son değerlendirme verileri elde edilmiştir. Hastaların operasyonlarına ait parafin bloklar Patoloji Anabilim Dalı arşivlerinden yararlanılarak tümör içeren kesitlere immunhistokimyasal boyama işlemi yapılarak değerlendirilmiştir.

3.1. Hastaların Çalışmaya Kabul Kriterleri;

1-T3/T4 N0 opere adjuvan radyokemoterapi uygulanmış rektum karsinomlu hastalar.

2-Lenf nodu pozitif opere adjuvan radyokemoterapi uygulanmış rektum karsinomlu hastalar.

3-Tümör yerleşimi analvergeden itibaren 16.cm'den yukarıda yerleşim göstermeyen hastalar.

Hastaların evrelendirilmesi American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 versiyona göre yeniden değerlendirilerek belirlenmiştir.

3.2. Uygulanmış tedavi:

Hastalara operasyon sonrası adjuvan kemoterapi; 6 küre tamalanacak şekilde radyoterapi ile eş zamanlı radyo duyarlaştırıcı olarak uygulanmıştır.

Radyoduyarlaştırıcı kemoterapi; İki farklı protokolde verilmiştir, 2008'e kadar radyoterapinin ilk ve son haftasında uygulanan üç günlük bolus 5-FU (400 mg/m² /gün) uygulaması ile 2008'den sonra sürekli 5-FU (225 mg/m²/gün) uygulaması ile verilmiştir.

Adjuvan kemoterapi radyoterapi sırasında uygulanan radyoduyarlaştırıcı kemoterapi 2 kür yerine sayılarak toplam 6 küre tamamlanacak şekilde uygulanmış, 28 günlük sikluslar ile 5 gün 425mg/m² /gün 5-FU ve 20 mg/m² /gün folinik asit ile adjuvan kemoterapi tamamlanmıştır.

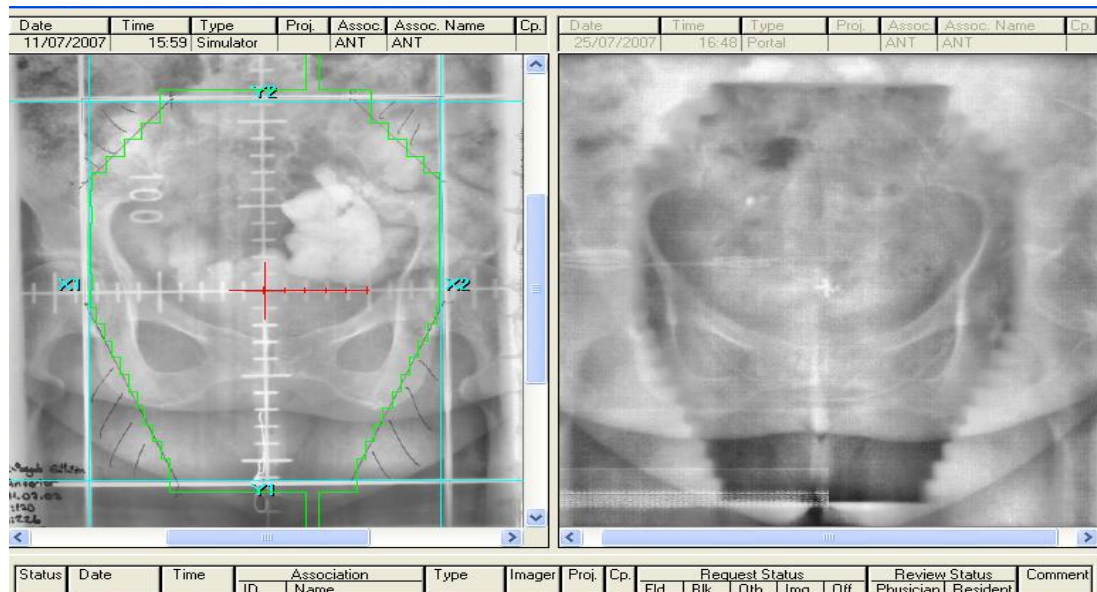
Hastaların hepsine pelvis box yöntemi ile mart 2006 'ya kadar Co60 cihazı ile daha sonra lineer akselarotör cihazı ile 18 MV foton enerjisi ile minimum 45 Gy/25 fraksiyon, maximum 50,4 Gy/28 fraksiyon, median 45 Gy (45-50,4 Gy) (25-28 Fr) fraksiyon olacak şekilde external radyoterapi uygulanmıştır.

Konvansiyonel(2-D) tedavi planlanması 4 alandan (anterior,posterior,sağ ve sol lateral) alanlardan tedavi uygulanmıştır.

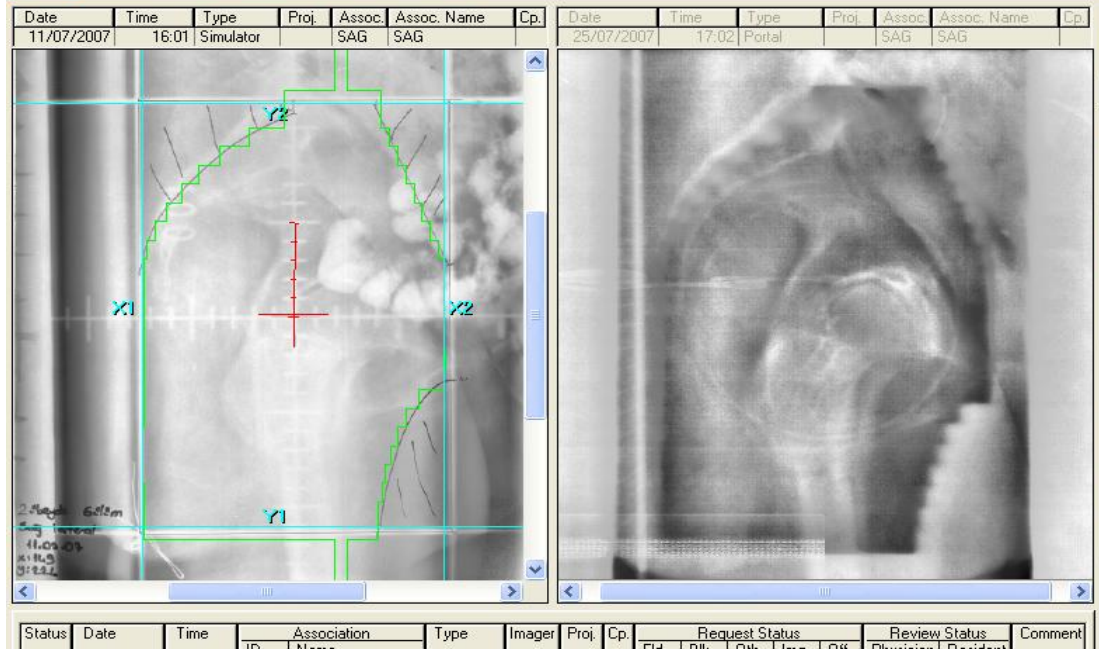
Anterior-posterior alan sınırları: üst çizgisi L5-S1, alt çizgi tümörün 3cm altından (APR uygulanan olgularda perine altından), lateral sınır gerçek pelvis kenarların 1,5 cm dışından geçecek şekilde ,

Lateral tedavi alan sınırları; posterioru anterior sakral marjinin 1-1,5 cm arkasından, anterior; T3 tümörlerde sadece internal iliak lenfnodlarını alacak şekilde symfizis pubisin arkasından, T4 tümörlerde external iliak lenf nodlarınıda içerecek şekilde symfizis pubisin önünden geçecek şekilde belirlenmiştir. Anterior kenar rektumdan en az 4 cm uzaklıkta bırakılmıştır.

Boost alanları; primer tümör yatağına 3 cm marj ile lenf nodu bölgesini içermeyecek şekilde belirlenmiştir.



Şekil 3.1. T4N2M0 APR operasyonu uygulanmış hastanın konvansiyonel radyoterapi anterior alanı



Şekil 3.2. T4N2M0 APR operasyonu uygulanmış hastanın konvansiyonel radyoterapi lateral alanı

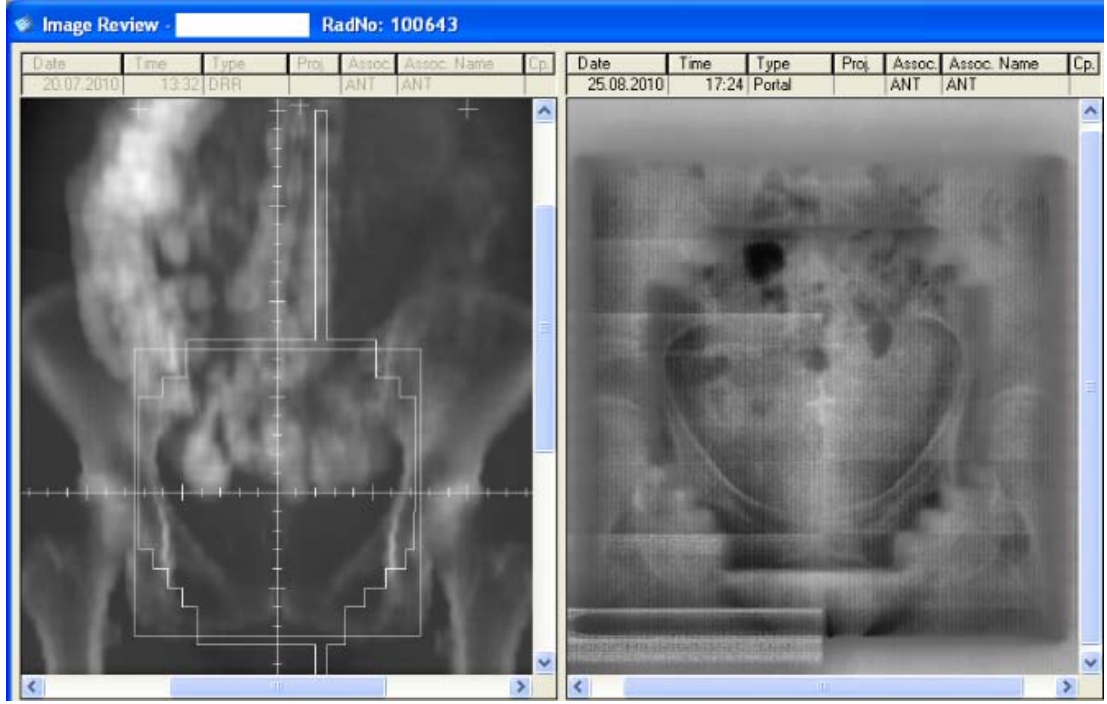
3-D planlamada;

CTV:makroskopik hastalık + 2cm ve rektal mezenter ve riskli lenfnodlarına göre belirlenir.

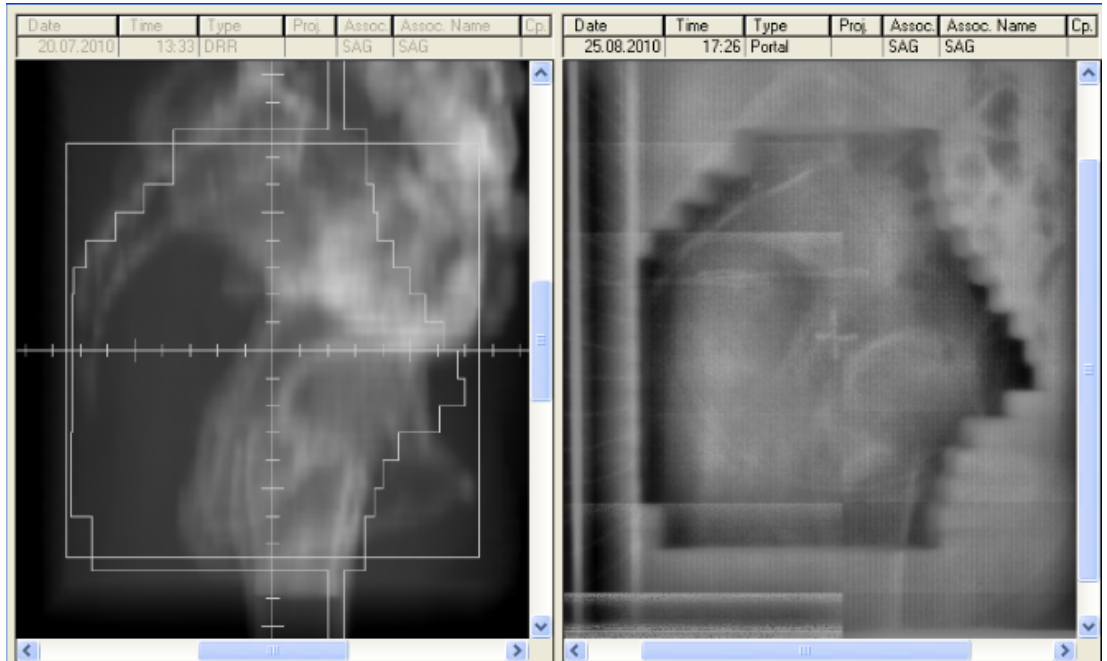
PTV: CTV+1 cm .

Primer tümör alanına 2 cm marj verilerek boost alanları belirlenmiştir.

15 Mv üzerinde enerji seçimi ile homojen doz dağılımı sağlanmıştır.



Şekil 3.3. T4N0M0 LAR operasyonlu hastanın 3 boyutlu planlama ile belirlenen anterior tedavi alanı



Şekil 3.4. T4N0M0 LAR operasyonlu hastanın 3 boyutlu planlama ile belirlenen lateral tedavi alanı

3.3. İmmunohistokimyasal Boyama

Tüm vakalar için 3-4 mikron kalınlığındaki tümör pozitif kesitlere VEGF, osteopontin ve EGFR ile streptavidin–biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immunohistokimyasal boyama uygulanmıştır.

Kesitler Poly-L-Lysin’li lamalar üzerine alınmıştır. Boyama öncesi genel deparafinizasyon etüv ve xlene ile dehidrasyon %96’lık alkol ile sağlandı. İmmunohistokimyasal boyama kapalı, nemli bir ortamda gerçekleştirilmiştir. Kesitler sırası ile; 10 dakika %3’lük hidrojen peroksidaz, 30 saniye distile su, 2 dakika phosphate buffer saline (PBS) (pH:7,4), 5 dakika blok solüsyonu, 60 dakika primer antikor, 2 dakika PBS, 1-10 dakika chromogen(AEC), 30 saniye akan çeşme suyu, 30 saniye hematoksylen boyası, 30 dakika akan çeşme suyu ve 30 saniye distile su uygulanmıştır. Lamlar havada kurutulduktan sonra 5 damla kapatma maddesi damlatılıp lamel kapatılmıştır.

VEGF ve EGFR değerlendirilmesi; Hazırlanan doku kesitleri, mikroskop altında tüm alanlar tarandıktan sonra;

Boyanma yok(negatif); İncelenen alanda %10 dan az tümör hücresinde boyanma
Boyanma var; incelenen alanda %10 ve üzerinde tümör hücresinde boyanma var olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmıştır. Boyanma olanlar ekspresyon yoğunluğuna göre +1, +2 ve +3 (zayıf, orta ve kuvvetli) olarak üç gruba ayrılarak yorumlanmıştır. Tablo 3.1’ de VEGF ve EGFR boyanma paterni skorlaması gösterilmiştir.

Osteopontin değerlendirilmesi; Tümör hücrelerinde boyanma hiç boyanma yok ya da fokal zayıf boyanma negatif, diffüz zayıf ya da fokal orta şiddette ekspresyon +1, diffüz orta şiddette ya da fokal şiddetli ekspresyon +2, diffüz şiddetli ekspresyon +3 olarak skorlanmıştır ve tablo 3.2. de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. VEGF ve EGFR boyanma paterni skorlaması:

Büyüme Faktörü	Skor	İmmünohistokimyasal Boyanma
EGFR/ VEGF	Negatif	İncelenen alanda %10 dan az tümör hücresinde boyanma
	+1	İncelenen alanda %10 ve üzerinde tümör hücresinde zayıf boyanma yoğunluğu
	+2	İncelenen alanda %10 ve üzerinde tümör hücresinde orta düzeyde boyanma yoğunluğu
	+3	İncelenen alanda %10 ve üzerinde tümör hücresinde kuvvetli boyanma yoğunluğu

Tablo 3.2. Osteopontin boyanma paterni skorlaması

	Skor	İmmünohistokimyasal Boyanma
Osteopontin	Negatif	Tümöral hücrelerde hiç boyanma yok ya da fokal zayıf boyanma
	+1	Diffuz zayıf ya da fokal orta şiddette ekspresyon
	+2	Diffuz orta şiddette ya da fokal şiddetli ekspresyon
	+3	Diffüz şiddetli ekspresyon

3.4. İstatiksel Değerlendirmeler

Altmışbeş hastadan elde edilen verilerin analizi SPSS (versiyon 15,0) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Olguların yaşam süreleri, lokal kontrol süreleri ve metastaz ortaya çıkması evre, histopatoloji, radyoterapi dozu, kemoterapi uygulanması, operasyon özellikleri, perinöral ve lenfovasküler invazyon durumu ile EGFR, VEGF ve Osteopontin'in boyanma özellikleri karşılaştırılmıştır.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kıkare testi, VEGF, EGFR ve Osteopontin'in boyanma özellikleriyle, hastaların yaşam süreleri, lokal kontrol süreleri ve metastaz ortaya çıkması arasındaki ilişkiyi saptamak için Kaplan Meier analizi ve Cox-regresyon testi kullanılmış, $p \leq 0,05$ değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Ocak 2004- Mart 2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda rektum kanseri tanısı ile opere olmuş ve sonrasında adjuvan tedavi olarak radyokemoterapi tedavisi uygulanmış 65 hasta incelemeye alınmıştır.

Hastaların hepsine küratif cerrahi ve sonrasında radyokemoterapi uygulanmıştır.

Hastaların medyan yaşı 60 (40-83), ortalama yaş ise 59,7 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların genel özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tümör yerleşimlerinin anal verge olan mesafeleri ortalama 7,66 cm(2-16) dir. Hastalara uygulanan operasyonlarda ortalama 11 (0-35) adet lenf nodu çıkarılmış bu lenf nodlarından ortalama 3 (0-33) tanesinde tümör ile tutulum gözlenmiştir. Lenf nodu invazyonu bulunan 13 (%20) hastada kapsül tutulumu tesbit edilmiştir. Tutulan lenfnodlarında kapsül invazyonu bulunmasının lokal kontrol (p=0,283), genel sağkalım (p=0,465) ve metastaz (p=0,282) üzerine etkisi bulunmamıştır.

Tümör perforasyonu 5 (%7,6) olguda mevcuttur. Cerrahi sırasında perforasyon saptanması lokal kontrol (p=0,282), genel sağkalım (p=0,097) ve uzak metastaz gelişmesi (p=1,000) üzerine etkin bulunmamıştır.

Tümör histopatolojileri incelendiğinde; 55 (%84,6) hastada adeno karsinom, 9(%13,8) hastada musinöz, 1(%1,5) hastada taşlı yüzük hücreli karsinom patolojisi gözlenirken, tümörün histopatolojik tipinin genel sağ kalım (p=0,150), lokal kontrol (p=0,58) ve metastaz gelişmesi (p=0,372) üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri

Değişken	Düzye	Hasta Sayısı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kadın	25	38,5
	Erkek	40	61,5
Operasyon Şekli	LAR	38	58,5
	APR	27	41,5
Operasyon Yeri	ESOGÜ	54	83,1
	Dış Merkez	11	16,9
T Evresi	T2	10	15,4
	T3	54	83,1
	T4	1	1,5
N Evresi	N0	14	21,5
	N1	21	32,3
	N2	10	15,4
	Nx	20	30,8

Grade I (iyi differansiye) tümör 6 (%9,2), grade II (orta derece differansiye tümör) 50 (%76,9), grade III (kötü differansiye) 4(%6,1), patoloji raporunda tümör differansiasyonu belirtilmeyen tümör bulunan 5(%7,6) hasta bulunmaktadır. Tümör differansiasyonunun genel sağkalım ($p=0,394$) ve uzak metastaz gelişmesi ($p=0,544$) üzerine etkisi gösterilmemiştir, grade arttıkça lokal kontrolde azalma izlendi($p=0,016$).

Tümörün büyüme paterni incelendiğinde baskın tip olarak ülserovegetan tip tümör 48 (%73,8) hastada tespit edildi. Ülserovegetan tip tümörü sıklık sırasına göre; 11 (%16,9) oranı ile anüler tip tümörler ve 6 (%9,2) oranı ile polipoid büyüme

paternine sahip tümörler izlemektedir. Tümör gross patolojisinin lokal kontrol ($p=0,204$) ve sağ kalımla ($p=0,410$) bağlantısı gösterilmemiştir.

Hastaların 38 tanesine (%58) LAR, 27 tanesine (%41) APR operasyonu uygulanmıştır. Uygulanan operasyon tipinin lokal kontrol($p=0,942$) ve sağ kalım ($p=0,293$) üzerine etkisi gösterilmemiştir.

Tümör çapları ortalama 4,80 cm(2,50-8,00) olarak tesbit edilmiştir.

Hastalar T evresine göre incelendiğinde;T2 tümöre sahip 10(%15,3) hasta,T3 tümöre sahip 54(%83,1) hasta, T4 tümöre sahip 1(%1,5) hasta tesbit edildi, T evresinin lokal kontrol ($p=0,380$), sağ kalım ($p=0,417$) ve uzak metastaz gelişmesi ($p=0,138$) üzerine etkisi saptanmamıştır.

Hastaların %78'inde lenf nodu tutulumu tesbit edildi. Lenf nodu evresinin sağ kalım ($p=0,086$), lokal kontrol ($p=0,755$) ve metastaz gelişmesi ($p=0,829$) üzerine etkisi gösterilmemiştir.

Perinöral invazyon 18 (%27,6), lenfovasküler invazyon 35 (%68,6) hastada pozitif olarak tesbit edildi. Lokal kontrol üzerine perinöral invazyon ($p:0,522$), lenfovasküler invazyonun ($p=0,127$) etkisi gösterilmemiştir.

Sunulan çalışmada lenfovasküler tutulumu olan hastalarda uzak metastaz gelişmesi daha fazla oranda gözlenmiştir ($p:0,045$).

Genel sağ kalım üzerine perinöral invazyon ($p:0,236$) etkisi bulunmamıştır, lenfovasküler invazyonu olanlarda sağ kalım daha kısadır ($p=0,050$).

Dokuz (%13,8) hastaya en az 45 Gy external radyoterapi uygulanırken geri kalan 56 (%86,1) hastaya toplam 50,4 Gy external radyoterapi uygulanmıştır. Uygulanan radyoterapi dozu 45 Gy üzerinde bulunması durumunda hastaların sağ kalımlarında ($p=0,013$) artış gözlenmiştir, lokal kontrol ($p=0,212$) ve metastaz gelişmesi ($p=0,069$) üzerine dozun etkisi gösterilmemiştir.

Akut yan etki 46 (%70,7) hastada gözlenirken bu yan etkiler sıklık sırasına göre; %40 grade I diyare, %18,5 grade II diyare, %6,1 grade III diyare, %3 radyasyon dermatiti (bu hastalar APR uygulanmış anal bölge skar radyoterapi sahası içerisinde olan

ve bu bölgede dermatit izlenen hastalardı), %1,5 grade I-II nötropeniden oluşmaktaydı. Kronik yan etki 7 (%10,7) hastada ve hastanın poliklinik kontrollerinde tariflediği beslenme bağımlı ani defekasyon hissi ile gözlenen günde 4-5 kez olan sulu dışkılama şeklinde, grade I kronik radyasyon enteriti izlenmiştir, hiçbir hastada operasyon gerektirecek, yan etkiye bağlı komplikasyon görülmemiştir.

52 hastaya radyoduyarlaştırıcı kemoterapi bolus infüzyon ile ilk 3 ve tedavinin son üç günü 400 mg/m² den 5-FU uygulanırken 13 hastaya radyoterapi uygulanan hergün sürekli infüzyon şeklinde radyoduyarlaştırıcı 225mg/m² den 5-FU olarak uygulanmıştır ancak 13 hastanın iki tanesinde grade II diyare nedeniyle kemoterapi tedavisi kesilmiştir(14. ve 10 . fraksiyonda).

Elli dokuz (%90,7) hastaya eş zamanlı radyokemoterapi ve adjuvan kemoterapisi tam uygulanmış, 6 hastada adjuvan kemoterapi diyare ve nötropeni nedeniyle 6 küre tamamlanamamıştır. Adjuvan kemoterapinin tam alınmaması durumunda genel sağ kalımda azalma izlenmiştir (p=0,008). Kemoterapi tedavisinin tam alınmamasının lokal nüks (p=0,387) ve metastaz gelişmesi üzerine (p=0,827) etkisi izlenmemiştir.

Bireylerin immunohistokimyasal boyanma paterni tablo4.2.de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların immunohistokimyasal boyanma paterni:

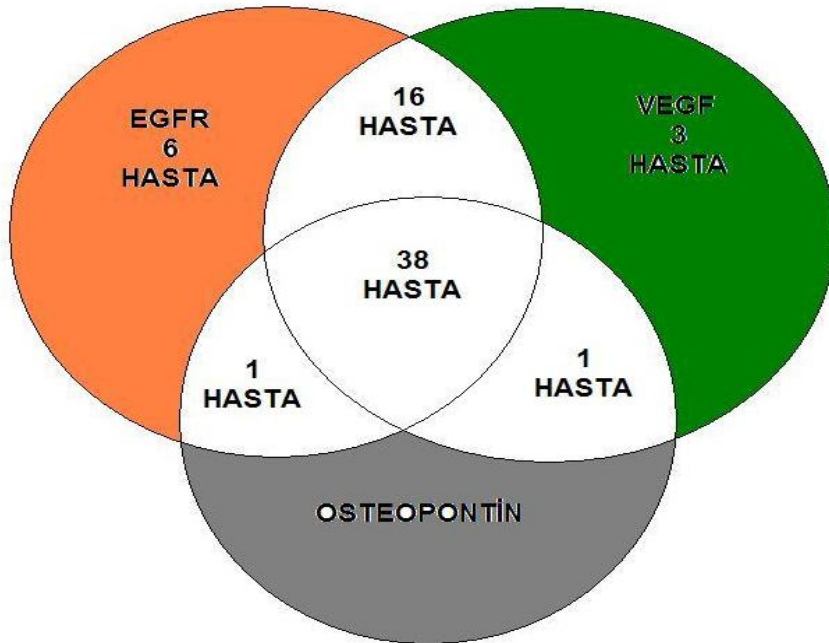
İmmonohistokimyasal boyanma	EGFR	VEGF	Osteopontin
Negatif	4(%6)	7(%11)	21(%32)
+1(zayıf)	17(%26)	11(%16)	21(%32)
+2(orta şiddetli)	34(%52)	27(%42)	18(%28)
+3(kuvvetli)	10(%16)	20(%31)	5(%8)

Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 da olguların immunohistokimyasal patoloji boyanma örnekleri gösterilmiştir.

EGFR ile pozitif boyanma gösteren 61 hasta(%94),VEGF ile boyanma gösteren 58 hasta (%89,), osteopontin ile boyanma gösteren 40 hasta (%62) bulunmuştur. Eş zamanlı hem EGFR hemde osteopontin ekspresyonu gözlenen 39 hasta(%60),VEGF ve osteopontin ekspresyonu gösteren 39 hasta (%60), EGFR ve VEGF ekspresyonu gösteren 54 hasta (%83,0) gözlenirken. En az iki immunohistokimyasal boya ile boyanma gösteren 56 (%86) hasta, üç boyamada da boyanma göstermeyen hasta bulunmamaktadır. Her üç immun boya ile de boyanma gösteren olgu sayısı 38 (%58) dir.

Aşağıda şekil 4.1 de hastaların immunohistokimyasal boyanma özelliklerine göre dağılımı şematize edilmiştir.

Şekil 4.1. Hastaların immunohistokimyasal boyanma özellikleri

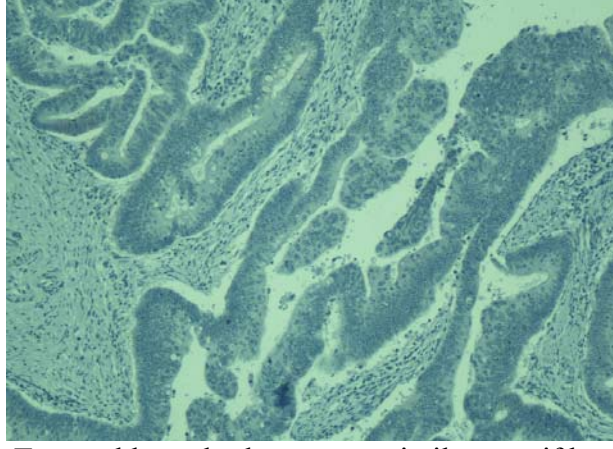


EGFR pozitifliğinin lokal kontrol ($p=0,180$), genel sağkalım ($p=0,140$) ve metastaz gelişmesi ($p=0,174$) üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılmadı. EGFR ekspresyonunun tümör grade'inde artışla paralel olarak artış gösterdiği izlenmiştir($p=0,02$).

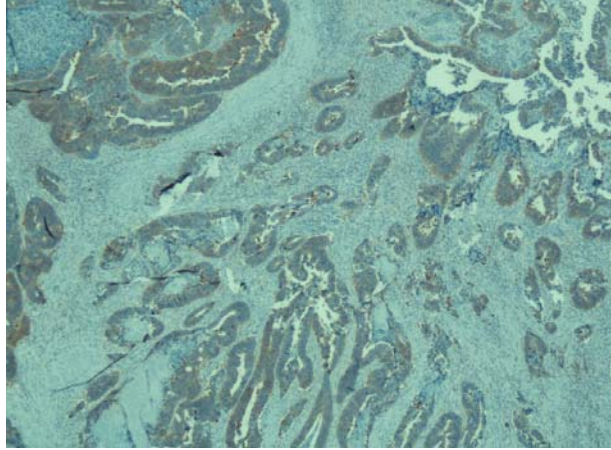
VEGF boyanma durumuna göre hastalar incelenmeye alındığında genel sağ kalım($p=0,559$), lokal kontrol ($p=0,276$) ve uzak metastaz ($p=0,678$) gelişmesinin boyanma ile bağlantısı gösterilmemiştir. VEGF'ün tümör dokusunda artmış ekspresyonu ile yüksek grade ($p=0,028$) ve lenfovasküler tutulum arasında ($p=0,003$) bağlantı bulunmuştur.

Osteopontin boyanması incelendiğinde pozitif boyanmanın genel sağ kalım ($p=0,923$), lokal kontrol ($p=0,168$) ve uzak metastaz gelişmesi ($p=0,596$) üzerine etkisi gösterilmemiştir. Osteopontin ekspresyonu gözlenen olgularda grade yüksek bulunmuştur($p=0,056$).

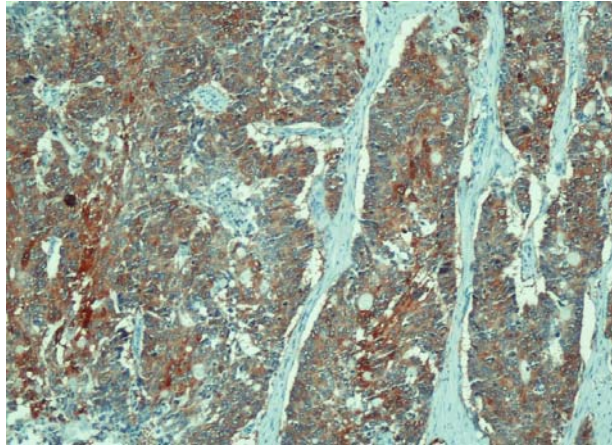
Aşağıda rektum karsinomunda osteopontinin immünohistokimyasal boyanması gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Tümöral hücrelerde osteopontin ile negatif boyanma (x 100)

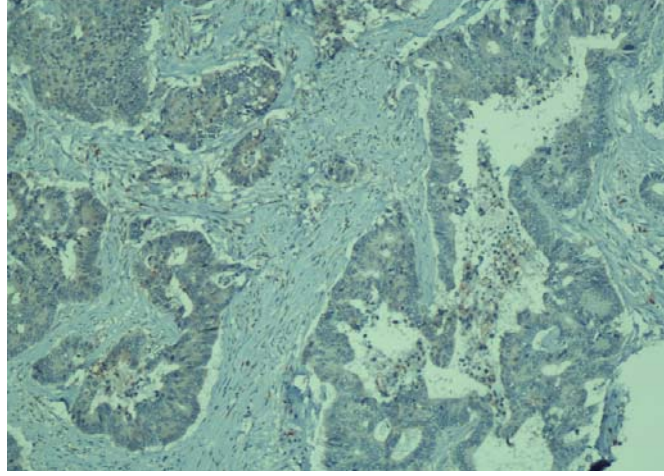


Şekil 4.3. Tümöral hücrelerde osteopontin ile skor 2 şiddetinde sitoplazmik boyanma (x100)

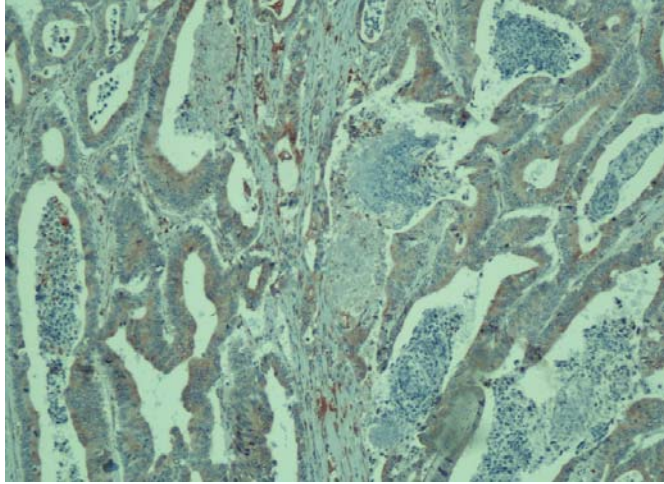


Şekil 4.4. Tümöral hücrelerde osteopontin ile skor 3 şiddetinde sitoplazmik boyanma (x100)

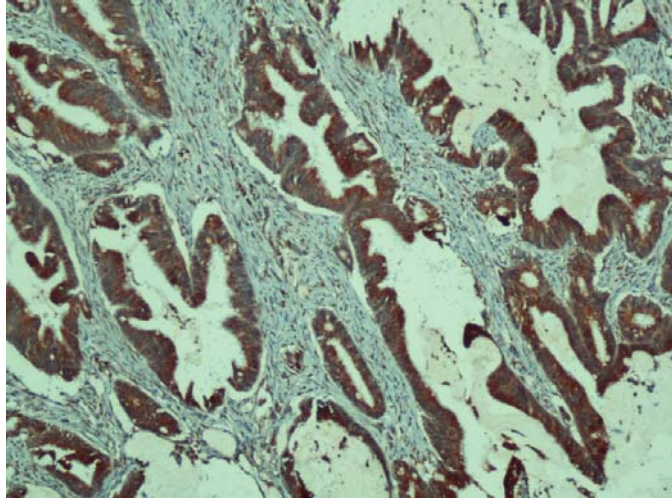
Aşağıda rektum adenokarsinomunda VEGF immünohistokimyasal boyanması gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Tümöral hücrelerde VEGF ile zayıf sitoplazmik boyanma (, x100)

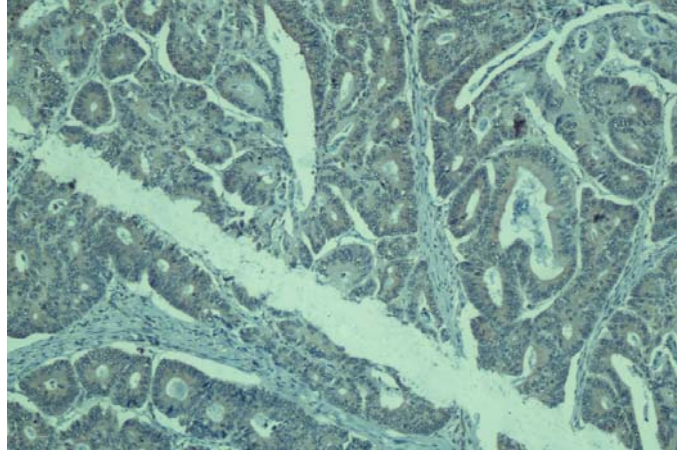


Şekil 4.5. Tümöral hücrelerde VEGF ile orta derecede sitoplazmik boyanma (x100)

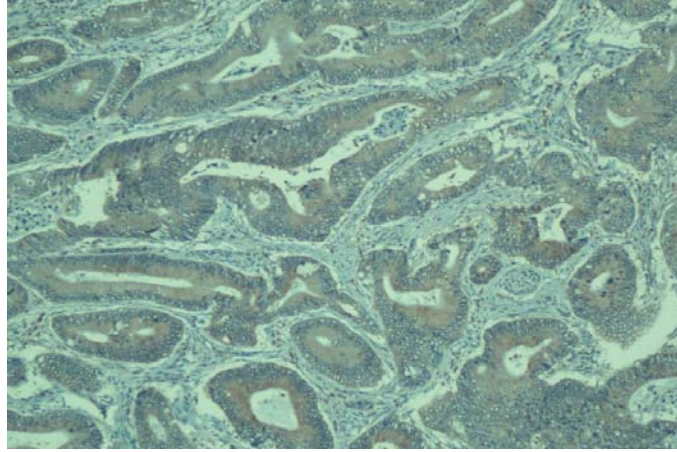


Şekil 4.6. Tümöral hücrelerde VEGF ile şiddetli sitoplazmik boyanma (x100)

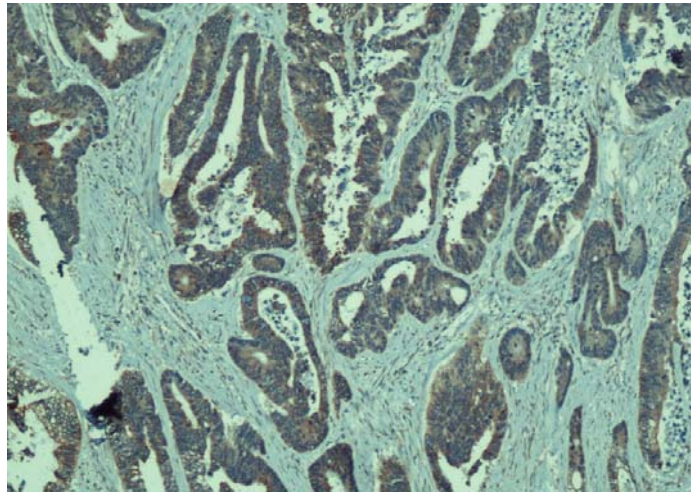
Aşağıda rektum adenokarsinomunda EGFR immünohistokimyasal boyanması gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Tümöral hücrelerde EGFR ile zayıf sitoplazmik boyanma (x100)



Şekil 4.8. Tümöral hücrelerde EGFR ile orta derecede sitoplazmik boyanma (x100)



Şekil 4.9. Tümöral hücrelerde EGFR ile şiddetli sitoplazmik boyanma (x100)

Takipte lokal kontrol süre medyan 39,6 ay (11-81 ay) dir. Hastaların 5'inde (%7,6) lokal nüks gelişmiştir.

Bu hastalar incelendiğinde;

1. Altmışiki yaşında erkek hasta ; ESOGÜ tıp fakültesinde LAR operasyonu uygulanmış, tümör evresi T3N0M0 olarak evrelendirilmiş ülsere adeno karsinom grade II tümöre sahip, perinoral, lenfovasküler invazyonu yok 50,4 Gy external radyoterapi uygulanmıştır. Grade II-III diyare nedeni eş zamanlı radyokemoterapisi 15. günde kesilmiş, adjuvan kemoterapisi 6 küre tamamlanmış. 20. ayda lokal nüks gelişmiştir, hastanın immunohistokimyasal boyama sonucu incelendiğinde EGFR, VEGF ve Osteopontin boyamaları pozitif olarak saptanmıştır. Yirmibirinci ayda yapılan son kontrolde hasta hayattaydı, lokal nükse yönelik cerrahi planı yapılmakta idi.

2. Elli üç yaşında bayan hasta, ESOGÜ tıp fakültesinde APR operasyonu uygulanmış, tümör evresi T3N2M0 olarak evrelendirilmiş, vegetan yerleşimli musinöz adenokarsinom, grade III tümöre sahip, perinoral, lenfovasküler invazyonu var, 50,4 Gy external radyoterapi uygulanmıştır. Hasta eş zamanlı radyokemoterapisini tam almış, adjuvan kemoterapisi 6 küre tamamlanmıştır. 13. ayda lokal nüksü gelişmiştir, hastanın immunohistokimyasal boyaması incelendiğinde EGFR, VEGF ve Osteopontin boyamaları pozitif olarak saptanmış, hasta nükse yönelik total eksizyon operasyonu sonrası 12 kür FOLFOX kemoterapisi almıştır, 23. ayda son takibinde hastalığıdır.

3. Kırkbeş yaşında bayan hasta, ESOGÜ tıp fakültesinde APR operasyonu uygulanmış, tümör evresi T3N3M0 olarak evrelendirilmiştir, tutulu lenfnodlarından iki tanesinin çevresinde kapsül invazyonu mevcuttur, ülserovegetan taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tümör histopatolojisine sahip, perinoral ve lenfovasküler invazyonu var , 50,4 Gy external radyoterapi uygulanmıştır, hasta eş zamanlı radyokemoterapisini tam almış, adjuvan kemoterapisi 6 küre tamamlanmıştır. Onaltıncı ayda vajen kafında lokal nüksü gelişmiştir, hastanın immunohistokimyasal boyaması incelendiğinde EGFR, VEGF pozitif, Osteopontin boyamaları negatif olarak saptanmıştır. Hastanın nüksüne yönelik ekzisyon operasyonu inoperable kabul edilerek uygulanmamış 18

kür FOLFOX kemoterapisi alan hasta progresif hastalık sonucu takibin 26.ayında kaybedilmiştir.

4. Elli altı yaşında erkek hasta, ESOĞÜ tıp fakültesinde LAR operasyonu uygulanmış, tümör evresi T3N1M0 olarak evrelendirilmiştir, ülsero vegetan paternde adenokarsinom grade II tümöre sahip, tutulu lenfnodlarından birinin çevresinde kapsüler invazyon mevcuttur, perinoral ve lenfovasküler invazyonu yok, 50,4 Gy external radyoterapi uygulanmıştır, eş zamanlı radyokemoterapisini tam almış, adjuvan kemoterapisi 6 küre tamamlanmıştır. Onaltıncı ayda lokal nüksü ve eş zamanlı multiple karaciğer metastazı gelişmiştir, hastanın immunohistokimyasal boyaması incelendiğinde EGFR, VEGF pozitif, Osteopontin boyamaları negatif olarak saptanmıştır, hastaya 8 kür FOLFOX tedavisi sonrası kontrol tomografide progrese hastalık tesbit edilmesi üzerine 4 kür bevacizumab tedavisi uygulanmıştır. Hasta takibin 32.ayında halen hayatta bevacizumab kemoterapisi rejimine devam etmektedir.

5. Kırkdokuz yaşında erkek hasta, dış merkezde LAR operasyonu uygulanmış, tümör evresi T3N1M0 olarak evrelendirilmiştir, ülsero vegetan paternde adenokarsinom grade III tümöre sahip, perinöral, lenfovasküler invazyonu yok, operasyonda tesbit edilen tümör perforasyonu mevcuttur, 50,4 Gy external rdayoterapi uygulanmış hasta eş zamanlı radyokemoterapisini tam almış, adjuvan kemoterapisi 6 küre tamamlanmıştır. Otuzikinci ayda lokal nüksü gelişen hastanın immunohistokimyasal boyaması incelendiğinde VEGF pozitif, EGFR ve Osteopontin boyamaları negatif olarak saptanmıştır, hastaya uygulanan total kitle eksizyonu operasyonu sonrası uygulanan 12 kür FOLFOX kemoterapisi sonrası hasta 43. ayda hastaliksız takiptedir.

Son kontrolde kadınların %72, erkeklerin %80'i, hastaların genelde %76'u hayattaydı. Cinsiyetin genel sağ kalım ($p=0,456$), lokal kontrol ($p=0,941$) ve uzak metastaz gelişmesi ($p=0,202$) üzerine etkisi bulunmamıştır. Takiplerinde hastaların 13'ünde (%20) uzak organ metastazı gelişmiştir. Dokuz (%13,8) hastada multiple karaciğer metastazı, 2 (%3,0) tanesinde multiple beyin metastazı, 1(%1,5) tanesinde kemik metastazı, 1(%1,5) tanesinde multiple akciğer metastazı gelişmiştir. Takipde 15(%23,0) hasta exitus olmuştur bu hastalardan 2 tanesi serebro vasküler olay

nedenli, 4 tanesi akut koroner olay nedeniyle, 9 tanesi rektum kanserine bağlı (%13,8), (6 tanesi mutiple karaciğer metastazı, iki hasta multiple beyin metastazı, 1 hasta lokal nüks sonrası uygulanan cerrahi ve kemoterapi tedavisine refrakter hastalık nedeniyle) hayatını kaybetmiştir.

Tablo 4.3'de olası prognostik faktörlerin genel, lokal kontrol, metastaz ve genel sağ kalım üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Olası prognostik faktörlerin lokal kontrol, metastaz, genel sağkalım üzerine etkisi

Prognostik Faktör	Lokal Kontrol	Metastaz	Genel Sağkalım
Operasyon Tipi LAR/APR	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Operasyon Yeri ESOGÜ/Diğer	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Histopatoloji Adeno/Diğer	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Grade I/II/III	Tümörde grade artıkça lokal kontrol azalmıştır p=0.016	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Tümör Morfoloji Ülserovegetan/anüler	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Perinöral invazyon Var/Yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Lenfovasküler İnvazyon Var/Yok	p>0.05 etki yok	Vasküler invazyon bulunan hastalarda metastaz gelişiminde artış p= 0.045	Vasküler invazyon bulunan hastalarda genel sağ kalımda kısalmaya p=0.050
Perforasyon Var/Yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Radyoterapi Dozu <45 Gy/≥45Gy	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	45Gy ve üzeri RT uygulananlarda genel sağ kalımda artış p=0.013
EGFR -/+1/+2/+3	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
VEGF -/+1/+2/+3	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok
Osteopontin -/+1/+2/+3	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok	p>0.05 etki yok

5. TARTIŞMA

Son yıllarda kolorektal kanserlerden ölüm oranı erken tanı ve gelişmiş multimodal tedavi seçenekleri nedeni ile hızla azalmaktadır. Kolon ve rektum kanserinin tedavisi ile sağ kalımda son on yıl içerisinde ikiye katlanacak şekilde artış gözlenmeye başlanmıştır(122).

Rektum kanserlerindeki primer tedavi yöntemi cerrahidir ancak cerrahi ile T1-2 N0 erken evre rektum karsinomlarında lokal nüks oranları %10 değerinin altında olmasına karşın T3-4 ve N(+) olgularda bu oran %45-65 gibi değerlere artış göstermektedir. Tek başına yapılan küratif cerrahiler sonrası rektum kanserlerinde gözlenen yüksek lokal nüks oranları nedeni ile adjuvan tedavi ile devam edilecek multimodal tedavi yaklaşımları zorunluluğu gündeme gelmiştir. Colorectal Cancer Collaborative Group (CCCG)'nin 80000 hastayı içeren 22 randomize çalışmayı kapsayan meta analizinde 5 yıllık sağkalım ve lokal nüks oranları tek başına cerrahi ile %42,1 ve %22,9 saptanırken adjuvan radyoterapi alan hastalarda bu oran %45 ve %15,3 olarak bulunmuştur(42). Postoperatif tek başına uygulanan adjuvan radyoterapi ile elde edilen verilerde lokal kontrolde faydalanım saptandığı halde sağ kalımda istenen iyileşme gözlenmemiştir. Cerrahi sonrası tek başına uygulanan radyoterapi ve kemoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalar sonucunda istenen sağ kalım oranları sağlanamaması ve lokal kontrol oranlarının istenilen düzeye yükseltilememesi nedeni eş zamanlı radyokemoterapi gerekliliği üzerine çalışmalar başlatılmıştır. Tablo 5.1'de lokal ileri rektum kanserinde multimodal tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar gösterilmiştir. GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group)7175 çalışmasında hastalar: tek başına cerrahi, cerrahi sonrasında kemoterapi, cerrahi sonrasında radyoterapi ve cerrahi sonrasında radyokemoterapi uygulanan hastalar karşılaştırılmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Ve bir tek cerrahi sonrası radyokemoterapi uygulanan kolda lokal kontrol oranlarının ($p=0,005$) ve genel sağkalım süresinin ($p=0,01$) diğer çalışma gruplarına anlamlı üstünlüğü gösterilmiştir. Yine lokal ileri evreli yüksek riskli rektum karsinomlu hastaların incelenmeye alındığı NCCTG(North Central Cancer Treatment Group) 79-47-51 çalışmalarında da hastalar cerrahi sonrası tek başına radyoterapi ve radyokemoterapi uygulanan subgruplara

ayrılmış ve radyokemoterapi kolunda diğer gruba kıyasla anlamlı düzeyde lokal kontrol ve sağ kalım oranlarında artış izlenmiştir (49,62).

Tablo:5.1.Lokal ileri rektum kanserinde multimodal tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı	Tedavi Kolları	Sonuç
GITSG	227	Gözlem; RT/ 5-FU/Semustine; RT+5-FU/Semustine	Lokal kontrol,OS, Nükse kadar geçen sürede kemoradyoterapi kolunda faydalanım(+)
Mayo Clinic/NCCTG	224	RT/ RT+ Bolus 5-FU	Lokal nüks ve OS'de faydalanım (+)
GI İntergroup 864751	660	RT+ Bolus 5-FU/ RT+ PVI 5-FU	Venöz infüzyon kolunda OS ve lokal nüksde faydalanım(+)
INT 0114	1695	RT+ Bolus 5-FU/ RT+Bolus 5-FU/LV RT+Bolus 5-FU/Lev/ RT+Bolus 5-FU/LV/Lev	Fark saptanmamıştır
INT0144	1856	RT/5-FU+5-FU/ RT/5-FU/LV+5-FU/LV/ RT/5-FU/LV/Lev+5-FU/LV/Lev	Fark saptanmamıştır

RT:radyoterapi, 5-FU:5 Fluourasil ,OS:genel sağ kalım

Literatür verilerine göre kolorektal kanserlerin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre iki kat fazladır bu bilgi sunulan çalışmadaki cinsiyet oranı ile benzerlik göstermektedir(123).

Hasta grubu yaş dağılımı Avrupada gözlenen kolorektal adenokarsinomlarının tanı yaşı ortalaması 62 olması ve yaş ilerledikçe, özellikle 5. dekattan sonra risk oranında yükseliş izlenmesi ile paralellik göstermiştir(124).

Farklı sağlık kurumlarınca ve farklı cerrahlarca uygulanan cerrahi prensib ve kurallarının rapor edildiği serilerde operasyon sonrası lokal nüks oranlarında farklıklar gözlenmektedir. Cerrahın kendisinin %5-55 oranında lokal nüks oranında farklılık gösterdiği SGCRC(German Study Group Colorectal Carcinoma) çalışmasının

aksine çalışmada cerrahi uygulanan merkez ve lokal nüks oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,852$)(125).

Rektal adenokarsinomlarda erkeklerde genel sağ kalım %55 oranında iken kadınlarda %60 üzerinde izlenmektedir. Kabbinavar ve ark.(126), Han-Shiang ve ark.(127) yapmış oldukları çalışmalarda sağ kalım oranının kolorektal karsinomlu hastalarda kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu belirtmişler bunu da östrojenin distal ve proksimal kolorektal kanser riskini azaltması ile ilintilendirmişlerdir. Ayrıca Fotsis ve ark.(128)yapmış oldukları çalışmada endojen östrojen metabolitlerinin neovaskülarizasyonu inhibe ederek in vitro ortamda solid tümör büyümesini engellediğini göstermişlerdir. Sunulan çalışmayla benzer şekilde Park ve ark.(129) yaptıkları araştırmada cinsiyetin kolorektal karsinomlu hastalarda prognostik faktör olmadığı sonucuna varmışlardır. Hebert Crouteu N. de (130) yapmış olduğu çalışmada son yıllarda kadınlarda kolorektal kanser oranlarında artış olduğundan bahsederek bunu hormonal değişiklere bağlamış ve postmenopozal hormon replasman tedavileri ile bu oranlarda azalma sağlanabileceğini öne sürmüştür.

GITSG kolon kanser adjuvan çalışma grubunda(131) egzofitik lezyon varlığının anlamlı derecede artmış sağ kalımla bağlantısı gösterilmişken benzer şekilde Orkin ve ark.(132) yapmış oldukları çalışmada endofitik tümör morfolojisine sahip hastalarda egzofitik tümöre sahip olan hastalara oranla daha kötü sağkalım izlemişlerdir. Ding Pr. ve ark.(133) yapmış oldukları çalışmada tümör gross görünümünün prognoz üzerine bağımsız etken olarak etkili olduğunu göstermişlerdir.

Literatür bilgilerinde yüksek grade'li (kötü differansiye) tümörlerin lenf nodu metastazı ile sıklıkla bağlantısı gösterilirken differansiasyon derecesi tek başına bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmemektedir. Bojan Krebs ve ark.(134) yaptıkları çalışmada adjuvan tedavi uygulanan rektum kanserli olguları prognostik değerlendirmeye almışlar ve grade ile sağ kalım arasında bağlantı göstermemişlerdir. Carolyn C.Campton(135) araştırmasında yüksek grade'in kolorektal kanserli tümörlerde kötü prognoz ve çalışmayla benzer şekilde lenfatik tutulumla bağlantılı olduğundan bahsetmiştir. İleri T ve N evrelerinin cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanan rektum kanserli olgularda sağ kalım üzerinde negatif etkili en önemli faktörler olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur(136).

Nod tutulumu olması kolorektal kanserlerde prognoz için majör belirleyicilerden biridir, nod negatif evre II bir hastada nod pozitifliği evreyi III'e yükseltirken, 5 yıllık sağ kalım oranlarında %70-75'lerden %35-40'lara düşmektedir(137). Hasta grubunda T ve N evresinin sağ kalım ve lokal kontrol oranları üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Yapılan bir çalışmada tümör differansiasyonunun sadece evre II ve evre III kolorektal kanserli hastalarda sağ kalım üzerine etkili olduğu gösterilirken, perinöral invazyon ve ileri N evresi kısa sağ kalımla ilintili olarak gösterilmiştir(138).

Merchant NB ve ark.(139) T3N0M0 rektum kanserli hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada lenfatik invazyonun olmamasının lokal kontrol üzerine etkin olduğunu göstermişlerdir(p=0,04). Başka bir çalışmada lenfatik ve venöz invazyon olmaması iyi prognostik faktör olarak belirlenmiştir(140). Dong-Bing Zhao ve ark. yaptıkları çalışmada lokal nüks oranını vasküler tutulumu bulunan hastalarda daha yüksek olarak bulmuşlar ayrıca invazyon derinliğini lokal nüks için kötü prognostik faktör olarak göstermişlerdir(141).

Vasküler invazyonun metastaz gelişmesi üzerinde bulunan etkisine paralel olarak çalışmada genel sağ kalım oranları lenfovasküler invazyon tespit edilen hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur.

Lenfovasküler invazyonun kolorektal kanserlerde genelde kötü prognoz yönünde prediktif değeri olduğunu gösteren çalışmalar vardır(142).

Başka bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarda cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör karakteristiği, invazyon marjini, perinöral ve lenfatik invazyon gibi faktörlerin prognostik önemi saptanmamıştır(143).

Operasyonda perforasyon tespit edilen 5 hastanın 3 tanesinde (%60) EGFR pozitifdi, EGFR artmış ekspresyonu ile perforasyon bulunması arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(p=0,016). Operasyonda perforasyon izlenmesi tümörün barsak duvarında agresif invazyonun bulgusu olarak değerlendirildiğinde literatürde EGFR pozitifliğinin ileri T evresi ile bağlantılı olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır(144).

Hücre membranı çoğu zaman iyonizan radyasyon için sekonder hedefdir. Hücre membranı etkileşimi ile mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidyl inositol-3-phosphate kinase (PI3K), ve MAPK 8 sinyal yolağı aktivasyonu olmakta ve hücre proliferasyonu veya ölümü ile yolak sonuçlanmaktadır. Yapılan prelink ve klinik çalışmalarda EGFR ekspresyonu ve radyorezistans bağlantısı gösterilmiştir(145).

Yoon Dae Han ve ark. yapmış oldukları çalışmada kolorektal kanserli hastalarda artmış EGFR ekspresyonunu tümör çapının 5 cm den büyük olması ve lenf nodu tutulumu olması ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır(146).

Hastalarda gözlenen %68 oranına benzer şekilde literatürde EGFR'ün kolorektal kanserli hastaların %60-80'inde eksprese edildiğine dair veriler bulunmaktadır(147).

VEGF ekspresyonunun kolon kanserli metastatik hastalarda metastatik olmayanlara göre daha yüksek düzeyde bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(148). VEGF ekspresyonu gözlenen grupta vasküler invazyon daha sıklıkla gözlenmiştir buda olası hematojen metastazlar için risk faktörü oluşturmaktadır.

Takahashi ve ark. yapmış oldukları çalışmada nod negatif kolon kanserli hastalarda VEGF ekspresyon düzeyinin nüks gelişme zamanı ile anlamlı düzeyde ilintili olduğunu göstermişlerdir(149). Başka bir çalışmada pozitif VEGF durumunun 5 yıllık hastalısız sağkalım da azalma ile bağlantısı gösterilmiştir. Aynı çalışmada preoperatif serum VEGF düzeyleri ile hastalığın evresi, hastanın cinsiyeti, tümör derinliği(T evresi), lenf nodu tutulumu arasında bağıntı bulunmamıştır(150).

De Guetz ve ark.(151) tarafından yapılmış olan 27 çalışmayı içeren meta analizde VEGF artmış ekspresyonunun kısalmış sağ kalım ve artmış lokal nüks riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Literatürde rektum kanseri ve VEGF ekspresyonunun sağ kalım ve lokal başarı üzerine etkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında; 26 kolon-23 rektum kanserli hasta ile yapılan çalışmada(152), 79 rektum kanserli hasta ile yapılan çalışmada(150), 102 kolon-43 rektum kanserli olgu içeren çalışmada(153), 26 kolon-6 rektum kanseri

içeren çalışmada (154) VEGF ekspresyonu ve genel sağ kalım arasında anlamlı bağlantı gösterilmemişken, 62 kolon-22 rektum kanserli hasta içeren çalışmada(155), 31 kolon -29 rektum kanserli hasta içeren çalışmada (156) VEGF ekspresyonu ve genel sağkalım arasında ters bağlantı gösterilmiştir.

Sunulan çalışmaya benzer şekilde pür rektum kanserli olgular içeren 79 hastalık grubunda Cascinu ve ark. benzer şekilde lokal kontrol ve genel sağ kalımla VEGF artmış ekspresyonu arasında bağlantı bulmamışlardır.

YD han ve ark. yaptıkları çalışmada kolorektal adeno karsinomda VEGF ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfnodu tutulumu, grade, patolojik evre arasında bağlantı bulmamışlardır(146).

Iwasaki ve ark. yaptıkları çalışmada inceledikleri epidermoid ve adenokarsinom subgruplarına sahip küçük hücreli dışı akciğer kanserine sahip hastalarda, VEGF seviyelerini adeno karsinom grubunda, epidermoid karsinoma göre daha yüksek saptamışlar ancak VEGF seviyeleri ile yaş, cins, T faktörü, histolojik evre ve lenf nodu durumu arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Artmış VEGF seviyesi ile genel sağ kalımda azalma tesbit etmişlerdir(157).

Han YD ve ark. kolorektal adenom ve adenokarsinomlu hastaları inceledikleri çalışmalarında kolorektal adenom gibi benign süreçte VEGF ekspresyonunu %28 oranında bulurken, sunulan hasta grubunda benzer şekilde adeno karsinomalarda bu oran %75 gibi değerlere yükselmiştir(146).

OPN artmış ekspresyonu yüksek tümör grade'i ile bağlantılı bulunmaktadır. Donati ve arkadaşları da KHDAK hastalarla yaptıkları çalışmada benzer şekilde osteopontin ekspresyonu ile beklenen prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiklerinde, sadece tümör diferansiasyonu ile Osteopontin ekspresyonu arasında çalışmadaki gibi anlamlı ilişki saptamışlardır. Fakat Osteopontin ekspresyonu ve genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir(158).

Araştırmalar göstermiştir ki; Osteopontin hücre yüzey reseptörleri(integrinler ve CD 44 vb.), proteaz sekresyonu (matrixmetalloproteinaz, ürokinaz plazminojen aktivatör), büyüme faktör ve reseptörlerinin yolakları (TGF alfa,EGFR vb.) ile

etkileşerek bunlar üzerinden tümör hücre sağkalımı, tümör anjiogenezi ve metastazına aracılık etmektedir. Osteopontin direk değil multiple kompleks yollar üzerindeki etkileşimlere etkinliği ile etkisini ortaya çıkarmaktadır.

Shijubo ve ark.(159) çalışmasında KHDAK'lı hastaları incelenmiş ve evre I adeno karsinom subgrubunda VEGF ve Osteopontin birlikte pozitif olduğunda diğer subgruplara göre kötü prognoz saptamıştır.

Sunulan çalışmada 5 hastada lokal nüks geliştiği gözlenmiş ve bu hastalardan 1 tanesi hastalığa bağlı hayatını kaybederken 2 tanesi halen kemoterapi almakda, iki hasta uygulanan cerrahi ve kemoterapi sonrası kür olmuştur. Sengupta ve ark.(160) yapmış oldukları çalışmada rekkürren rektal kanserli hastalarda %40-%100 oranında kür oranı bildirmişlerdir.

Radyoterapiye bağlı ortaya çıkan yan etkiler hastadan hastaya farklılık gösterir. Oluşan semptomların şiddeti ve ortaya çıkış süresi fraksinasyon süresi, uygulanan radyoterapi dozu, fraksinasyon sıklığı ve eş zamanlı kemoterapi uygulamalarından etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada postoperatif radyoterapi uygulaması ile erken dönemde %8-48 diyare, %4-7 bulantı-kusma, %8-28 oranında cilt reaksiyonları gözlenirken, % 5-11 oranında geç dönem yan etki bildirilmiştir(161). Obi ve ark.(162) yapmış oldukları çalışmada hastaların %8-48'inde akut toksisite bildirirken çalışmadaki hastaların %3-10 'unda hospitalizasyon ve cerrahi müdahale gerektiren ciddi toksiste bildirmişlerdir.

Radyoterapi uygulanan hastalarda ortaya çıkan benzer oranlardaki akut ve geç dönem yan etki radyoterapi tedavisinin kabul edilebilir toksitesi ile lokal ileri rektum kanserli hastalarda adjuvan tedavideki yerini vurgulamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rektum adenokarsinomu tanısı ile radyokemoterapi uygulanmış hastalarda; olguların klinik, demografik özellikleri ve adjuvan radyokemoterapi sonrası lokal kontrol ve sağ kalım üzerine etkili olabilecek olası prediktif faktörler incelenmiştir. 65 erişkin hasta üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır.

1-Grade arttıkça lokal kontrolde azalma izlenmiştir (p=0,016).

2-Osteopontin pozitif boyanan olgularda grade yüksek bulunmuştur (p=0,056).

3-Adjuvan kemoterapi protokolünün tam uygulanmadığı durumlarda genel sağ kalımda azalma izlenmiştir(p=0,008).

4-Lenfovasküler tutulumu olan hastalarda uzak metastaz gelişmesi daha fazla oranda gözlenmiştir(p=0,045).

5-Uygulanan radyoterapi dozu 45 Gy üzerinde bulunması durumunda hastaların sağ kalımlarında artış gözlenmiştir(p=0,013).

6-EGFR ekspresyonu artması durumunda tümör grade'inde artış izlenmiştir(p=0,02).

7-Operasyonda perforasyon tesbit edilmesinin EGFR pozitifliği ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(p=0,016).

8-VEGF'ün tümör dokusunda boyanması ile yüksek grade arasında (p=0,028) ve lenfovasküler tutulum arasında(p=0,003) anlamlı ilişki bulunmuştur.

Yapılan klinik çalışmalar ışığı altında Osteopontin'in hücre bağımlı fonksiyonunu gerçekleştirebilmek için bir çok integrin reseptörü ile bağlanma sonucu, özellikle EGFR bağımlı tirozin kinaz aktivasyonu ile fonksiyon gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Tümör hücresi kaynaklı osteopontinden ziyade çevre makrofaj kaynaklı Osteopontin'de mRNA fonksiyonu gözlenmesi nedenli primer tümör hücresinden değil çevre makrofajdan kaynaklanan Osteopontin'in tümör hücresine bağlandığı düşünülmektedir. Osteopontin'in tümörögenез ve

metastaz gibi bir çok fonksiyonunu gerçekleştirmek için özellikle bir çok farklı integrin molekülü ve CD44 ile reseptör bağımlı bağlantı yapması gerektiği bilgisi ile bundan sonraki çalışmalarda bağlanabileceği ligandlarda meydana getireceği etkilerin farklı olabileceği göz önünde bulundurularak karsinogenetik süreçte Osteopontin'in aktivite göstermesi için gerekli olacak ligandaları ile birlikte değerlendirilmesi daha prediktif sonuçlar ortaya çıkarabilecektir.

EGFR ve VEGF artmış ekspresyonunun preoperatif rektum kanserli hastalarda uygulanan neoadjuvan radyokemoterapide lokal kontrol ve tümörün tedaviye yanıt oranını düşürdüğünü gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur ancak postoperatif rektum kanserinde artmış EGFR ve VEGF ekspresyonunun erken nüks ve kısalmış sağ kalımla olan bağlantısı netlik kazanmamıştır. EGFR ve VEGF ekspresyonu artış durumunda tümör hücrelerinde radyorezistans artmakta buda tümörün radyoterapiye yanıtını azaltmaktadır. Her iki protein de etkisini hücre proliferasyonunda artış, apoptozis inhibisyonu, tümör anjiogenezinde artış ile göstermektedir. Çalışmadaki hastaların hepsi opere olması ve hiçbirinde rezidü tümör bulunmaması nedeniyle makroskopik tümörlü hastalarda izlenen sonuçlar elde edilememiş olabilir, bu hastalarda büyüme faktörlerine bağlı gelişebilecek agresif tümör gidişi için sadece subklinik hastalık olması ve çoğalma sürelerinin uzun olması nedeniyle daha uzun takip sonucunda daha belirleyici sonuçlara ulaşılabilecektir. Bundan sonraki çalışmalarda rezidü tümör pozitif subgruplar oluşturularak yapılacak uzun dönem takipli karşılaştırmalar ile EGFR ve VEGF ekspresyonu, tümör yanıt ilişkisi hakkında daha belirleyici bilgilere ulaşılabilecektir

KAYNAKLAR

- 1- Jessup JM, Menck HR, Fremgen A. Diagnosing Colorectal Carcinoma: Clinical and Molecular Approaches. *Cancer J Clin.* 1997; 47:70-92.
- 2- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000, 2003.
- 3- Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radio Oncol Biol Phys.* 2009 Jul ;74(3):673-88.
- 4- Vincent T. DeVita , Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg: *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Lippincott: Williams & Wilkins ;s.1217-19.
- 5- Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Jiaquan Xu: *Cancer J. Clin.* 2010; 60:277–300
- 6- Kasım 2004 <http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/apk> (2001/092) Kanser İstatistikleri.
- 7- Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper. *Clinical Radiation Oncology* 2th ed.: Elsevier: s.1113-14 .
- 8- Frederiksen BL, Osler M, Harling H, et al. Social inequalities in stage at diagnosis of rectal but not in colonic cancer: a nationwide study. *Br J Cancer.* 2008; 98:668-73.
- 9- Milena Sant Allemani, Mariano Santaquilani. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary . *Eur J Cancer.* 2009 Apr;45(6):931-91.
- 10- Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Edward C. Halperin. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* .5th ed. Lippincott; Williams & Wilkins :s.1366-68.

- 11- James D.Cox,K.Kian Ang, Radiation Oncology. 9th. ed. Mosby:s.(560-61.)
- 12- Vincent T.DeVita ,Samuel Hellman,Steven A.Rosenberg. Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th ed. Lippincott:Williams &Wilkins ;s.1271-74.
- 13- Quaglia A, Tavilla A, Shack L, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*. 2009; 45:s.1006-16.
- 14- Talback M, Stenbeck M, Rosen M. Cancer survival in Sweden 1960-1998–developments across four decades. *Acta Oncol*.2003; 42:637-59.
- 15- Harrison LE, Guillem JG, Paty Pc. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg*. 1997; 185:55–59.
- 16- Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2388-94.
- 17- Angell-Andersen E, Tretli S.Colorectal cancer survival trends in Norway 1958-1997. *Eur J Cancer*. 2004; 40:734-42.
- 18- Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE. Prognostic Factors in Cancer. New York, NY: Springer-Verlag NY Inc; 1995.
- 19- D'Eredita G, Serio G, Neri V. A survival regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer. *Aust N Z J Surg*. 1996; 66:445–451.
- 20- Vincent T.DeVita ,Samuel Hellman,Steven A.Rosenberg Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th ed. Lippincott;Williams &Wilkins :s.1219-21.
- 21- Halvorsen TB. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 1989; 42:162–66.
- 22- Blenkins WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol*. 1981; 34:509–51

- 23- Minsky BD, Mies C, Recht A. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid of rectum, II—the influence of blood vessel invasion. *Cancer*. 1988; 61:1417–24.
- 24- Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases: a multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 1994; 73:2076–82 .
- 25- Choi HJ, Jung IK, Kim SS. Proliferating cell nuclear antigen expression and its relationship to malignancy potential in invasive colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40:51–59.
- 26- Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer*. 1996; 78:226–31.
- 27- Mills SE, Carter D, Reuter V, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA. Intestinal neoplasms. In: Stenberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, Volume 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: s.1543- 1601.
- 28- Maria Giulia Zampinoa, Roberto Labianca , Giordano D. Beretta : Rectal cancer *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.(70) :2009; 160–182 .
- 29- Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. *Cell and crypt dynamics. Cell prolifer* 2000; 33:1-18.
- 30- Noboru Saito Shingo Kameoka. Serum laminin is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2005; 20: 238–44.
- 31- Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper, *Clinical Radiation Oncology* 2th ed. Elseiver: s.1113-16.
- 32- Reiter W, Stieber P, Reuter C. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2000 Nov-Dec; 20:5195-8.

- 33- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 232:773–83.
- 34- Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2002; 34:385–90.
- 35- Kim NK, Kim MJ, Yun SH. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999 Jun;42(6):770-5.
- 36- Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29:446-50.
- 37- Thoeni RF, Moss AA. Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology*. 1981; 141:135-8.
- 38- Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ, et al. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J Surg Oncol*. 1997; 64:312-317.
- 39- Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:338-345.
- 40- Maldjian C, Smith R, Kilger A. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdomen imaging*. 2000; 25:75-80.
- 41- Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986; 2:996-9.

- 42- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291-304.
- 43- Watanabe T, Kiyomatsu T, Kanazawa T, et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol*. 2004; 9(6):475–83.
- 44- Annelies Debucquoy , Louis Libbrecht, Valerie Roobrouck Morphological features and molecular markers in rectal cancer from 95 patients included in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 22921 trial *Lancet*. 2008; 44; s.791-97.
- 45- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4620-5.
- 46- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:1114-23.
- 47- Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4379-86.
- 48- Pedro Luna Perez, Saul Rodriguez-Ramirez Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma *World J.surg*. 2001; 25;1006-11.
- 49- Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper, *Clinical Radiation Oncology* 2th ed. Elsevier 2007: 1123-30.
- 50- Vincent T. DeVita , Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Lippincott; Williams & Wilkins 2002: 1219-34.

- 51- Rolv-Ole Lindsetmo, Yong-Geul Joh, Conor P Delaney. Surgical treatment for rectal cancer: An international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know *World J Gastroenterol*. 2008 June 7; 14(21): 3281-89.
- 52- Martling A, Holm T, Rutqvist LE,. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg*. 2005; 92: 225-29.
- 53- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993; 341: 457-60.
- 54- Miles WE. A method for performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* .1908; 1812-13.
- 55- James D.Cox, K.Kian Ang. *Radiation Oncology* 9 th edition Mosby: 574-77.
- 56- Fang WL, Chang SC, Lin JK. Metastatic potential in T1 and T2 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 1688-91.
- 57- By Thierry Andre', Philippe Colin, Christophe Louvet Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer: Results of a Randomized Trial *J Clin Oncol*. 2008: 21;2896-2903.
- 58- Saini A, Cunningham D, Norman AR, et al: Multicentre randomized trial of protracted venous infusion (PVI) 5 FU compared to 5 FU/folinic acid (FU/AF) as adjuvant therapy for colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*.2000; 928-32.
- 59- Minsky BD, Mies C, Recht A. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer*. 1988 Apr ; 61(7):1408-16.
- 60- James D.Cox,K.Kian Ang.*Radiation Oncology* 9 th ed.Mosby 2009: 577-83.

- 61- Leonard L.Gunderson,Joel E.Tepper, Clinical Radiation Oncology 2th ed.Elseiver 2007: 1330-33.
- 62- Carlos A.Perez,Luther W.Brady,Edward C.Halperin, Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5th ed. Lippincott :Williams &Wilkins; s.1366-85.
- 63- Christopher H. Crane, Nora A. Janjan M. Efective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.2001; 49:107–16.
- 64- Diana M. Taita, Alan E. Nahumb, Lesley C. Meyerc Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment Radiotherapy and Oncology.1997; 42 : 121–36.
- 65- D.C. Felmeden, A.D. Blann, G.Y.H. Lip Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease European Heart Journal 2003;24, 586–603.
- 66- Judah Folkman. Tumor Angiogenesis Factor1 Cancer research.1994; 34:2109-13.
- 67- Ugo Cavallaro and Gerhard Christofori Molecular mechanisms of tumor angiogenesis and tumor progression. Journal of Neuro-Oncology .2000; 50:63–70.
- 68- A.F.Karamysheva. Mechanisms of Anjiogenesis ISSN 0006-2979.biochemistry. 2008; 73:7.
- 69- Nie D, Tang K, Diglio C, Kennth VH. Eicosanoid regulation of angiogenesis: role of endothelial arachidonate 12-lipoxygenase. Blood. 2000; 95: 2304-11.
- 70- Mangi MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. Br J Haematol. 2000; 111: 43-51.
- 71- Bruyn PP, Breen PC, Thomas TB, et al. The microcirculation of the bone marrow. Anat Rec. 1970; 168: 55-68.

- 72- Folkman, J. and M. Klagsbrun. Angiogenic factors. *Science*. (Wash. DC); 235:442-47.
- 73- K. A. Rmali, M. C. A. Puntis and W. G. Jiang. Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer *Colorectal Disease*.2007; 9;3–14.
- 74- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992; 267:10931–4.
- 75- Klagsbrun M. Regulators of angiogenesis: stimulators, inhibitors, and extracellular matrix. *J Cell Biochem*. 1991; 47: 199–200.
- 76- Folkman J. What is the evidence that tumours are angiogenesis and metastasis. *J Natl cancer Inst*. 1991; 82: 4–6.
- 77- Nicoisa RF, Tchao R, Leighton J. Interactions between newly formed endothelial channelsn and carcinoma cells in plasma clot culture. *Clin Exp Metastasis* .1986; 4:91-104.
- 78- Liotta LA, Saidel MG, Kleinerman J. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res*. 1976; 36:889-4.
- 79- N. Voorzanger-Rousselot a, P. Garnero Biochemical markers in oncology.Part I: Molecular basis. Part II: Clinical uses *Cancer Treatment Reviews*. 2007; 33: 230– 83.
- 80- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983; 219:983–5.
- 81- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:401-10.
- 82- Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF):Reseptörleri ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29 (2):7-12.
- 83- Xie K, Wei D, Shi Q. Constitutive and inducible expression and regulation of vascular endothelial growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004; 15:297-324.

- 84- Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2004; 87:95-104.
- 85- Pradeep C.R., Sunila E.S. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and VEGF Receptors in Tumo Angiogenesis and malignancies. *Integrative Cancer Therapies* 2005; 4:315-21.
- 86- Laka KP, Chakraborty C. Role of Nitric oxide in carcinogenesis and tumor progression. *Lancet Oncol.* 2001; 2:149-5.
- 87- Ajithkumar Puthillath, Anush Pate. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab, onco targets and therapy. 2009; 2: 1-15.
- 88- Ling Wang, Huiyan Zeng, Ping Wang Neuropilin-1-mediated Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor-dependent Endothelial Cell Migration. *The Journal of Biol.Chem.* 2008; 278; 49.
- 89- Schlessinger J, Lax I, Lemmon M. Regulation of growth factor activation by proteoglycans: What is the role of the low affinity receptors? *Cell.* 1995; 83:357-62.
- 90- Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: Significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer.* 1998; 77:956-4.
- 91- Wheeler-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS Lett.* 1997; 420:28-32
- 92- Antony M., Carmen M., Homer S. An Integrative Model For Vascular Endothelial Growth Factor A as A Tumor Biomarker. *The Royal society of Chemistry* 2010; 2;397-407.

- 93- Cavallaro U., Christofori G. Molecular Mechanisms of Tumor Angiogenesis and Tumor Progression. *Journal of Neuro-Oncology* 2000; 50; 63-70.
- 94- Pamela J. Paley, M.D. Katherine A. Staskus, Ph.D. Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Early Stage Ovarian Carcinoma. *Cancer*.1997; 98–106.
- 95- SE Duff , C Li, M Jeziorska. Vascular endothelial growth factors C and D and lymphangiogenesis in gastrointestinal tract malignancy. *British Journal of Cancer*. 2003; 89:426 – 30.
- 96- Muehling M.,Toelkes A.,Schelzig H. Tyrosine Kinase Expression in Pulmonary Metastases and Paired Primary Tumors. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2010: 10;228-31.
- 97- MM Davies, SK Jonas, S Kaur. Plasma vascular endothelial but not fibroblast growth factor levels correlate with colorectal liver metastasis vascularity and volume. *British Journal of Cancer*. 2000; 82:1004–1008.
- 98- Kyriakos Zafirellis, George Agrogiannis. Prognostic Significance of VEGF Expression Evaluated by Quantitative Immunohistochemical Analysis in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Research*. 2008; 147: 99–107.
- 99- LeeM. Ellisand DanielJ. Hicklin. Pathways Mediating Resistance toVascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy .*Clin Cancer Res* .2008; 14:6371-75.
- 100- Li-Song Teng, Ke-Tao Jin, Kui-Feng He, Advances in Combination of antiangiogenic Agents Targeting VEGF-binding and Conventional Chemotherapy and Radiation for Cancer Treatment. *J Chin Med Assoc.*:june 2010; 73-6.
- 101- Chen D., Nirodi C. The Epidermal Growth Factor Receptor: a Role in Repair of Radiation-Induced DNA Damage. *Clin Cancer Res*. 2007: 13(22);6555-60.
- 102- Lo H.,Hsu C., Ali Seyed M. Nuclear Interaction of EGFR and STAT3 in the Activation of iNOS/NO Pathway. *Cancer Cell* 2005: 7;575-89.

- 103- Kono S.,Marshall M.,Ware K. The Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling Pathway as A Mediator of Intrinsic Resistance To EGFR-Specific Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs Resistance Updates* 2009; 12;95-102.
- 104- Shengjin Li.,Kim J.,Kim J.M. Epidermal Growth Factor Receptor as a Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal –Cancer Patients Treated with Preoperative Chemoradiation. *Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 65;705-12.
- 105- Y-N Wang,H Yamaguchi,J-M Hsu et al. Nuclear trafficking of the epidermal growth factor reseptor family membrane proteins. *Oncogene.* 2010; 15;29.
- 106- Nicholson r.,Gee M.,Harper M. EGFR and Cancer Prognosis. *European Journal of Cancer.* 2001: 37;9-15.
- 107- Junichiro H.,Yasuhiro I.,Yuji T. Mechanism of resistance to chemoradiation in p53 mutant human colon cancer. *Int. Journ.of Onc.*2008; 32:1305-1310.
- 108- Morris MM, Schmidt-Ullrich RK, DiNardo L. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002; 52:918–928.
- 109-Sufi Mary Thomas, Francesca M. Copelli M. Epidermal Growth Factor Receptor-stimulated Activation of Squamous Cell Carcinoma Phospholipase C - 1 Promotes Invasion of Head and Neck. *Cancer Res.* 2003; 63:5629-31.
- 110- G Piazza, P Paterini,C Ceccarelli et.al. Molecular determination of epidermal growth factor receptor in normal and neoplastic colorectal mucosa.*British journal of cancer* .2006; 95:1525-28.
- 111- Christine L.H.,Snozek, Dennis J. Pharmacogenetics of solid tumors;directed therapy in breast,lung and colorectal cancer. *journal of molecular diagnostics.* 2009; 11: 5.

- 112- Nguyen H.,Kobayashi S.,Costa D. Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancers Dependent on the Epidermal Factor Receptor Pathway. *Clin Lung Cancer*. 2009 July; 10(4);281-89.
- 113- Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends in Cell Biology*.2006; 16: 79–87.
- 114- Brown LF, Papadopoulos-Sergiou A, Berse B. Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. *Am J Pathol*. 1994; 145:610–23.
- 115- Valcz G.,Sipos F.,Krenacs T. Elevated Osteopontin Expression and Proliferative /Apoptotic Ratio in the Colorectal Adenoma-Dysplasia-Carcinoma. *Pathol.Oncol. Res*. 2010: 3;253-60.
- 116- Valentina Donati,Laura Boldrini ,Matteo Dell Omodarme. Osteopontin expression and prognostic significance in non small cell lung cancer.*Clin Cancer Res*. 2005; 11:18.
- 117- Vivien H.C Bramwell,Alan B.Tuck, Sylvia M.Wilson Expression of osteopontin and HGF/Met in adult soft tissue tumors. *cancer biology &therapy* .2005; 12:1336-41.
- 118- Debucquoy A.,Goethals L.,Gebeos K. Molecular Responses of Rectal Cancer to Preoperative Chemoradiation. *Radiotherapy and Oncology* 2006: 80;172-77.
- 119- Philip S. Rudland, Angela Platt-Higgins, Mohamed El. Prognostic Significance of the Metastasis-associated Protein Osteopontin in Human Breast Cancer. *Cancer Research*. 2002; 62: 3417–27.
- 120- Neal S. Fedarko,Alka Jain, Abdullah Karadag. Elevated Serum Bone Sialoprotein and Osteopontin in Colon,Breast, Prostate, and Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2001; 7:4060–66.

- 121- Philip S. Rudland, Angela Platt-Higgins, Mohamed El. Osteopontin promotes integrin activation through outside-in and inside-out mechanisms: OPN-CD44V interaction enhances survival in gastrointestinal cancer cells. *Cancer Res.* 2007; 67:2089-97.
- 122- Jessup JM, McGinnis LS, Winchester DP, et al. Clinical highlights from the National Cancer Data Base. *Cancer J Clin.* 1996; 46:185-92.
- 123- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Globocan 2008.*
- 124- Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Volume 1. 9th ed. Mosby;2004: 776-855.
- 125- Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D. Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori.* 1995; 81:60-64.
- 126- By Fairouz Kabbinavar, Herbert I. Hurwitz, Louis Fehrenbacher Phase II Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2003; 21:60-65.
- 127- Chen Han-Shiang. Curative Resection of Colorectal Adenocarcinoma: Multivariate Analysis of 5-Year Follow-up. *World J. Surg.*1999; 23:1301–06.
- 128- Theodore Fotsis, Youming Zhang, Michael S. Pepper. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature.* 1994; 368:237-239.
- 129- Young Jin Park, Kyu Joo Park, Jae-Gahb Park. Prognostic Factors in 2230 Korean Colorectal Cancer Patients: Analysis of Consecutively Operated Cases. *World J. Surg.*1999; 23:721–26.
- 130- Nicole Hebert-Croteau. Meta-analysis of Hormone Replacement Therapy and Colon Cancer in Women. *Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7:653-659.

- 131- Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol.* 1988; 13(4):245-52.
- 132- Augestad KM, Lindsetmo RO, Stulberg J. International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams. *World J Surg.* 2010; 34:2689-700.
- 133- Ding PR, Wan DS, Pan ZZ, Zhou ZW. Prognostic analysis of 384 male patients with rectal cancer. *Chinese Journal of Cancer.* 2006 ;25:1158-61.
- 134- Bojan Krebs, Miran Kozelj, Rajko Kavalar. Prognostic value of additional pathological variables for longterm survival after curative resection of rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 28: 4565-68.
- 135- Carolyn C. Compton. Pathologic Prognostic Factors in the Recurrence of Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer.* 2002; 149-160.
- 136- Kari Hemminki, Irene Santi¹, Marianne Weires Hemminki et al. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer.* 2010; 10:688.
- 137- Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Edward C. Halperin. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5th ed. Lippincott; Williams & Wilkins: 1370-75.
- 138- Ianosi G, Mercuț D, Neagoe D. Histopathological factors as predictors for survival in colon and rectal cancers. *Rom J. Morphol Embryol.* 2008; 49(3):365-9.
- 139- Nipun B. Merchant, Jose G. Guillem, Phillip B. Paty. T3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 1999;3; s 642- 47.

- 140- Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum*. 1999 Feb; 42(2):167-73.
- 141- Dong-Bing Zhao, Yong-Kai Wu, Yong-Fu Shao. Prognostic factors for 5-year survival after local excision of rectal cancer .*World J Gastroenterol*. 2009; 15(10): 1242-45.
- 142- Carolyn C. Compton, L. Peter Fielding, Lawrence J. Burgart .Arch Prognostic Factors in Colorectal Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Pathol Lab Med*.2000; 124-126
- 143- KK Chan, B Dassanayake, R Deen. Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and longterm:Analysis of survival and prognostic markers. *World Journal of Surgical Oncology*. 2010; 8:82.
- 144- Steele RJ, Kelly P, Ellu B. Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1990; 77(12):1352-54.
- 145- Wollman R, Yahalom J, Maxy R. Effect of epidermal growth factor on the growth and radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1994; 30:91-98.
- 146- Yoon Dae Han, Young Ki Hong¹, Jung Gu Kang. Relation of the Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas Angiogenesis and Prognosis. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*.2010; 26(5) :339-346.
- 147- R.I. Nicholson, J.M.W. Gee, M.E. Harper. EGFR and cancer prognosis. *European Journal of Cancer* .2001; 37:9–15.
- 148- Ellis LM, Liu W. Vascular endothelial growth factor (VEGF)expression and alternate splicing in non-metastatic and metastatic human colon cancer cell lines. *Cancer Res*. 1995;36:88.

- 149- Yutaka Takahashi, Yasuhiko Kitadai, Corazan D. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor, KDR, Correlates with Vascularity, Metastasis, and Proliferation of Human Colon Cancer. *Cancer Research* 1995; 55:3964-68.
- 150- S Cascinu, F Graziano, V Catalano. An analysis of p53, BAX and vascular endothelial growth factor expression in node-positive rectal cancer. Relationships with tumour recurrence and event-free survival of patients treated with adjuvant chemoradiation. *British Journal of Cancer*. 2002; 86,:744 – 49.
- 151- G Des Guetz, B Uzzan, P Nicolas. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *British Journal of Cancer*. 2006; 94: 1823 -32.
- 152- Tamura M, Oda M, Tsunozuka Y. Vascular endothelial growth factor expression in metastatic pulmonary tumor from colorectal carcinoma: utility as a prognostic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128: 517–22.
- 153- Lee JC, Chow NH, Wang ST. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 36: 748– 53.
- 154- Van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JL. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/ platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 1063–72.
- 155- White JD, Hewett PW, Kosuge D. Vascular endothelial growth factor-D expression is an independent prognostic marker for survival in colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 2002; 62: 1669–75.
- 156- Ishigami SI, Arii S, Furutani M, Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 78:1379–84.

- 157- Akinori Iwasaki, Motohisa Kuwahara, Yasuteru Yoshinaga. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognostic indicators in NSCLC. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* .2004; 25:443–48.
- 158- Valentina Donati, Laura Boldrini, Matteo Dell'Omodarme, et al. Osteopontin Expression and Prognostic Significance in Non Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:6459-65.
- 159- Noriharu S, Toshimitsu U, Shigeyuki K. Vascular Endothelial Growth Factor and Osteopontin in Stage I Lung Adenocarcinoma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; 160.
- 160- Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:1345-61.
- 161- Jean-Francois Bosset, J.C. Horiot, H.P. Hamers. Postoperative pelvic radiotherapy with or without elective irradiation of para-aortic nodes and liver in rectal cancer patients. A controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group Radiotherapy and Oncology Int.J.On. 2001; 61: 7–13.
- 162- Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42:403-18.

