

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
SERUM VEGF VE basicFGF DÜZEYLERİNİN HASTALARIN
TEDAVİYE YANIT VE PROGRESYONSUZ
SAĞKALIMLARINI BELİRLEMEDEKİ DEĞERİ

Dr. Müge KESKİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
SERUM VEGF VE basicFGF DÜZEYLERİNİN HASTALARIN
TEDAVİYE YANIT VE PROGRESYONSUZ
SAĞKALIMLARINI BELİRLEMEDEKİ DEĞERİ

Dr. Müge KESKİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zeki ÜSTÜNER

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Müge KESKİN'e ait "Metastatik kolorektal kanserli hastalarda serum VEGF ve basicFGF düzeylerinin hastaların tedaviye yanıt ve progresyonsuz sağkalımlarını belirlemedeki değeri" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20.01.2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Zeki ÜSTÜNER İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Prof. Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarımnda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Zeki Üstüner'e; istatistiksel analizlerdeki sabırlı yardımları için İstatistik Bilim Dalı Yrd. Doç. Dr. H. Eray Çelik'e, Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Canan Demirüstü'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Keskin, M. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda serum VEGF ve basicFGF düzeylerinin hastaların tedaviye yanıt ve progresyonsuz sağkalımlarını belirlemedeki değeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. VEGF ve basicFGF gibi anjiogenik faktörlerin anahtar rol oynadığı anjiogenezis, CRC'de progresyon ve metastatik yayılım ile ilişkili olarak hastaların sağkalımında önemli bir faktördür. Çalışmamızda FOLFİRİ-bevacizumab kombine tedavisi alan metastatik kolorektal kanserli (mCRC) hastalarda serum VEGF ve bFGF tedavi başlangıcı ve tedavi sırasındaki serum düzeylerinin tedaviye yanıt ve progresyon değerlendirilmesinde belirleyici olup olmadığını araştırdık. Bölümümüzde tedavi olan 33 mCRC'li hastada serum VEGF ve bFGF düzeyleri tedaviye başlangıçta (0.) ve hastaların FOLFİRİ-bevacizumab tedavileri sırasında 4., 8., 12. kür öncesi progrese oluncaya kadar izlendi. Serum VEGF ve bFGF düzeyleri ELİSA yöntemi ile tayin edildi. Çalışmamızda hastalardaki tedavi öncesi serum VEGF ve bFGF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Tedavi öncesi serum bFGF yüksek olanlarda anlamlı PSK kısa ($p:0.026$), LDH'ı yüksek olanlarda ise GSK daha kısa ($p:0.039$) olarak bulundu. Tedavi sırasındaki bFGF düzeyleri tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu bulundu. Rektum kanserli hastalarda tedavi öncesi serum VEGF düzeyi normal düzeyde (<147.79) olan hastaların GSK'ı anlamlı uzundu (27.93 aya karşın 23.27 ay, $P:0.026$). Çok değişkenli analizde PSK için VEGF, KT'ye yanıt, tümör lokalizasyonu ve GSK için ise VEGF, KT'ye yanıt, hastanın opere olup olmamasının prognozu göstermede önemli faktörler olduğunu saptadık. Serum VEGF düzeyinin mCRC'de PSK ve GSK'ı belirleyen faktörlerden biri olduğu saptandı. Tedavi öncesi serum VEGF düzeyi yüksek olan mCRC'li hastalarda bevacizumab tedavisi ile istatistiksel olarak anlamsız da olsa daha uzun PSK elde edildiği gözlemlendi. Tedavi öncesi yüksek serum VEGF düzeyi bevacizumab tedavisi verilecek mCRC'li hastalardaki tedaviye cevabı belirlemede önemli olabilir, bu bulgunun daha kapsamlı, prospektif çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Anjiogenezis, Metastatik Kolorektal Kanser, VEGF, bFGF, bevacizumab, LDH

ABSTRACT

Keskin, M. Importance of serum VEGF and basicFGF levels in determining response to treatment and progression free survival in patients with metastatic colorectal cancer. Eskisehir Osmangazi University Internal Medicine Department Speciality Thesis, Eskisehir, 2010. VEGF and basicFGF (bFGF) as angiogenic factors have key roles in angiogenesis. The process is an important component in patient survival with respect to progression and metastatic spread in colorectal cancer. In this study, we measured the VEGF and bFGF levels of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFIRI-bevacizumab, at the beginning and while taking the treatment. Thus, we aimed to determine whether factor levels decisive or not in evaluating the response to treatment and progression. Levels of VEGF and bFGF were monitored from the beginning (0th day) and while taking FOLFIRI-bevacizumab treatment before 4th, 8th and 12th regimens till progressed, in 33 mCRC patients treated in our department. Serum levels of VEGF and bFGF were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In our study, serum VEGF and bFGF levels in patients before treatment were significantly higher than the healthy controls ($p < 0.001$). We found that patients before treatment with high bFGF levels have significantly short PFS ($p: 0.026$). Besides, patients have significantly shorter overall survival with high LDH levels before treatment ($p: 0.039$). It was found that bFGF levels during the treatment are associated with the response to treatment. In rectal cancer patients with normal pre-treatment VEGF levels ($< 147.79 \text{ pg/ml}$) had significantly longer overall survival (27.93 vs 23.27 months, $p: 0.026$). In a multivariate analysis, we determined that while estimating PFS; VEGF, response to treatment, tumor localization were important factors and in addition to that while estimating overall survival VEGF, response to treatment and whether the patients were operated, were found to be as important factors. Serum VEGF is one of the factors that determine PFS and overall survival in mCRC. We observed that PFS tends to be longer with bevacizumab treatment in mCRC patients with high pre-treatment VEGF levels, it was not statistically significant. High serum VEGF levels before treatment can be an important issue in response to treatment while planning bevacizumab treatment in mCRC patients. This should be supported with more comprehensive and prospective studies.

Key Words: Angiogenesis, metastatic colorectal cancer, VEGF, bFGF, bevacizumab, LDH

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Kolorektal Kanser	4
2.2.Anjiogenezis	6
2.3.Tümör Anjiogenezisi	7
2.4. Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü (VEGF)	10
2.5. Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF)	17
2.6.Bevacizumab ve Antianjiogenik Tedavi	18
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. Uygulanan Tedavi	24
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	25
3.3. VEGF Ölçümü	25
3.4. bFGF Ölçümü	26
3.5. Cevap Değerlendirmesi	26
3.6. Sağkalım Değerlendirmesi	27
3.7. İstatiksel Değerlendirmeler	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	:Akciğer
ANG	:Anjiopoetin
ASA	:Asetil Salisilik Asit
ASCO	:The American Society of Clinical Oncology
ATE	:Arteriyel Tromboemboli
bFGF	:Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
BV	:Bevacizumab
CA 19-9	:Karbhidrat Antijen 19-9
CEA	:Karsinoembriyonik Antijen
CPT	:İrinotekan
CT	:Bilgisayarlı Tomografi
CV	:Setuksimab
DM	:Diabetes Mellitus
ECM	:Ekstrasellüler Matriks
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group
FAP	:Familial Adenomatöz Polipozis
GF	:Growth Faktör
Gİ	:Gastrointestinal
GSK	:Genel Sağlıkım
HCC	:Hepatosellüler Kanser
HIF	:Hipoksi İnducible Factor
HNPCC	:Hereditör Nonpolipozis Koli
IGF	:İnsülin Like Growth Factor
IL	:İnterlökin
kDa	:KiloDalton
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KC	:Karaciğer
KT	:Kemoterapi
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
LN	:Lenf Nodu
LV	:Leucoverin

mCRC	:Metastatik Kolorektal Kanser
MMP	:Matriks Metalloproteinaz
MVD	:Mikrodamar dansite
NO	:Nitrikoksit
NRP	:Neuropilin
NSAID	:Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
PDGF	:Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PET	:Pozitron Emission Tomografi
PG	:Prostoglandin
PIGF	:Plasental Büyüme Faktörü
PPARG	:Peroxisome proliferator activated receptor -gamma
PSK	:Progresyonsuz Sağkalım
RCC	:Renal Hücreli Kanser
RT	:Radyoterapi
RTKI	:Reseptör Tirozin Kinaz İnhibitörü
SEER	:Surveillance Epidemiology and End Results
SK	:Sağkalım
TNF	:Tümör Nekroz Faktörü
TGF	:Transforming Büyüme Faktörü
VEGF	:Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER

		Sayfa
4.1.	Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri	31
4.2.	Tüm hastaların genel sağkalım eğrileri	32
4.3.	Hastaların cinsiyetine göre PSK eğrileri	35
4.4.	Hastaların cinsiyetine göre GSK eğrileri	35
4.5.	Hastaların kemoterapi altındaki durumlarına göre PSK eğrileri	36
4.6.	Hastaların kemoterapi altındaki durumlarına göre GSK eğrileri	36
4.7.	VEGF'ye göre PSK eğrileri	37
4.8.	VEGF'ye göre GSK eğrileri	37
4.9.	bFGF'ye göre PSK eğrileri	38
4.10.	bFGF'ye göre GSK eğrileri	38
4.11.	LDH'ya göre PSK ve GSK eğrileri	39
4.12.	LDH'ya göre PSK ve GSK eğrileri	39

TABLÖLAR

	Sayfa	
4.1.	Hastaların genel özellikleri	28
4.2.	Hasta ve kontrol gruplarının VEGF ve bFGF değerleri	29
4.3.	Kemoterapi altındaki duruma göre LDH değerleri ve karşılaştırmaları	30
4.4.	Kemoterapi altındaki duruma göre CEA değerleri ve karşılaştırmaları	30
4.5.	Kemoterapi altındaki duruma göre CA19-9 değerleri ve karşılaştırmaları	30
4.6.	Tüm hastaların genel ve progresyonsuz sağkalımları	31
4.7.	Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım sonuçları	33
4.8.	Tek değişkenli analizde genel sağkalım sonuçları	34
4.9.	Kemoterapi altındaki duruma göre VEGF değerleri ve karşılaştırmaları	40
4.10.	Kemoterapi altındaki duruma göre bFGF değerleri ve karşılaştırmaları	41
4.11.	Kolon ve Rektum Kanseri tanıli hastalarda tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım sonuçları	41
4.12.	Kolon ve Rektum Kanseri tanıli hastalarda tek değişkenli analizde genel sağkalım sonuçları	42
4.13.	Hastaların progresyonsuz sağkalımını etkileyen faktörleri araştıran çok değişkenli analiz sonuçları (Cox Regresyon)	43
4.14.	Hastaların genel sağkalımını etkileyen faktörleri araştıran çok değişkenli analiz sonuçları (Cox Regresyon)	43

1. GİRİŞ

Kanser dünyada başlıca halk sağlığı problemlerinden biridir. Kanser tüm yaş gruplarında, kadın ve erkeklerde ölüm nedenleri arasında ilk 5 sırada yer almaktadır. Kanser kadınlarda 40-79 yaş arası, erkeklerde 60-79 yaş arası ölüm nedenleri arasında United States (US)'de ilk sırayı oluşturmaktadır (1). Kolorektal kanser (CRC), 2000 yılında 945.000 yeni vaka görülmüş ve kanserden ölüm nedenleri arasında 492.000 CRC'li hasta ölümü ile dünyada 2. en sık kanserden ölüm sebebi olmuştur (2, 3).

CRC 50 yaş ve üzeri kişilerde görülmektedir (4). Son 30 yıldır insidansı nispeten değişmemiş, ancak CRC ölüm hızında özellikle kadınlarda olmak üzere azalmıştır. CRC optimal tedavisi tümörün total rezeksiyonudur. Rektal kanserler için lokal tedavi tümör eksizyonu ile birlikte total mezorektal eksizyon yapılması ve evresine bağımlı olarak radyoterapi verilmesidir. CRC'de sistemik tedavi bazı seçilmiş, Evre II olgular ve diğer tüm KT uygun Evre III ve IV olgular için verilmektedir (5, 6).

Metastatik CRC tedavisinde önceleri 40 yıl 5FU tek anlamlı aktif ajan olarak verildi ve cevap oranının % 10'dan % 20'lere çıkmasına neden oldu. Daha sonra 5FU tedavisi levamizol ile daha sonra leucovorin ile kombine edildi, bu kombinasyonların tek başına 5FU'dan daha iyi olduğu bulundu. Tedaviye son 10 yılda 3 sitotoksik ilaç oxaliplatin, irinotekan, capecitabine ve 3 biyolojik ajan bevacizumab, cetuksimab, panitumumab eklendi (7). Bu tedavilerin eklenmesi ile ortalama sağkalım 2 yıla çıktı (8).

Kanser tedavisinde VEGF oldukça etkili ve spesifik bir hedeftir, hem normal hem de patolojik angiogeneziste regülatördür, bazı tümör tiplerinde ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (2). VEGF; birçok insan tümöründe saptanan en güçlü angiogenezis faktörüdür. VEGF'nin tümör progresyonu ve metastazı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). VEGF ekspresyonu insan kolonik anjiyodisplazide de artar, CRC patogenezinde önemli rolü olabilir (10).

Vasküler endotelial hücreleri hedefleyen ve tümör angiogenezisini baskılayan bazı angiogenezis inhibitörleri geliştirilmiştir. Kanser hücrelerinin kendisinden ziyade

tümör büyümesini destekleyen hücrelerin hedeflenmesi; umut verici sonuçlara sahip, nispeten yeni bir kanser tedavisi yaklaşımıdır (11, 12).

Neovaskülarizasyonu inhibe etmek için kullanılan stratejiler: neovaskülarizasyonu inhibe etmek ve/veya mevcut tümör damarlarını tahrip etmek için direkt endotelial hücreleri hedeflemek, indirekt olarak kanser veya stromal hücrelerden salınan proangiogenik büyüme faktörlerinin inhibe edilmesini içerir. Faz III çalışmalarda monoterapi olarak antiVEGF ilaçların kullanılmasının sağkalım (SK) üzerine faydası gösterilmiştir. VEGF'e karşı olan bevacizumab'ın mevcut sitotoksik rejimlere eklenmesi daha önce tedavi almış kolorektal kanser ve akciğer kanseri hastalarında genel sağkalımı (GSK)'ı arttırırken aynı şekilde daha önce tedavi almamış meme kanseri hastalarında progresyonsuz sağkalımı (PSK) arttırmıştır (13).

Bevacizumab; angiogenesis regülatörü, glikoprotein yapısında VEGF'e bağlanarak angiogenesisi bloke eden spesifik monoklonal antikordur. Diğer bir etkisi tümör vaskülaritesini normalize ederek ve interstisyel basıncı azaltarak kemoterapinin dağılımını arttırmaktır (14). Hurwitz ve ark.'ı, bevacizumab'ın, irinotekan ile kombinasyonuna eklenmesinin metastatik CRC'de , ortalama sağkalımı 15.6 aydan 20.3 aya çıkarttığını gösterdi (7, 15).

VEGF ve bFGF'ün dolaşımdaki düzeyi ELISA yöntemi ile saptanabilir. Bu düzeyin ölçümü, tümör vaskülaritesi ve antianjiogenik tedaviye cevap hakkında bilgi verebileceği bildirilmiştir (16).

CRC ve diğer malignitelerde, VEGF ekspresyonunun artışı, mikrovasküler dansite (MVD) artışı; metastaz, rekürrens ve kötü prognozla korele bulunmuştur (2, 17).

İmmunohistokimyasal çalışmalarda VEGF düzeyi, karaciğer(KC) ve lenf nodu(LN) metastazı olan CRC'li hasta grubunda, metastazı olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (10, 18). İnsan kolon veya rektal karsinomaların KC metastazlarında, yoğun VEGF mRNA ekspresyonu saptanmıştır (19).

VEGF birçok insan tümörü tarafından aşırı miktarda eksprese ve sekrete edilen glikolize dimerik bir polipeptiddir ve endotelial hücreler üzerine önemli etkiler sergiler. Mikrodamarların dolaşımdaki makromoleküllere geçirgenliğini artırır ve tümör kan hücrelerinde hiperpermeabilite yapar. VEGF, endotelial hücre

proliferasyonunu güçlü şekilde destekler. VEGF'nin endotelial gen ekspresyonunu değiştirdiği ve interstisyel kollajenazlarda dahil bazı proteinazları artırdığı bildirilmiştir. Çeşitli kanser tiplerine sahip hastalarda ELISA ile serumda VEGF düzeyi ölçülmüş ve VEGF düzeyinin sağlıklı kişilerin serum düzeylerine göre arttığı gösterilmiştir (9).

Biz bu çalışmada metastatik CRC'li hastalarda bevacizumab'la kombine FOLFIRI tedavisinin öncesi ve tedavi sırasında serum VEGF ve bFGF düzeylerini ölçerek, başlangıç ve izlem serum düzeylerinin tedaviye yanıtı ve hastaların progresyonsuz sağkalımlarını önceden belirlemede yararı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser

Kolorektal karsinom; koruyucu, tanısai ve terapötik yaklaşımlardaki ilerlemelere rağmen tüm dünyada kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Küratif cerrahi geçirmesine rağmen hastaların yaklaşık % 50'si relaps göstermekte ve metastatik hastalıktan ölmektedir (19).

Kolon ve rektum kanserinin insidansı ve mortalite hızı azalmaktadır. Diagnostik ve terapötik kolonoskopide ilerlemeler, CRC'in adjuvan primer tedavisi, lokal ve uzak tümör rekürrenslerinin başarılı küratif rezeksiyon ile tedavisi, mortalitedeki azalmanın devamında rol oynamaktadır (20).

ABD'de 2007 yılında yaklaşık olarak 112.000 yeni kolon kanseri vakası görülmüş, 52.000 vaka kolorektal kanserden kaybedilmiştir (21).

Her yıl yaklaşık 800.000 yeni CRC vakasının oluştuğu düşünülmektedir ve bu değer de tüm insan kanserlerin yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır ve CRC'ye bağlı mortalitenin yılda yaklaşık 450.000 olduğu düşünülmektedir (6).

Her 7 saniyede bir, 1 kişi 50 yaşına girmektedir, her 3,5 dakikada bir, bir kişiye CRC tanısı konmaktadır, her 9 dakikada bir, bir kişi CRC nedeniyle ölmektedir ve her 5 saniyede bir CRC için tarama yapılması gereken biri değerlendirilmemektedir. SEER programı; US'de tüm kanserlerin insidansını takip etmektedir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde CRC insidansı; 40 yaş civarında artmaya başlamaktadır. CRC'li hastaların % 92'si, 50 yaş ve üzerinde tanı almaktadır (22). SEER programı 1998-2000 verilerine göre kolon kanseri insidansı erkeklerde 100.000'de 43.4, kadınlarda 100.000'de 34.5, rektum kanseri erkeklerde 100.000'de 18.5, kadınlarda 100.000'de 11.7 olarak analiz edilmiştir. CRC gelişimi erkeklerde kadınlara göre daha fazladır (4).

Kolon kanserinin % 33'ünün etyolojisinde polip bulunmuştur. Ancak sporadik kolon poliplerinin % 90'ı hiperplastiktir ve bunların kanserleşme riski düşüktür. Kanserleşme yönünden önemli olanlar adenomatöz poliplerdir (21).

CRC vakalarının çoğu adenomdan gelişir. Adenom karsinom dönüşümü hücrelerin gelişim, diferansiasyon, apoptozisinden oluşan, moleküler değişim akümüülasyonundan kaynaklanır. Yaş sporadik CRC'de major risk faktörüdür. 40

yaşından önce tanı nadirdir. 40-50 yaş arasında insidansı artmaya başlar, yaşla ilişkili insidans oranı her dekad sonrası artar. En önemli etyolojik faktör genetik predispozisyonudur. Otozomal dominant (OD) geçişli çeşitli genetik hastalıklar identifiye edilmiştir ve bunlarda kolon kanseri gelişme riski yüksektir. Kolonda polip ve kanser formasyonunda APC tümör supresör geni gösterilmiştir. Sporadik CRC % 80, herediter formu % 20 oranında görülür. Herediter sendrom FAP, CRC'in % 1'inde, HNPCC, CRC'nin % 5-10'unda saptanır. Epidemiyolojik çalışmalarda, çeşitli eksojen ajanların, et ve sigaranın, CRC gelişme riskini arttırabileceği öne sürülmüştür. NSAID, sebze, hormon replasman tedavisi riski azaltabilir. Özellikle sature yağlardan yüksek enerji alımı kesin risk faktörü gibi görünmektedir. Diyetteki fiberin fazla tüketimi ve sebzeler özellikle fiziksel egzersizle birleştirildiğinde koruyucu görünmektedir (23). Epidemiyolojik çalışmalar, diyetteki yağ ve obezite arasında CRC açısından artmış riski gösterir. Lipid derivesi Peroxisome proliferator activeted receptor -gamma (PPARG) hem normal hem malign kolon dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilir, protein aktivasyonu ve diferansiasyonu indüklediği gösterilmiştir. Bu bilgi diyetdeki yağ ile CRC arasında, kolon kanserinde PPARG'nin potansiyel rolünü göstermektedir (24).

Moleküler epidemiyolojik çalışmalarda artmış IGF-1 ile CRC görülme sıklığı arasında pozitif anlamda bir ilişki rapor edilmiştir (25). Tümör xenograftında siklooksijenaz 2 ekspresyonu saptanmış ve siklooksijenaz 2 inhibitörleri ile adenom boyutunun küçüldüğü prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. Familial adenomatöz polipozis (FAP)'li hastaların celecoxib ile tedavisi polip sayısını % 28 azaltmıştır (26).

1990'ların başında familial adenomatöz polipoziste (FAP) mutasyona uğramış genin saptanmasından itibaren CRC moleküler yapısı diğer sık görülen kanserlere göre daha iyi anlaşılmıştır. Hastalığın tedavisinde adjuvan kemoterapi bazı gruplarda sağkalımı iyileştirmektedir (27).

Toplam sağkalım daha çok tanı anında hastalığın evresine bağlıdır ve 5 yıllık sağkalım oranı Evre I hastalığı olanlarda % 85-90'dan Evre IV hastalığı olanlarda % 5'e kadar değişmektedir. Adjuvan KT'nin Duke Evre C hastalarda hastaliksız ve toplam sağ kalımı arttırdığı ispatlanmış ve Duke B2 kanserlerde de daha fazla bir sağkalım olduğu öne sürülmüştür. Ancak metastatik veya lokal ilerlemiş hastalıkla

gelen CRC hastalarının % 50'den fazlasında potansiyel küratif cerrahi eksizyonlardan sonra lokal rekürrens veya uzak metastazlar gelişmektedir. Evre IV hastalarda şu andaki temel tedavi sistemik kemoterapidir. İrinotekan ve oksaliplatinin aktivitesini doğrulayan randomize çalışmalarla bu alanda son zamanlarda ilerlemeler kaydedilmiş olsa da medyan sağkalım hala daha 15-18 aydır. Bu nedenle daha etkili ve daha iyi tolere edilen tedavilere ihtiyaç vardır. Araştırmalarda gidilen yol mevcut bileşiklerin yeni kombinasyonlarını değerlendirmektir. CRC'de şu anda değerlendirilen kombinasyon rejimleri; capecitabine+oksaliplatin (XELOX), irinotekan+5FU+LV (FOLFIRI) ve oksaliplatin+5FU/LV (FOLFOX)'dir. Araştırmalarda izlenen diğer bir yolda normal dokuları korurken tümör büyümesi ve gelişimi için önemli yolları selektif olarak hedefleyebilen tedavilerin değerlendirilmesidir. Bu açıdan anjiogenezis; kanser tedavisinde önemli bir hedeftir, çünkü tümör büyümesi ve neovaskülarizasyon için şarttır (28).

2.2. Anjiogenezis

Anjiogenezis tanımı ilk olarak 1787'de John Hunter tarafından yapılmıştır. 1971'de Judah Folkman; tümör kitlesinin anjiogenezis olmadan sınırlı olacağı görüşüne dayandırılarak, tümör anjiogenezisinin antikanser tedavi için potansiyel bir hedef olabileceğini ilk öne süren kişidir (10).

Anjiogenezis üreme, gelişme ve tamir için şarttır (29). Anjiogenezis genelde büyüme sırasında olur ama erişkinlerde doku rejenerasyonunda ve kronik inflamatuvar durumlarda da görülür (11). Anjiogenezis embriyonik gelişim, kadın röproduksiyonu ve yara iyileşmesi sırasında oluşur (30).

Anjiogenezis; mevcut damarlardan yeni kan damarı oluşumuyla sonuçlanan çok basamaklı bir süreçle sıkı şekilde düzenlenmektedir. Hem tümör büyümesi hem de tümör metastazında ve ayrıca diyabetik retinopati, romatoid artrit (31, 10) ve psöriazis, endometriozis, iskemik kalp hastalığı, hepatit (32), yaşla ilişkili maküler dejenerasyon (33, 34) gibi hastalıklarda kontrolsüz anjiogenezisin önemli katkısı olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (10, 35, 36).

VEGF, bFGF, TGF- β , TNF, PDEGF, hepatosit büyüme faktörü, anjiogenin, IL8, plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin anjiogenezisin pozitif düzenleyicileri olduğu saptanmıştır (35). Akciğer (AC) ve karaciğer (KC)

metastazı olan CRC'li hastalarda plazma IL-8 düzeyi yüksek bulunmuştur (37). Bilinen 12 anjiogenik protein içerisinde tümörde en fazla bulunan VEGF ve bFGF olarak görünmektedir, bu iki faktörün anjiogenik aktivitesi sinerjistikdir (29, 38).

VEGF embriyonik gelişimde çok önemli rol oynamaktadır, hatta ekspresyonunda küçük bir değişim ölümcül olabilir (39).

VEGF bu büyüme faktörlerinden farklıdır, şöyle ki endotelial hücre spesifik bir mitojen olarak davranır ve anjiogeneziyle ilişkili çok sayıda durumda en sık saptanan büyüme faktörlerinden biridir. VEGF ve reseptörleri; tümör anjiogeneziinde önemli bir role sahiptir ve antianjiogenezi uygulamaları için mükemmel hedeflerdir. Anjiogenezi; endotelial hücre göçü ve proliferasyonunu, hücre kümelerinin sonuçta birbirleriyle birleşen tübuler yapılar şeklinde organizasyonu ve tübuler yapıların stabil damarlara maturasyonunu içeren çok basamaklı bir süreçtir (35).

2.3. Tümör Anjiogenezi

Tümör büyümesi; anjiogenezi, yani yeni damar oluşumunu içerir. Kanser hücreleri, tümörogeneziinde erkenden anjiogeneziye katkıda bulunur. Bu anjiogenik değişim; VEGF, bFGF, IL-8, PLGF, TGF- β , PD-EGF, pleotropin gibi proanjiogenik proteinlerin onkogen dürtülü tümör ekspresyonu ile karakterizedir. Tümörle ilişkili hipoksik durumlarda bazı anjiogenik faktörlerin upregülasyonunu sağlayan HIF-1 α 'yı aktive eder. Tümör yatağı içindeki ve kenarındaki fibroblastlar proanjiogenik faktörler üretmeye başlar ve tümörler ayrıca kemik iliğinden progenitör endotelial hücreleri kuvvetlendirir. Anjiogenik değişimde ayrıca trombospondin gibi anjiogenezi baskılayıcı proteinlerin baskılanması söz konusudur (11).

Tümöral anjiogenezi; neoplazmların büyümesi ve metastaz yapmaları için şarttır. Anjiogenezi birbiriyle bağlantılı ve birbirini takip eden bir seri olaydan ibarettir ve sonuçta tümör kitlesine neovasküler bir kan akımı sağlanır. İnfiltran immün hücreler, komşu normal dokular ve/veya tümör hücreleri tarafından salgılanan anjiogenik büyüme faktörleri; endotelial hücreler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Bu ligand-reseptör bağlanması; endotelial hücre proliferasyonuna, migrasyonuna, invazyona ve sonuçta kapiller tüp oluşumuna neden olur. Proanjiogenik süreç, homeostatik süreçler için gerekli antianjiogenik

moleküllerin aktivitesi tarafından dengelenir. Proanjiogenik moleküllerin aktivitesi, antianjiogenik moleküllerin aktivitesini geçerse yeni kan damarı oluşumu gözlenir (40).

Tümör anjiogenezisinin derecesi ve kan damar dansitesinin sürekli durumu proanjiogenik (PDGF, VEGF, bFGF, TGFalfa, TGFbeta, TNF, IL-8, anjiogenin, keratinosit GF) (35) ve antianjiogenik faktörler (protrombin, endostatin, anjiostatin) arasında dengeye bağlıdır (12). Hasta veya zedelenmiş hücrelerden salgılanan bu proanjiogenik GF'ler, endotel hücrelerini direkt etkiler, proliferasyonunu ve migratuar aktivitesini stimule eder. Antianjiogenik faktörler (trombospondin 1, anjiostatin, endostatin, tumstatin) damar gelişim aktivitesini suprese ederler. Normal fizyolojik süreçlerde bu karşıt aktivite denge halindedir. Bu denge proanjiogenik aktiviteye doğru kayarsa neoplastik gelişimde büyüme meydana gelir. Anjiogenezisin tümörde oluşumu oksijen yoksunluğu ile ilişkilidir. Preklinik çalışmalarda anjiogenezis tümörün 1 mm'den 2 mm çapa gelişiminde ve metastaz için gereklidir. Yeni kan damar gelişimi ve fonksiyonel vaskülarite olmadan, tümör gelişimi sınırlıdır, tümör hücre proliferasyonu apoptozise gider. Tümörün oksijene ihtiyacı vardır, bu isteği hipoksi inducible gen transkripsiyonu ile indüklenir, anjiogenik değişim VEGF, PDGF, bFGF tarafına kayar.

VEGF anjiogenezisin primer aktivatörüdür. VEGF endotelial hücrelerin oldukça spesifik ve güçlü mitojenidir. Tümör hücrelerinde ekspresyonu artar, malign hücrelerin de neovaskülarizasyonu indüklediği bilinmektedir. VEGF ekspresyonu için önemli uyarıcı, hipoksi, oksidatif ve mekanik stres, glukoz yoksunluğu ve onkogen mutasyonudur. VEGF oksijen dağılımına yardım etmek ve fibrinin ekstrasellüler alana geçişine izin vermek için kan damarlarında permeabilityyi artırır. GF proteinleri, yakındaki kapillerlerin gelişimi, bölünmesi ve PDGF gibi anjiogenezis ilişkili GF'in üretimi için endotelial hücreleri stimüle eder. Endotelial hücrelerin ve diğer anjiogenik faktörlerin VEGF ile stimülasyonu, endotel hücreleri ve tümör hücreleri tarafından proteolitik enzimlerin sekresyonu (plasmin, MMP) ile prekürsör kan damarlarının bazal membranının lokal yıkımı ile sonuçlanır, damar duvarında intersellüler bağlantılar güçsüzleşir. Bu süreç endotelial ve tümör hücrelerinin komşu dokulara invazyonuna ve GF stimülasyonuna doğru göç etmesine izin verir. Adezyon molekülleri veya integrinler yeni endotelial hücrelerin

migrasyonuna aracılık eder. Bu yeni oluşan kan damarları yapısal ve fonksiyonel olarak anormaldir, düzenli olan normal anjiogeneziste gelişen damarlara benzemez, bu nedenle hedef kanser hücrelerine kemoterapötik ajanın dağılımı bozuktur (24). Tümörle ilişkili anjiogenezisin biyolojisinin anlaşılması; antikanser stratejiler geliştirmede önemli olmuştur. VEGF ailesi; anjiogenezis ve kolon kanserinde bulunan tümör spesifik markırlar için merkezi öneme sahiptir. Tümörlerdeki anjiogenezis bazı endotelial markırlarla değerlendirilir: Faktör 8, VWF, PECAM 1 (CD 31), CD 34, cadherin 5, PIH 12, VEGF R2 ve Tie reseptörleri. Bu markırların hem normal hem de tümör dokularından endotelial hücrelerde eksprese edildiği ve dolayısıyla da tümörle ilişkili mikrodamarların belirlenmesinde spesifik olmadıkları gösterilmiştir. Son zamanlarda bazı solid tümörlerde tümörle ilişkili anjiogenezis prognostik açıdan ilgi çekmeye başlamıştır.

Kolon kanserinde bazı büyüme faktörlerinin anjiogenezisi düzenlediği saptanmıştır ve bunlardan en önemlisi de VEGF'dir. Konakta implantasyon sonrasında tümör hücrelerinin indüklediği anjiogenezis; tümör kitlesi kabaca 100-300 hücre içerdiğinde, yani oldukça erken evrede başlar (10).

Solid tümörler çok kompartmanlı yapılardır ve 3 ana komponentten oluşur; kanser ve stromal hücreler, ekstrasellüler matriks (ECM) ve damarlar. Her bir komponentin hacmi; tümörün kökenine ve boyutuna göre ve primer tümörün geliştiği organa göre değişir. Tümör; oksijen ve diğer besinleri alarak büyür ve metastaz yapmak için damar sistemi gerektirir. Tümör büyümesi ve metastazı için yeni damar oluşumu şarttır. Fetal ve erken postnatal gelişimde ve erişkinlerde yara tamiri sırasında görülen düzenli ve oldukça kontrollü bir işleyiş olan normal anjiogenezisin aksine tümör damarlanmasının gelişimi oldukça düzensiz ve karmaşıktır. Tümör kan damarları fonksiyonel açıdan anormaldir, çapları değişkendir, oldukça dallı ve bükülmüştür ve genelde genişlemiştir. Tümör damarlarının duvarları; interendotelial bileşikleri genişleten birçok açıklığa ve defektif bir bazal membrana sahiptir. Tümör damarlarındaki yapısal ve fonksiyonel anormallikler; tümörde değişken kan akımına yol açar, bu da tümörlerde hipoksik ve asidik bölgeler oluşturur (41).

Anjiogenezis; oksijen, besin, büyüme faktörü ve hormon ve proteolitik enzimlerin temini için, koagülasyon ve fibrinolitik sistemi kontrol eden hemostatik faktörler üzerine etki ve tümör hücrelerin distal bölgelere yayılması için önemlidir

(34). Solid dokuların intratümör kan damarı desteği olmadan 2-3 mm³ hacimden fazla büyümesi beklenmediğinden, büyümesi için, yeterli besin ve oksijeni sağlayabilmek için, tümör içinde yeni kan damarı olması gerekmektedir. Bunun için de tümörler damarlanmayı indükleyen bir faktör sekrete ederler. Bu nedenle neoanjiogenezisin bloke edilmesi; tümör büyümesi ve kanser progresyonunu önler (10, 12).

VEGF'nin hedeflenmesi bu moleküle karşı yönde tüm aktivatörlerle indüklenen anjiogenezisi önler ve ayrıca büyük bir tümör kitlesinin ölümüne yol açabilecek aynı yöndeki bazı yolakları da etkiler. Sitotoksik tedavinin nonspesifik toksisitelerinden kaçınmanın yanı sıra endotelial hücrelerin hedeflenmesi ilacın tümöre penetrasyon ihtiyacını ortadan kaldırır ve tedaviye direnç kazanma riskini en aza indirir (28).

Antianjiogenik ilaç aktivitesinin markırı olarak dolaşımdaki VEGF ve soluble bir VEGF R2 reseptörü araştırılmıştır. Antikorlar ve küçük moleküllü RTKI'lar da dahil VEGF R2'yi hedefleyen ilaçların ideal biyolojik dozunu belirlemek için bu moleküllerin kandaki ölçümleri kullanılmıştır. Bu ilaçların dolaşımdaki VEGF veya soluble VEGF R2 düzeylerinde doza bağımlı değişikliklere yol açabilir ve farelerde bu düzeyler antitümör aktivite ile korelidir. VEGF tuzağı olarak adlandırılan soluble VEGF antagonisti ile kompleks halinde dolaşımdaki VEGF'nin değerlendirilmesi de anjiogenezisin blokajını tahmin etmede umut verici görünmektedir (42).

Anjiogenezis inhibitörleri fonksiyonlarına göre; GF inhibitörleri, endotelial hücre sinyal transdüksiyon inhibitörleri, endotelial hücre proliferasyon inhibitörleri, MMP inhibitörleri, endotelial kemik iliği prekürsör hücre inhibitörleri şeklinde çeşitli kategorilere ayrılır. Çoğu antianjiogenik ilaç sitostatiktir, kronik kullanımı gerekebilir (43).

2.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, 1983'te Senger ve ark.'ı tarafından, 34-42kDa protein (32), vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak tanımlandı (44), ancak ilk olarak 1989 yılında Ferrara ve ark.'ı ile Connolly ve ark.'ı tarafından hipofiz hücrelerinden bir endotelial hücre mitojeni olarak VEGF izole edildi (45). İlk olarak 1992'de Kim ve arkadaşları hayvan modelinde xenograftında VEGF monoklonal antikorun tümör

gelişimini yavaşlattığını gösterdi. Bu gözlem sonucu Genentec firmasında kanser tedavisinde anti VEGF monoklonal antikor gelişimi programı başlatıldı. Bu program 10 yılda tamamlandı ve bevacizumab gelişimine neden oldu (46).

VEGF endotelial hücreler için, *invivo* ve *invitro*, sağkalım faktörüdür (34, 47). VEGF ailesi, anjiogenik (parakrin) ve hücre sağkalım (otokrin) (48) özellikleri nedeniyle özellikle önemlidir. Neoplastik hücreler VEGF sekrete eder, yeni damar oluşumu ile oksijen ve besin maddeleri sağlar ve aynı zamanda metastazi kolaylaştırır. VEGF sağkalım faktörüdür, tümör hücrelerini hipoksi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) gibi stres durumlarından korur (49). VEGF A'nın birinci ve en önemli aktivitesi mikrovasküler permeabiliteyi arttırmaktır. Bunun sonucu fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerini içeren plazma proteinlerinin sızmasıdır. Pıhtılaşma sistemi hızlıca aktive olur, anamni doku faktör yolunun aktivasyonu ve sonucunda tümör stromasında extrasellüler matrikste fibrinin depolanmasıdır, bu durum endotelial hücre migrasyonuna yardım eder. Ligandlarının bağlanması sonucu VEGF R2 aktive olarak, vasküler permeabilitenin, migrasyon ve proliferasyonun artışı meydana gelir. VEGF A'nın anjiogenezi indüksiyonunda birçok mekanizma vardır. Tümör stromal hücrelerin VEGF sekresyonunu indükleyebilmesi diğer yoldur. Sadece kanser hücreleri değil, tümörü infiltre eden inflamatuvar hücreler (makrofaj, monosit) ve ekstrasellüler matriks (ECM) de anjiogenik faktörlerin kaynağı olabilir (50, 51).

Vaskülaritenin normalizasyonu görüşü 1970'lerde ortaya atılmıştır (46). Tümör damarlanmasında karakteristik düzensizlik nedeni ile interstisyel sıvı basıncı artmıştır, bu kan akımı için bariyer teşkil eder (52). VEGF 'nin bloke edilmesi tümör vaskülaritesini normalize eder, bu da tümör oksijenasyonunu ve ilaç penetrasyonunu artırır (53, 54).

Anjiogenezis; tümör büyümesi için önemlidir. VEGF ve bFGF'yi içeren çeşitli anjiogenik peptid ve proteinlerce kontrol edilir. VEGF; tümör hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir ve tümörlerin içindeki endotelial hücrelerin proliferasyonu üzerine direkt bir etkiye sahiptir. Tümör VEGF ekspresyonu artışı; kolorektal karsinom, meme karsinomu, gastrik karsinom, over ve squamöz kanserlerde kötü prognozla koreledir (16).

VEGF'nin anjiogenezde pluripotent etkili olduğu gösterildi. VEGF endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder ve mikrovasküler permeabiliteyi artırır (55). VEGF vasküler permeabilitenin en potent indükleyicilerinden biridir, histaminden 50.000 kat daha potenttir. VEGF'nin ciltte, periton duvarı, mezenter ve diaframı içine alan çeşitli vasküler yataklarda permeabiliteyi artırması, malign asit, malign plevral efüzyon gibi patolojik durumlara sebebiyet verebilir (34, 56).

VEGF yolağı; normal ve patolojik anjiogeneziste önemli bir rol oynar, çeşitli sinyal ağlarını tetikleyerek endotelial hücre sağkalımı, migrasyonu, mitogenezisi, diferansiasyonu sağlar ve vasküler permeabilite artışı ile sonuçlanır. VEGF yolağı; hipoksiyle ve EGF, PDGF'ler, hepatosit büyüme faktörü ve diğeri sitokinler gibi bazı büyüme faktörlerince üregüle edilir.

VEGF ilişkili anjiogenik ve lenfanjiogenik büyüme faktörleri gen ailesi; VEGF A, B, C, D, E ve plasental büyüme faktörü (PIGF) 1 ve 2 olarak adlandırılan 6 glikoprotein içerir (10, 19, 36, 51).

3 reseptör tanımlanmıştır: VEGF R1, VEGF R2 ve VEGF R3 (50). VEGF ailesi içinde VEGF A major rol oynar, insanlarda aktivitesini 2 tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir. VEGF R1 (fetal liver kinaz 1) ve VEGF R2 (kinaz domain region) VEGF A ve VEGF R2 tümör hücreleri ile vasküler endotel arasında patolojik anjiogenezi stimüle eder (15). VEGF R1 embriyonik vasküleritede önemlidir (57). Tümör anjiogenezinin ana mediyatörü VEGF A, genelde VEGF olarak adlandırılır. VEGF sinyalleri daha çok endotelial hücreler ve dolaşımdaki kemik iliğı kökenli endotelial progenitör hücreler tarafından yüksek düzeyde eksprese edilen VEGF R2 reseptörü aracılığıyla. VEGF R1, VEGF R2 bağlanma affinitesine göre VEGF'ye 10 kat fazla bağlanır, ancak sinyal aktarım gücü oldukça zayıftır (42).

VEGF R2'nin mitojenik, anjiogenik ve geçirgenlik artırıcı etkisinde major mediyatör olduğuna dair görüş birliğı vardır. VEGF vasküler geçirgenliğı artırır, bu inflamasyon ve diğeri patolojik durumlarda VEGF'nin önemli rolüdür (44).

VEGF R2 tümör neovaskülaritesinin kurulmasında, endotelial hücre proliferasyonu, sağkalım, migrasyon, tüp oluşumu ve permeabiliteyi içeren tüm endotel fonksiyonlarına aracılık eder (45).

İnsan VEGF A geni kromozom 6p21.3 de lokalizedir (47).

VEGF sağlıklı ve neoplastik hücreler tarafından üretilen, diffüz, homodimerik glikoproteindir. İnsan VEGF A varyantı, vasküler sistem gelişiminde predominant ve oldukça kritik öneme sahip regülatördür. VEGF A ekspresyonunu oksijen azlığı gibi regüle eden faktörler, bazı sitokinler, hormonlar ve GF'lerdir (10, 19). Bunların artışı VEGF A ekspresyonunu stimüle eder. VEGF A reseptörleri VEGF R1 ve VEGF R2 her ikisi de ekstrasellüler domaine sahiptir. VEGF A, VEGF R2'ye bağlandıktan sonra, VEGF R1 fosforilasyonu zayıfken yada oluşmamışken, tirozin otofosforilasyonu meydana gelir. VEGF R2 reseptörünün aktivasyonu anjiogenezisi indükler, sağlıklı endotelial hücrelerde vasküler permeabiliteyi, mitogenezisi, kemotaksisi artırır. VEGF R2 malignensi gelişiminde önemli role sahiptir. VEGF düzeyi mikrovasküler dansitede artma, apoptotik indekste azalma, ortalama sağkalımda azalma, metastaz insidansında artma ile koreledir, kötü prognoza neden olur (33).

Her bir VEGF'nin biyolojik aktivitesi; daha çok anjioblast ve endotelial hücre üzerinde eksprese edilen spesifik tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla olur. VEGF A ve VEGF B; VEGF R1 (Flt1) için ligandlar, VEGF A ve VEGF C; VEGF R2 (KDR/Flk1) için ligandlar ve VEGF C ve VEGF D de VEGF R3 (Flt4) için ligandlar olarak bilinirler. İlk 2 tirozin kinaz (Flt 1 ve Flk 1/KDR) varsayımsal VEGF reseptörleri olarak belirlenmiştir ve anjiogenezis üzerinde güçlü bir etkiye sahiptirler. VEGF R3 daha çok erişkin dokularındaki lenfatik endoteliumla sınırlıdır ve lenfoanjiogenezis sürecinde anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF R1 ve R2 daha çok kan, vasküler endoteliumda eksprese edilir (10). Malign melanom ve meme kanserinde VEGF R3'e bağlanan VEGF C ve VEGF D seviyelerinin yükselmesinin lenf bezi metastazı ile birlikte olduğu görülmüştür (58).

İnsan VEGF A'sı 8 ekzonda organizedir. Alternatif ayrılımla 4 ana VEGF izoformu oluşturur. Bunlar aminoasit sayılarına göre VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 ve VEGF 206. Diğer çeşitleri ayrıca açıklanmıştır (VEGF 145, VEGF 183, VEGF 162 ve 165b) (44).

VEGF A'nın 2 izoformu, VEGF 121 ve VEGF 165 değişik dokularda anjiogenez sırasında eksprese edilir, diğer ikisi VEGF 189 ve VEGF 206

lenfanjiogenezde rol oynar. Diğer varyantları VEGF 145, 148, 162, 183 heparin veya heparan sülfata bağlanmalarına göre ayrılır (50).

VEGF 165 salgılanabilir, ancak heparin bağlanabilme özelliği ile önemli kısmı hücre yüzeyine bağlı ve ekstraselüler matrikste bulunur. VEGF'nin iyi karakterize özelliği arter, ven ve lenfatiklerin endotel hücrelerinin büyümesini başlatmasıdır. VEGF endotelial hücrelerde antiapoptotik protein Bcl-2 ve A1'in ekspresyonunu indükler (44, 59). Bu şekilde endotelial hücrelerin uzun süre yaşamalarını sağlar. Monositlerin endotele benzer hücrelere dönüşümünü engeller (60).

VEGF B, koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde ve kanser anjiogenezinde, VEGF C ve VEGF D lenfatik sistem gelişiminde ve vasküler permeabilite artışında önemli olduğu kadar anjiogenez indüksiyonunda da önemlidir. Biyolojik VEGF A, PlGF ve VEGF B sekrete edilen form, VEGF C ve VEGF D protein gibi sentezlenir ve hücre yüzeyine bağlanmak için posttranslasyonel işlenmeye gerek duyar. VEGF tümör tarafından eksprese edilir, böylece düzeyi artar. Bu tümör hücrelerinin VEGF üretimi ile yeni damar formasyonunu indüklemiş olur. Bu şekilde parakrin uyarı ile tümör gelişiminde diğer anjiogenik yolu başlatabilir. Sekonder yolun ortaya çıkması ile VEGF aşırı ekspresyonu devam eder ve VEGF anjiogenezde kritik medyatör olarak kalır. Bu yolun terapötik bozulması ile kanserde başarılı tedavi sağlanabilir (50).

Solid tümörlerin bir özelliği olan hipoksi, VEGF için önemli bir indükleyicidir (42). Hipoksik kanser hücreleri daha invaziv ve metastatiktir, apoptozise dirençlidir, sonuçta KT ve RT'ye de dirençlidir (61). Tümörler hipoksi ile başa çıkmak için proanjiogenik proteinler üretir. Hipoksik durum; anjiogeneziste rol alan VEGF ve diğer genlerin ekspresyonunu indükleyen transkripsiyon faktörü HIF-1 α 'nın aktivasyonuna neden olur. HIF-1 α aktivitesi; erken evre invaziv servikal kanserde ve orofarengeal kanserlerin radyoterapiye cevabında olumsuz bir prognostik belirteçtir. Normal dokularda VEGF upregülasyonu ve mRNA'sının stabilizasyonu sadece hipoksi durumunda olur. Oysa tümör hücrelerinde VEGF; ortam oksijen geriminden bağımsız olarak aşırı eksprese edilir, ama hipoksi tarafından daha da artırılabilir (11).

HIF ekspresyonu MVD ve siklooksijenaz 2 ekspresyonu ile koreledir. HIF'in CRC'de intratümoral hipoksi ve genetik değişim sonucu overekspresyonu gösterilmiştir, bu da tümör invazyonu ile sonuçlanır (32).

VEGF'yi upregüle eden GF'ler, sitokinler, lipid medyatörleri; EGF, TGF alfa, FGF, TGF beta, keratinosit GF, TNF, IL 1, IL 6, insülin like GF, hepatosit GF, PG E1, E2'dir (50).

Bazı çalışmalarda CRC'de VEGF ekspresyonu, MVD ve p53 tümör ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (62). Onkojenik mutasyonlar veya ras amplifikasyonu VEGF'nin artışına sebep olur. Premalign kolon adenomları ile sık sık ilgili olan wnt sinyal yolundaki mutasyonlarda VEGF artışına sebep olur (44). mCRC'de K-ras mutasyonu prognostik markır olarak belirlenmiştir. Multiple prelinik çalışmalar K-ras mutasyonunun VEGF'yi ve diğer anjiogenik faktörleri upregüle ettiğini göstermiştir (63).

Tirozin kinaz reseptörü Tie2, fizyolojik ve patolojik durumlarda endotelial hücreleri yöneten vasküler GF şeklinde belirlenmiştir. Tie2 ve ligandları anjiopoetinlerin; psöriazis, kanser, pulmoner hipertansiyon gibi vasküler komponentli hastalıklarda ekspresyonunun değiştii bulunmuştur (64). Tie -2 için 2 ana ligand vardır: Anjiopoietin-1 (ANG-1) ve Anjiopoietin-2 (ANG-2) (65, 66). Anjiopoetin 2 ekstrasellüler matriksin proteinazlar (çeşitli matriks metalloproteinaz ailesi içerir) tarafından parçalanmasına yardım eder (32). Anjiopoetin (ANG); anjiogeneziste rol alan endotelial hücre spesifik moleküllerinden başka bir ailedir. ANG1 ve ANG2 ve bunların Tie2 reseptör tirozin kinazı; anjiogenezis, inflamasyon ve vasküler ekstrasvazyonu içeren tümör malignensisi üzerinde oldukça farklı etkilere sahiptir (40). ANG-1 agonist gibi davranırken ANG-2 antagonist olarak davranır, ama özellikle de VEGF ile birlikte anjiogenezisi destekleyebilir. Bu anjiopoetinler; yeni kapillerleri stabilize etmek ve olgunlaştırmak için VEGF ile birlikte çalışırlar. Bu Tie yolağının blokajı VEGF yolağının blokajından zordur, bunun nedeni aynı reseptör için agonistlik ve antagonistik ligantların kompleksliği ve tie-2 veya anjiopoetinelere karşı etkili ve spesifik ilaçların geliştirilmesindeki zorluklardır (42). Ek olarak VEGF için koreseptör görevinde neuropilin (NRP) rapor edilmiştir. Son çalışmalar VEGF sinyalinin VEGFR'e bağlanmadan NRP vasıtasıyla direkt iletilebileceği rapor edilmiştir (55). NRP 1 ve NRP 2, önceden

collapsin/semaphorin ailesine bağlanabildiği gösterilmiştir. Ayrıca VEGF'nin heparin bağlayabilen isoformlarının reseptörleridir (44). Bazı durumlarda tümör anjiogenezinde nöropilinlerin rolüne dair kanıtlar gitgide artmaktadır. Bu transmembran reseptörleri tirozin kinaz aktivitesine sahip değildir, semaphorin 3A'yı bağlarlar ve normalde akson yönlendirilmesinde rol alırlar. Nöropilinler VEGF A'yı da bağlayabilirler ve bu şekilde anjiogenezisi düzenleyebilirler, bunlar VEGF R2 için koreseptör görevi görebilirler. Sonuç olarak nöropilinler; gelecekte antianjiogenik hedefler olabilir (42).

Tümör kan akımının ve oksijen temininin kısıtlanmasıyla antianjiogenik tedavi; kronik hipoksiye tolerans edinen tümör hücreleri için seçilebilir. HIF1 α ; apoptozis ve VEGF gen regülasyonu gibi hipoksiye bağlı cevaplara aracılık eden bir transkripsiyon faktörüdür. Hipoksiye dirençli tümör hücrelerini seçme potansiyeline sahip antianjiogenik tedavi; tek bir tedavi modalitesi ile uzun süreli etkinlik sağlayabilir (41).

VEGF etkisinin genelde tümör hücreleri tarafından parakrin bir mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Şöyle ki tümör hücreleri VEGF üretir, ama hücre yüzeyi VEGF reseptörleri olmadığından VEGF'ye doğrudan cevap veremezler. Aksine anjiogenezise katılan endotelial hücreler bazı VEGF reseptörleri ekspres eder, ama az veya hiç VEGF üretmezler. Ancak tümör anjiogenezisine yol açmaya yetecek kadar VEGF'nin platelet ve kas hücreleri gibi vücuttaki bazı hücrelerden kaynaklandığı anlaşılmıştır; bu hücreler tümörle ilişkili stromal hücreleri de içerir. Bu bulgular kısmen de olsa neden kanda ve hatta tümör dokusunda yüksek VEGF düzeylerinin VEGF-VEGF R2 yolağını hedefleyen ilaçları alan hastalarda olumlu bir etkinin tahmin edilemediğini açıklamaktadır (42).

VEGF; solid tümörlerin progresyonunda rol alan anjiogenik bir sitokindir. Tümör büyümesi ve metastazın anjiogenezise bağımlı olduğunun gösterilmesi; lökorejyonel ve/veya uzak rekürrens riski yüksek olan hastalarda kan ve doku anjiogenik markırların potansiyel önemini açığa çıkarmıştır. Vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF; vasküler endotelial hücreler üzerinde güçlü ve selektif bir mitojenik, anjiogenik ve permeabilite artırıcı etkiye sahip heparin bağlayan bir glikoproteindir. VEGF'nin aktif formu; homodimerik bir sitokindir ve RNA transkriptinde alternatif ekzon eklenmesiyle farklı izoformları bulunmaktadır.

Bu izoformlardan sadece VEGF 121 ve VEGF 165 solubl formda sekrete edilirken daha büyük transkriptler (VEGF 189 ve VEGF 206) hücre ilişkilidir.

VEGF'nin CRC biyolojisinde önemli bir rolü olduğuna dair birçok kanıt vardır. İnsan CRC dizileri tarafından VEGF ekspresyonunun tümör büyümesi, anjiogenezis ve metastaz oluşumuyla korele olduğu gösterilmiştir (67).

bFGF, platelet kökenli büyüme faktörü ve timidin fosforilaz olarak da bilinen platelet kökenli endotelial hücre büyüme faktörü gibi faktörler anjiogeneziste rol alsa da bilinen en güçlü ve spesifik anjiogenik faktör VEGF'dir. Ayrıca CRC dahil şu ana dek incelenen insan kanserlerinin büyük kısmında oldukça upregüle olduğu gözlenmiştir.

VEGF; CRC'lerin neredeyse % 50'sinde eksprese edilir ve normal kolonik mukoza ve adenomalarda minimal veya hiç ekspresyon yoktur, ayrıca damar sayısı, hastalık rekürrensi, metastazı ve sağkalım ile koreledir. Ayrıca VEGF ekspresyonu artışı da ilerlemiş lenf nodu durumu ve uzak metastazla oldukça koreledir. En yüksek VEGF ekspresyonu düzeyine sahip hastalarda sağkalım; negatif veya düşük düzeyde VEGF ekspresyonu olanlara göre çok daha kötü bulunmuştur. VEGF reseptörleri (VEGF R1 ve R2) ve bu reseptörler için rRNA'nın primer CRC'ye bağlı insan karaciğer metastazlarında oldukça fazla eksprese edildiği saptanmıştır. Kısacası; VEGF'nin hedeflenmesi bu molekülün tüm aktivatörleriyle indüklenen anjiogenezisi önler ve ayrıca büyük bir tümör kitlesinin ölümüne yol açabilecek bazı yolları da etkiler. Sitotoksik tedavinin nonspesifik toksisitelerinden kaçınmanın yanı sıra endotelial hücrelerin hedeflenmesi; ilacın tümöre penetre olması ihtiyacını ortadan kaldırır ve tedaviye direnç gelişme riskini azaltır. Kemirgen antikoru A4.6.1'den elde edilen bevacizumab; % 93 insan IgG yapısından ve % 7 kemirgen kökenli antijen bağlayıcı bölge içerir; humanizasyon daha uzun bir yarıömür ve daha az immunojenite sağlar. İnsan VEGF; endotelial hücre mitojenik aktiviteye, vasküler permeabilite artırıcı etkiye ve anjiogenik özelliklere sahiptir (28).

2.5. Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF)

1980 de Vlodavsky ve ark.'ı bFGF'yi, ilk iyi dökümanente edilmiş anjiogenik büyüme faktörü olarak izole etti (68). FGF geniş oranda biyolojik etkili 20 molekülden oluşan, aktiviteleri anjiogenezisi güçlü stimüle etmek olan aileyi kapsar.

Anjiogenezisle ilgili olan FGF 1 (asidic) ve FGF 2 (basic)'dir. FGF etkisini 4 tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir; FGF R1-R2-R3-R4. FGF R1 endotelial hücrelerde invitro eksprese edilen ana reseptördür ancak az miktarda eksprese edilir. FGF R aktivasyonu endotelial hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tubulogenezi indükler. FGF 2 konsantrasyonu çeşitli kanser tiplerinde hastaların idrarında yüksek saptanmıştır. FGF değeri CRC'li hastaların mezenterik kan örneklerinde yüksektir (69).

bFGF 'in embriyonik gelişim ve diferansiyasyon gibi fizyolojik durumlarla ve tümör gelişimi, invazyonu gibi patofizyolojik durumlarla ilişkili bir protein olduğu gösterilmiştir (70). bFGF peptidi de vasküler endotelial hücre proliferasyonunu uyarır ve kolorektal, prostat, servikal, meme, renal hücreli, pankreatik, akciğer kanserlerinde, melanom, glioblastom (16), kaposi sarkomunda (71) bFGF ekspresyonu saptanmıştır. bFGF ve VEGF sinerjistik etkileri ile anjiogenezin iki güçlü heparin bağlayıcı medyatörüdür. Her iki faktör de endotelial hücre mitojenidir (72). bFGF, mezoderm, nöroektoderm kökenli hücreler için güçlü mitojenik aktiviteye sahiptir. Bu peptid vasküler endotelial hücre proliferasyonunu stimule eder ve tüm bu hücrelerden üretilir yada bu hücreler bFGF için reseptörlere sahiptir (71). PG E2 proanjiogenik etkisini endotelial hücreler üzerinde parakrin-otokrin mekanizma ile endojen bFGF üzerinden FGF R1 stimülasyonu ile gösterir. Bu da vasküler remodellingi destekler (73). FGF anjiogenezis için diğer önemli faktördür. Bununla birlikte bFGF düzeyinin prognozla ilişkisi VEGF kadar rapor edilmemiştir (74).

2.6. Bevacizumab ve Antianjiogenik Tedavi

Bevacizumab (BV); tüm VEGF A izoformlarına bağlanan rekombinant bir insan monoklonal antikorudur (19, 75). Tamamlanan faz III çalışmalarının sonuçlarına göre BV; ilerlemiş CRC'in birinci ve ikinci basamak tedavisinde standart kemoterapi ile kombine edildiğinde sağ kalımı uzatabilmektedir (19).

Kanser için antianjiogenik tedaviye dair bu araştırma alanı 1971'de Folkman'ın hipotezinin yayınlanması ile başlamış (10), ama anjiogenezis inhibitörü olarak geliştirilen ilk ilaç FDA tarafından onay alana dek 33 yıl geçmiştir. Bu onay; metastatik kolorektal kanserin ilk basamak tedavisine dair randomize bir faz 3

çalışmasında gözlenen sağkalım avantajlarına dayanmaktaydı; bu çalışmada VEGF'ye yönelik humanize bir monoklonal antikor olan bevacizumab; konvansiyonel kemoterapi ile kombine edilmiştir. Bevacizumab tedavisi; standart kemoterapi ile kombine kullanıldığında ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde de ilk basamak tedavi olarak toplam sağkalımı uzatmıştır. Diğer iki antianjiogenik ilaç olan sorafenib ve sunitib de FDA tarafından onaylanmıştır; bunlar oral küçük molekülü reseptör tirozin kinaz inhibitörleridir (RTKI). Bunlar; VEGF reseptörleri ve PDGF reseptörlerini de içeren multipl reseptör tirozin kinazları hedefler. Sorafenib ve sunitinib; tek başına kullanıldıklarında metastatik renal hücreli kanser tedavisinde faydalı olmuştur. Sorafenib monoterapisi; hepatosellüler karsinoma tedavisinde de etkili olmuş ve FDA tarafından bu endikasyon için onaylanmıştır (42).

1997'de antiVEGF Mab A.4.6.1'in insanlaştırılması rapor edildi. Mürin çeşidindeki gibi insan çeşidi de bütün insan VEGF A izoformlarını ve proteolitik parçalarını nötralize eder. 1997'de Genentech firması Bevacizumab ile Faz I klinik çalışmaya başladı. Faz I çalışmalar gösterdi ki tek ajan olarak az toksisitesi vardı ve standart KT'ye eklendiğinde KT ile oluşan toksisiteyi alevlendirmemekteydi. 1998'de farklı tümör tiplerinde Faz II bevacizumab çalışmaları başlatıldı. En çok cesaretlendiren etkinliği, kolorektal ve küçük hücreli dışı AC kanser tedavisinde KT ile kombine edilmesi ve renal hücreli kanserde tek ajan olarak verilmesi ile elde edildi. Faz II CRC çalışması tedavi edilmemiş mCRC'lilerde 5FU/LV ile kombine Bevacizumab'ın etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için randomize açık etiketli bir çalışmaydı. Yalnız KT'ye göre Bevacizumab kolunda yaşam süresinde artış saptandı (44). Şubat 2004'de Bevacizumab'ın, 5FU bazlı KT ile kombinasyonu, mCRC ilk basamak tedavisinde FDA tarafından onay aldı (19, 44). Ardından ilave çalışmalar sonrası mCRC ikinci basamak tedavide (ECOG 3200) (52) ve diğer solid tümörlerde meme (ECOG 2100), AC CA (ECOG 4599) da onay aldı (14).

BV; tümöral anjiogenezi inhibe eden ve VEGF'ye karşı bir insan monoklonal antikorudur. Direkt antianjiogenik etkisinin yanı sıra BV; tümör damarlanması üzerine etki ve tümörlerdeki yüksek interstisyel basıncı düşürerek kemoterapinin dokuya ulaşmasını da iyileştirir. Metastatik CRC'de ön tedavi olarak sitotoksik kemoterapötik ajanlarla kombine olarak verilen BV; cevap sürelerinde

uzama ile birlikte sadece kemoterapiyle karşılaştırıldığında cevap oranlarını % 35'ten % 45'e çıkarmıştır (40).

Bevacizumab, insan monoklonal antikoru, dolaşımdaki VEGF'ye bağlanır, VEGF'nin endotelial hücrelerdeki reseptörlerini bloke eder, böylelikle yeni damar oluşumunu inhibe eder. Bu aktivite mekanizması ve benign toksisite profili bevacizumab'ın daha fazla konvansiyonel sitotoksik KT'tik ilaçlarla birlikte kullanılmasına izin vermiştir. Diğer yararlı etkisi, VEGF inhibitörü tümör içi yüksek basıncı düşürerek KT'tik ilacın tümöral dokuda daha iyi dağılımını sağlar (68).

Biyolojik yolların anahtar komponentlerini hedefleyen yeni monoklonal antikorların geliştirilmesindeki başarılarla birlikte CRC hastalarında tedavi seçenekleri genişlemiştir. Bu yeni ajanlar eski sitotoksik ajanlara göre bilimsel açıdan daha ilgi çekicidir. Çünkü kanser hücrelerinin ve çevresinin özgün özelliklerini daha spesifik şekilde hedefler ve böylece temel hücre biyolojisi dahilinde olan işleyişi kullanır.

Bevacizumab; VEGF A'nın, VEGF R1 reseptörü için, VEGF ligandın kullanımını azaltarak reseptör aktivasyonunu engeller (76). Bevacizumab tedavisi VEGF'yi azaltır, damar normalizasyonu sağlanır, intratümöral basınç azalır, böylece KT'nin tümör hücrelerine ulaşması artırılmış olur (77).

BV'nin etki mekanizması, antianjiogenik aktivite, vasküler konstrüksiyon, vasküler normalizasyon, tümör hücre fonksiyonları üzerine direkt etki, KT'nin VEGF düzeyini indükleyici etkisini dengelemek, VEGF inhibisyonu ile dendritik hücre fonksiyonlarını önlemektir (78).

Hedef olmayan dokuların ve organların gördüğü zararın iyileşmesine müsaade etmek için sitotoksik ajanlarla tedaviler arasında planlı boşluklar bırakılarak siklik bir şekilde verilirler. Ancak maksimum etkinlik için uzun süreli kesintisiz uygulama gerektirebilen antianjiogenik ajanlar için böyle bir yaklaşım uygun olmayabilir.

VEGF; insan tümöründe saptanan en güçlü anjiogenezis faktörüdür. VEGF'nin tümör progresyonu ve metastazı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birçok insan tümörü tarafından aşırı miktarda eksprese ve sekrete edilen glikolize dimerik bir polipeptiddir ve endotelial hücreler üzerine önemli etkiler sergiler. Mikrodamarların dolaşımdaki makromoleküllere geçirgenliğini artırır ve tümör kan hücrelerinde hiperpermeabilite yapar. Ayrıca VEGF; endotelial hücre

proliferasyonunu güçlü şekilde destekler. VEGF'nin endotelial gen ekspresyonunu değiştirdiği ve interstisyel kollajenazlar da dahil bazı proteinazları arttırdığı da bildirilmiştir (9).

1990'ların ortasına dek, 50 yıldan fazla süre, mCRC'de kısıtlı aktiviteyle birlikte mevcut tek ilaç 5FU idi (19, 33, 55, 79). İki yeni sitotoksik ajan, irinotekan ve oksaliptatinin sunulması mCRC tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu hastalığa sahip hastalarda hiçbir tedavi olmadan medyan hayat beklentisi 6 ay kadardı ve sadece 5FU veya leucoverin(LV)'le kombine 5FU ile sağkalım 10-12 aya çıkmış, 5FU tabanlı rejime irinotekan veya oksaliptatin eklendiğinde ise sağkalım 14-19 aya ulaşmıştır. Hastalarda belli bir noktada her üç ilaç birden kullanıldığında sağkalım yaklaşık 21 aya uzamaktadır (33, 55).

Bevacizumab'ın yarı ömrü 17-21 gündür (19). İnsanlarda BV'nin uzun bir yarı ömre sahip olması 2-3 haftada bir intravenöz uygulanmasını mümkün kılar (80). BV'nin klinik yararı mCRC'li hastalarda gösterilmiştir (63). BV'nin etkinliği, tümör fizyolojisi (kan dolaşımı, kan volümü, mikrodamar dansite (MVD), interstisyel sıvı basıncı, pet CT), sistemik cevap (kan VEGF düzeyi, sirkülasyondaki endotelial hücreler), tümör cevabı ile değerlendirilebilir (54).

Hızlı tümör regresyonuna yol ačan klasik tedavilerin aksine anjiogenezis inhibitörlerinin klinik aktivitesinin değerlendirilmesi sorunlu olabilir, çünkü bazı ajanların tümör regresyonunu indüklemesi için 1 yıla kadar uzun bir süre gerekebilir ve biyolojik aktiviteleri için geğerli bir markır bulunmamaktadır. Bevacizumab'ın öne sürülen etki mekanizması ve geğer etkinlik potansiyeli; objektif cevap oranına göre progresyona kadar geçen süre veya toplam sağkalımın daha önemli aktivite ölçekleri olabileceği varsayımını ortaya çıkarmıştır. Bevacizumab; farklı kemoterapilerle kombinasyon halinde verilmektedir. Birinci basamak kemoterapi ile birlikte bevacizumab alan CRC hastalarında objektif cevap oranında ve progresyona kadar geçen sürede düzelme daha iyi bir toplam sağkalıma dönuşmüştür. Bazı durumlarda dolaşımda VEGF ve bFGF ölçümlerinin yardımcı olduğu gösterilmiştir, ama tümörle ilişkili anjiogeneziste rol alan anjiogenik faktörlerin çokluğu; tek bir anjiogenik faktöre güvenmenin yanlış olabileceği anlamına gelmektedir. Anjiogenik tedavi ilk başta yapısal ve fonksiyonel olarak anormal tümör damarlanmasını normalleştirerek oksijen ve kemoterapi alımını düzeltebilir. Kemoterapiyle ideal zamanlama teorik

olarak sitotoksik ajanların tümör hücrelerini azami şekilde ulaşmasını sağlayacaktır. Ancak antianjiogenik ajanların damarlar üzerine inhibitör etkileri nedeniyle sitotoksik kemoterapi veya diğer ajanların aktivitelerini ve alımını da engelleyebileceği unutulmamalıdır. Anjiogenezin kompleksliği, tümör hücreleri ve mikroortamları arasındaki ilişkiler ve tümörlerin oluşturabileceği farklı anjiogenik faktörlerin sayısı nedeniyle aynı spesifik hedefin inhibisyonunu artırmaktan ziyade kombinasyon rejimleri oluşturmak daha iyi olabilir.

Teorik olarak VEGF inhibisyonu ile anjiogenezin hedeflenmesi; sitotoksik ajanlarla tedaviye göre daha az nonspesifik toksisiteye yol açacaktır. Ancak bevacizumab tedavisi de risksiz değildir, çünkü epistaksis, hipertansiyon, asemptomatik proteinüri ve kanama ve pıhtılaşma üzerine etkiler gibi yan etkileri bulunmaktadır ki bunlar; damarların hedef olduğu ilaçların doğasında olan toksisitelere aittir. Metastatik CRC hastalarındaki bir faz III çalışmada nadiren barsak perforasyonu bildirilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesinde gecikme olmaktadır (81).

VEGF çeşitli endotelial hücrelerin genlerinin ekspresyonunu artırabilir. Bunlar prokoagulan doku faktörleri, fibrinolitik yol proteinleri, ürokinaz, doku tipi plasminojen aktivatör, tip 1 plasminojen aktivatör inhibitör, MMP, GLUT 1, NO sentetaz, integrinlerdir. VEGF'nin endotelial hücrelerden NO ve PG salınımı ile vazodilatasyonu indüklediği gösterilmiş, injekte edildiğinde ratlarda taşikardi, hipotansiyon, kardiyak outputta azalma ortaya çıkmıştır. Bu etkisi anti VEGF tedavi ile başağrısı ve hipertansiyon ortaya çıkışını açıklayabilir (34).

Bevacizumab insan monoklonal antikoru olması nedeni ile tedavi alan hastalarda antikor formasyonunu indüklemeyiz, bu nedenle allerjik reaksiyon riski düşüktür. Sirkülasyondaki VEGF'nin inhibe edilmesi ile endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin azalmasına, bu durumda nitrik oksit düzeyinin azalmasına neden olur. Klinik sonucu vazokonstriksiyon ve kan basıncı artışıdır. VEGF glomeruler vasküler permeabilitede rol oynar. Böbrek glomerulünde bevacizumab ile VEGF'nin inhibisyonu proteinüri ile sonuçlanabilir. Venöz tromboz öncelikle neoplastik sürecin bir komplikasyonu olduğu bilinir. Bu trombotik oran KT ile de artabilir. Trombozun artmış insidansı bevacizumab ile çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bevacizumab tedavisi alan hastalarda mukokutanöz kanama riski artmaktadır sıklıkla görülen formu kendini sınırlayan epistaksistir. Yara iyileşmesini

geciktirmesi nedeni ile bevacizumab tedavisine operasyondan 28 gün yada daha fazla süre sonra başlanmalıdır. Gastrointestinal perforasyon bevacizumab'ın sık görülmeyen ancak fatal seyredebilen yan etkisidir (14). Bevacizumab alan hastalar GI perforasyon, kanama, tromboembolizm, hipertansiyon ve proteinüri açısından takip edilmelidir (80).

Uygulanan tedavide hedef doku, normal endotelial hücreleridir. Bu hücrelere ait genetik yapı normal olduğu için bu ilaçlara karşı direnç gelişmesi çok nadirdir. Bu ilaçların bir avantajıdır. Diğer avantajı damar oluşum mekanizmasının tümör oluşumunda çok erken dönemde aktive edilmesidir. Anjiogenezin bloke edilmesi erken dönem cevap alınmasına olanak sağlamaktadır (60).

Yeni hedefe yönelik ilaçlar; monoklonal antikorlar, EGFR, PDGFR, mezenkimal epitelial transisyon molekül, histon deasetilaz, IGFR karşıtı hedeflenmiş küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri, ısı şok proteinlerinin çalışmaları devam etmektedir. Bu yollar ilerlemiş CRC'li hastalarda sıklıkla fazla ekspres edilir, amplifiye olurlar veya mutasyona uğrarlar ve bunlar çoğu hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve yaşamlarını sürdürmede önemli rol oynar (82). Gelecekte mCRC'de tedavi açısından tek yada kombine olarak bu ilaçların kullanımı söz konusu olabilecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim dalında yapıldı. Çalışma grubu olarak Eylül 2006 –Mayıs 2008 tarihleri arasında Onkoloji Bilim Dalına başvuran metastatik kolon veya rektum kanseri histolojik tanı 33 hastanın serumlarında anjiogenez faktörleri VEGF ve basicFGF düzeyleri araştırıldı. Etik kurulun 22. Mayıs. 2007 tarihli, 17 sayılı kararı ile onaylandı.

Bu çalışmada amaçlanan değerlendirmeler;

1. VEGF ve basicFGF düzeylerinin KT öncesi başlangıç değerlerinin ölçülmesinin hastalığın progresyonunu tahmin etmedeki yararını,
2. VEGF ve basicFGF düzeylerinin KT alımı sırasında ölçümlerinin tedaviye cevap hakkında bilgi verip vermediğini,
3. VEGF ve basicFGF KT öncesi ve KT sonrası ölçüm değerinin, KT altında alınan yanıtla göre aralarında bir korelasyon olup olmadığını araştırmak.

Hastalardan ilk başvuru sırasında ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (glukoz, Na, K, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), AST, ALT, Ca, total protein, albumin), CEA, CA 19-9, PT, fibrinojen, D-dimer, spot idrarda protein, kreatinin istendi. Toraks ve Abdominopelvik CT çektilerilerek metastaz durumu değerlendirildi. Tedavi öncesi istenen bu tetkikler 4. -8.-12. kür öncesi tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla tekrar istendi. Hastalardan onay alınarak, hasta onam formu imzalatıldıktan sonra 0.-4.-8. ve 12. kür öncesi (hastalık progresyonu saptanınca kan alımına devam edilmedi) daha sonra çalışılması planlanarak kan alındı, santrifüj edildikten sonra -70 derecede buzdolabında saklandı.

3.1. Uygulanan Tedavi

Hastalara önce antiemetik (serotonin antagonisti ve deksametazon) yapıldıktan sonra kemoterapi olarak CPT-11 180mg/m² (1. gün, 500cc % 5 Dextroz içinde, 2 saatte), bevacizumab 5mg/kg (1.gün, 100cc SF içinde, 90 dakikada), Fluorourasil(FU) 2600mg/m² (46 saat infüzyon, total 2000cc SF içinde), folik asit 200mg/m² (1.gün, 500cc SF içinde, 2 saatte) uygulandı. Antiemetik tedaviye 2 gün devam edildi. Hastalara 2 hafta ara ile toplam 12 kür olacak şekilde yada bu süre

içinde progresyon saptanıncaya değin bu tedavi verildi. Hastaların her kür öncesinde hemogram, AST, ALT, kan üre azotu, kreatinin, glukoz ölçümleri yapıldı. Progrese olan hastalar daha önce almadıkları FOLFOX4, FOLFIRI-cetuximab, kapecitabin KT seçeneklerinden biri ile yeniden tedavileri sürdürüldü. Hastalar 12 kür sonrası progresyona kadar 3'er ay ara ile ile izlendi. Progrese olan hastalara yeni KT şemaları başlandı ve takipleri ölümleri saptanıncaya değin sürdürüldü.

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Hastalardan tedavi öncesi, 4.-8.-12. kür öncesi kan alındı, santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllü 21 kişi çalışmaya dahil edildi. Kan alımı turnike uygulanarak venöz kan alımı olarak gerçekleştirildi. Kan sayımları Beckman Coulter –LH -750 kan sayım cihazı ile yapıldı.

Biyokimyasal ölçümler enzimatik kalorimetrik yöntemle Roche modüler cihazında tayin edildi. CEA ve CA 19-9 örnekleri kemilüminesans yöntemle Immulite 2000 cihazıyla çalışıldı. Alınan kan örneklerinden daha sonra VEGF, bFGF çalışılmak için 3000 rp'de 10 dk çevrilerek serum ayrıldı ve elde edilen serumlar -70 derecede saklandı.

3.3. VEGF Ölçümü

Sandviç enzim immünassay (Invitrogen Immunoassay Kit) yöntemi ile yapıldı. VEGF'e karşı özgün monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklar üzerine standart ve hasta serumları 100 mikrolitre pipetlendi. Örneklerdeki VEGF 'in antikora bağlanması için 2 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Dört kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkama sonucu bağlanmamış olan antijen uzaklaştırıldı. VEGF için özgün enzim bağlı poliklonal antikorlar (100 mikrolitre VEGF Biotin Conjugate) kuyulara ilave edilip, 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Tekrar yıkama yapıp, sandviç modeli duvarını tamamlamak için 100 mikrolitre streptavidin –Peroxidase (HRP) Conjugate ilave edilip 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Tekrar yıkayıp 100 mikrolitre substrat solüsyonu eklenerek, reaksiyonun renklenip görünür hale gelmesi sağlandı. 30 dk oda ısısında inkübe edilip 100 mikrolitre stop solüsyonu eklenip, reaksiyon sonlandırıldı ve 450 nm'de renk ölçümü yapıldı. Değerleri bilinen standartlar ile bu standartlara ait absorbans değerleri

arasında standart eğri çizildi ve her bir örneğe ait VEGF değeri kantitatif bu standart eğri üzerinden belirlendi. Kontrol grubunda (n:21) VEGF ortalama 85.26 pg/ml, medyan 93.60 pg/ml bulundu ve üst sınır değeri (kontrol ortalama değeri +1 standart sapma) 147.79 pg/ml olarak alındı (Üretici firmanın VEGF için verdiği sınırlar 40-600 pg/ml'dir).

3.4. bFGF Ölçümü

Sandviç enzim immünassay (İnvitrogen Immunoassay Kit) yöntemi ile yapıldı. VEGF'ye karşı özgün monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklar üzerine standart ve hasta serumları 100 mikrolitre pipetlendi. Örneklerdeki VEGF 'in antikora bağlanması için 2 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Dört kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile yıkama sonucu bağlanmamış olan antijen uzaklaştırıldı. VEGF için özgün enzim bağlı poliklonal antikorlar (100 mikrolitre bFGF Biotin Conjugate) kuyulara ilave edilip, 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

Tekrar yıkama yapıp, sandviç modeli duvarını tamamlamak için 100 mikrolitre streptavidin-Peroxidase (HRP) Conjugate ilave edilip 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Tekrar yıkayıp 100 mikrolitre substrat solüsyonu eklenerek, reaksiyonun renklenip görünür hale gelmesi sağlandı. 30 dk oda ısısında inkübe edilip 100 mikrolitre stop solüsyonu eklenip, reaksiyon sonlandırıldı ve 450 nm'de renk ölçümü yapıldı. Değerleri bilinen standartlar ile bu standartlara ait absorbans değerleri arasında standart eğri çizildi ve her bir örneğe ait bFGF değeri kantitatif bu standart eğri üzerinden belirlendi. Kontrol grubunda (n:21) bFGF ortalama 32.85 pg/ml, medyan 33.5 pg/ml bulundu ve üst sınır değeri (kontrol ortalama değeri +1 standart sapma) 37.74 pg/ml olarak alındı.

3.5. Cevap Değerlendirmesi

Hastalar toraks ve üst batın tomografisi ile tedaviye başlamadan önce, 4. -8.-12. kür sonrasında değerlendirildi. Cevap değerlendirilmesi WHO kriterlerine göre yapıldı. Klinik ve radyolojik bulgusu kalmayanlar tam cevap, başlangıç tümör kitlesinde % 50'den fazla azalma elde edilenler parsiyel cevap, cevap % 50'den az ancak hastalık ilerlemesi % 25'ten az ve yeni lezyonu olmayan hastalar stabil, yeni lezyon ya da eski başlangıç lezyonlara göre kitlesinde % 25'den daha fazla büyüme

saptanan hastalar progrese olarak değerlendirildi. Tümör kitlesinde % 25 gerileme olan hastalar stabil yanıt alınan hastalar ile aynı grupta değerlendirildi.

3.6. Sağkalım Değerlendirmesi

Progresyonsuz sağkalım, başlangıç KT tarihinden progresyon oluncaya kadar geçen süre, genel sağ kalım 1. KT tarihinden lme ya da hastanın son kontrol tarihine kadar geçen süre ay olarak alındı.

3.7. İstatiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizlerinde Kaplan Meier metodu, grupların karşılaştırılmaları log-rank testi ve çok değişkenli analiz ile prognostik faktörlerin saptanması için Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Değişkenler arasında var olan nedensel ilişkilerin saptanmasında Pearson korelasyon analizi, tedavi öncesi ve sonrası ölçüm değerlerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi (paired samples t test) kullanıldı. Normallik varsayımının ihlal edildiği durumlarda eşleştirilmiş t testi yerine Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Eylül 2006 – Mayıs 2008 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim dalına başvuran 1. veya 2. basamak tedavi verilmek üzere metastatik kolon veya rektum kanseri histolojik tanı 33 hasta çalışmaya alındı. Hastalara FOLFIRI-bevacizumab tedavisi 12 kür yada progrese oluncaya değin verildi.

Hastaların medyan yaşı 61 (38-75), ortalama yaş ise 58.88 yıl olarak hesaplanmıştır. 33 hastanın 23'ünü (% 69.7) kadın hastalar oluşturmaktadır. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri

Değişken	Düzye	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	23	69.7
	Kadın	10	30.3
Operasyon Durumu	Opere Olan	28	84.8
	Opere Olmayan	5	15.2
Kemoterapi Basamağı	Birinci Basamak	22	66.7
	İkinci Basamak	11	33.3
Metastatik Organ Sayısı	1	24	72.7
	2	8	24.2
	3	1	3.0
Metastaz Lokalizasyonu	Karaciğer	13	39.4
	Karaciğer Dışı Organ	20	60.6
TM Lokalizasyonu	Kolon	18	54.5
	Rektum	15	45.5

Erkek bireylerin % 87'si ve kadın bireylerin % 80'i opere olmuştur. Cevap oranlarına bakıldığında parsiyel cevap % 33.3, stabil hastalık % 36.3, progresif hastalık % 30.3 olarak saptandı. Hastalardan progrese olanlar daha sonra önceden almadıkları KT şemalarından FOLFOX4, FOLFIRI –cetuximab veya tek ilaç Kapecitabin arasından biri ile tedavileri sürdürülmüştür.

Hasta ve kontrol grubunun VEGF ve bFGF değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Kontrol grubunda VEGF parametresinin ortalaması 85.26 ± 62.53 pg/ml, medyanı 93.60 pg/ml olarak bulunmuş ve üst sınır değeri, ortalama +standart sapma eklenmiş

147.79 pg/ml olarak, bFGF parametresinin kontrol grubunda ortalaması 32.85 ± 4.89 medyanı 33.5 bulunmuş ve üst sınır değeri, ortalama +standart sapma eklenmiş 37.74pg/ml olarak alınmıştır. Hasta grubunun VEGF ve bFGF değerleri açısından ortalama ve medyan değeri sırasıyla, VEGF için ortalama 245.39, medyan 171, bFGF için ortalama 43.70 ve medyan 43.90'dır. VEGF ve bFGF açısından hasta grubu ile kontrol grubu ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol ve hasta gruplarının VEGF ve bFGF değerleri cinsiyetler baz alınarak incelendiğinde ortaya çıkan farklılığın anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol gruplarının VEGF ve bFGF değerleri

Değişken	n	Ortalama	Standart Sapma (ss)	p değeri
VEGF				
Kontrol	21	85.26	62.53	
Hasta	33	245.39	210.98	p<0.001
BFGF				
Kontrol	21	32.85	4.89	
Hasta	33	43.70	7.45	p<0.001
Kadın- VEGF				
Kontrol	7	69.67	51.82	
Hasta	10	243.35	237.39	0.04
Erkek- VEGF				
Kontrol	14	93.50	67.67	
Hasta	23	241.78	208.23	p<0.001
Kadın- bFGF				
Kontrol	7	30.61	4.58	
Hasta	10	46.28	7.95	p<0.001
Erkek- bFGF				
Kontrol	14	33.97	4.81	
Hasta	23	41.58	5.37	0.004

Hastaların LDH, CEA ve CA19-9 laboratuvar değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri, kemoterapi yanıtına göre karşılaştırılmıştır. Sonuçlar sırasıyla Tablo 3, 4 ve 5'te verilmiştir. Söz konusu 3 parametrenin başlangıç ve son ölçüm değerlerinin kemoterapiye yanıt durumuna göre istatistiksel açıdan bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ancak CA19-9 parametresi açısından parsiyel cevap durumunda ilk ve son değer arasında istatistiksel açıdan orta şiddette pozitif bir korelasyonun varlığı tespit edilmiştir ($r:0.663$, $p<0.05$). Stabil yanıt alınan grupta

hastaların klinik takip sonuçlarına göre CEA ve CA 19-9 başlangıç ve sonuç değerleri istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur (CEA - r:0.775 p<0.01; CA 19.9 – r:0.898; p<0.01). Progresif yanıt gösteren hastaların başlangıç ve sonuç CEA ve CA19-9 değerleri için anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (CEA - r:0.652, p<0.05; CA19-9 – r:0.917; p<0.01). LDH parametresi için ise hiçbir grupta başlangıç ve sonuç değerleri baz alındığında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 4.3. Kemoterapi altındaki duruma göre LDH değerleri ve karşılaştırmaları

Kemoterapi altında durum	LDH- 0 ¹		LDH- 1 ²		n	p
	Ortalama	SH	Ortalama	SH		
Parsiyel Cevap	745.40	142.17	534.36	83.20	11	0.263
Stabil yanıt	463.25	48.55	387.25	28.94	12	0.169
Progrese	815.70	189.41	630.30	156.61	10	0.462

¹LDH0: tedavi öncesi; ²LDH1: tedavi altında son ölçülmüş değer

Tablo 4.4. Kemoterapi altındaki duruma göre CEA değerleri ve karşılaştırmaları

Kemoterapi altında durum	CEA- 0 ¹		CEA - 1 ²		n	p
	Ortalama	SH	Ortalama	SH		
Parsiyel Cevap	187.67	72.70	121.33	54.38	11	0.342
Stabil yanıt	163.64	67.95	90.56	46.22	12	0.133
Progrese	202.09	68.45	212.94	76.44	10	0.863

¹CEA 0: tedavi öncesi; ²CEA 1: tedavi altında son ölçülmüş değer

Tablo 4.5. Kemoterapi altındaki duruma göre CA19-9 değerleri ve karşılaştırmaları

Kemoterapi altında durum	CA19.9- 0 ¹		CA19.9 - 1 ²		n	p
	Ortalama	SH	Ortalama	SH		
Parsiyel Cevap	329.49	136.94	337.56	137.40	11	0.444
Stabil yanıt	163.80	87.14	112.40	81.39	12	0.209
Progrese	500.60	149.16	391.86	118.04	10	0.115

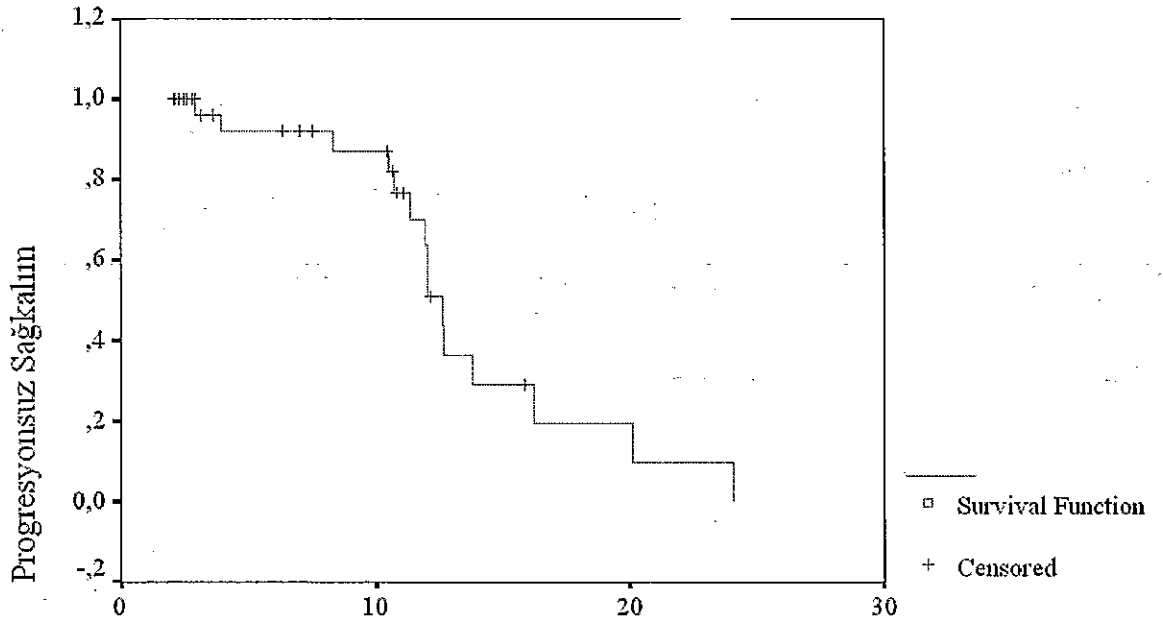
¹CA19.9 0: tedavi öncesi; ²CA19.9 1: tedavi altında son ölçülmüş değer

Tüm hastaların genel ve progresyonsuz sağkalımları

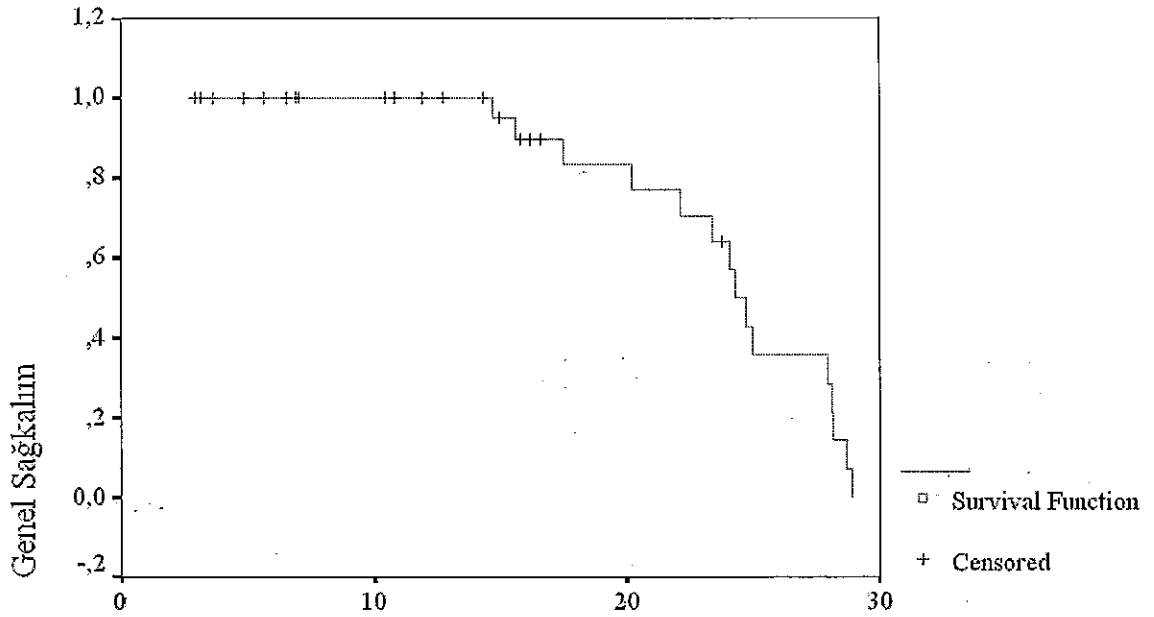
İzlem sırasında 33 hastanın 20'si (% 60.6) yaşamını kaybetti. Çalışmadaki 33 hastanın genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerleri Tablo 6'da ve eğrileri Şekil 1'de sunulmuştur.

Tablo 4.6. Tüm hastaların genel ve progresyonsuz sağkalımları

	Ortalama (ay)	Medyan (ay)	% 95 GA
Progresyonsuz Sağkalım	13.53	12.60	(11.75 – 13.45)
Genel Sağkalım	23.97	24.27	(23.16 – 25.38)



Şekil 4.1. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil 4.2. Tüm hastaların genel sağkalım eğrileri

Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sonuçları

Hastaların özellikleri progresyonsuz sağkalım açısından tek değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde, yaşam fonksiyonunun tahmini için “Kaplan-Meier Yöntemi” kullanılmıştır. Hastaların genel özellikleri progresyonsuz sağ kalım açısından değerlendirildiğinde tedaviye yanıt (kemoterapi altında durum) ($p:0.004$) ve bFGF'nin ($p:0.026$) progresyonsuz sağkalım üzerine etkili faktörler olduğu saptanmıştır.

Hastaların genel özellikleri genel sağ kalım açısından değerlendirildiğinde LDH'nin ($p:0.039$) genel sağkalım üzerine etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Progresyonsuz ve genel sağkalım sonuçları sırasıyla Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmiştir.

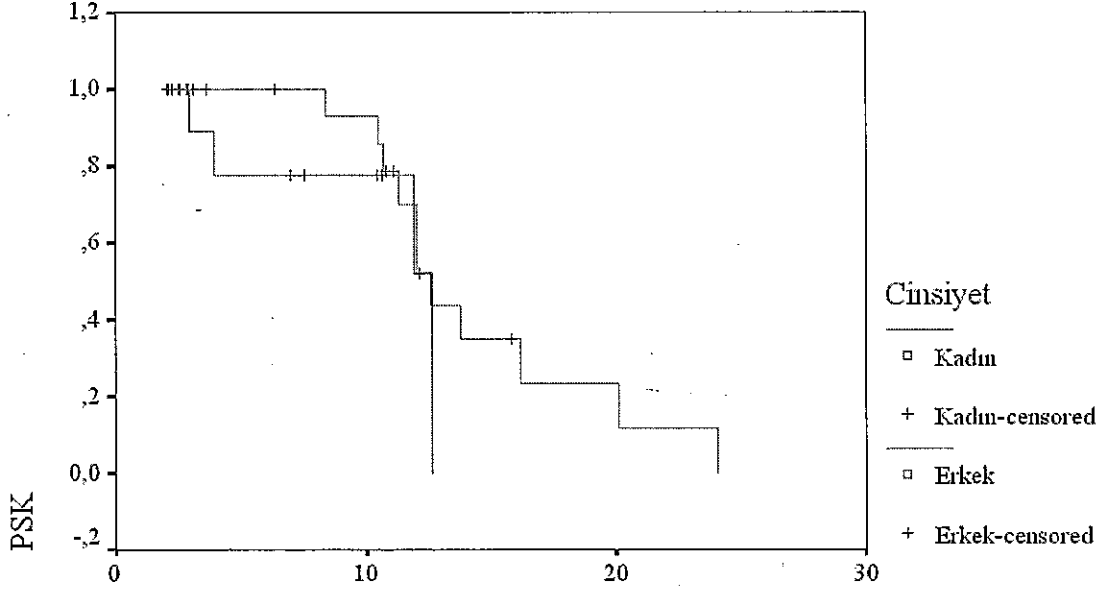
Tablo 4.7. Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım sonuçları

		n	Ortalama (ay)	Medyan (ay)	% 95 GA	p
Cinsiyet						
	Erkek	23	14.52	12.60	(11.20 – 14.00)	0.3208
	Kadın	10	10.40	12.63	-	
Kemoterapiye yanıt						
	Parsiyel Cevap	11	13.79	12.03	(11.22 – 12.84)	0.004
	Stabil	12	15.27	12.63	(12.56 – 12.70)	
	Progrese	10	5.35	-	-	
Tümör Lokalizasyonu						
	Kolon	18	14.34	12.03	(10.95 – 13.11)	0.684
	Rektum	15	12.60	12.60	(11.74 – 13.46)	
Operasyon Durumu						
	Opere Olan	28	13.10	12.60	(11.14 – 14.06)	0.509
	Opere Olmayan	5	13.85	11.90	-	
Kemoterapi Basamağı						
	Birinci Basamak	22	13.68	12.60	(11.47 – 13.73)	0.910
	İkinci Basamak	11	13.25	12.03	(9.99 – 14.07)	
Metastaz Lokalizasyonu						
	Karaciğer	13	12.37	11.30	(6.62 – 15.98)	0.502
	Karaciğer Dışı	20	14.19	12.63	(11.94 – 13.32)	
VEGF						
	≤ 147.79	14	12.70	11.90	(10.15 – 13.65)	0.365
	>147.79	19	15.55	13.77	(11.27 – 16.27)	
bFGF						
	≤ 37.74	7	24.07	24.07	-	0.026
	>37.74	26	12.07	12.03	(11.80 – 12.26)	
LDH						
	≤ 480	16	13.38	12.03	(10.28 – 13.78)	0.633
	> 480	17	13.73	12.63	(11.84 – 13.42)	

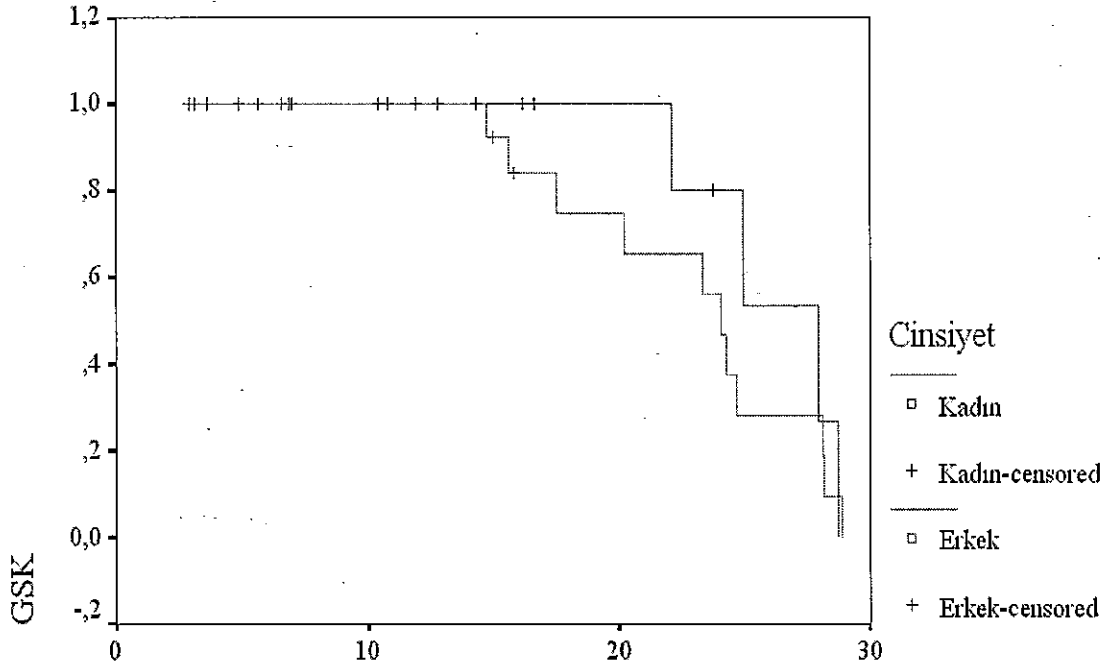
Tablo 4.8. Tek değişkenli analizde genel sağkalım sonuçları

		n	Ortalama (ay)	Medyan (ay)	% 95 GA	p
Cinsiyet						
	Erkek	23	22.89	24.07	(22.65 – 25.49)	0.444
	Kadın	10	26.19	27.93	(23.12 – 32.74)	
Kemoterapiye yanıt						
	Parsiyel Cevap	11	24.61	23.37	(14.13 – 32.61)	0.709
	Stabil	12	23.19	24.27	(23.51 – 25.03)	
	Progrese	10	25.42	22.13	-	
Tümör Lokalizasyonu						
	Kolon	18	23.24	24.07	(19.40 – 28.74)	0.803
	Rektum	15	24.96	24.97	(23.22 – 26.72)	
Operasyon Durumu						
	Opere Olan	28	23.64	24.27	(22.77 – 25.77)	0.791
	Opere Olmayan	5	27.93	27.93	-	
Kemoterapi Basamağı						
	Birinci Basamak	22	23.12	24.07	(22.71 – 25.43)	0.126
	İkinci Basamak	11	27.21	28.07	(22.68 – 33.46)	
Metastaz Lokalizasyonu						
	Karaciğer	13	23.12	23.37	(19.20 – 27.04)	0.644
	Karaciğer Dışı	20	24.37	24.70	(23.72 – 25.68)	
VEGF						
	≤ 147.79	14	25.53	24.97	(23.51 – 27.55)	0.109
	> 147.79	19	22.04	23.37	(16.98 – 29.76)	
bFGF						
	≤ 37.74	7	24.07	24.07	-	0.811
	> 37.74	26	23.83	24.70	(22.87 – 26.53)	
LDH						
	≤ 480	16	25.66	27.93	(23.07 – 32.79)	0.039
	> 480	17	21.72	22.13	(18.31 – 25.95)	

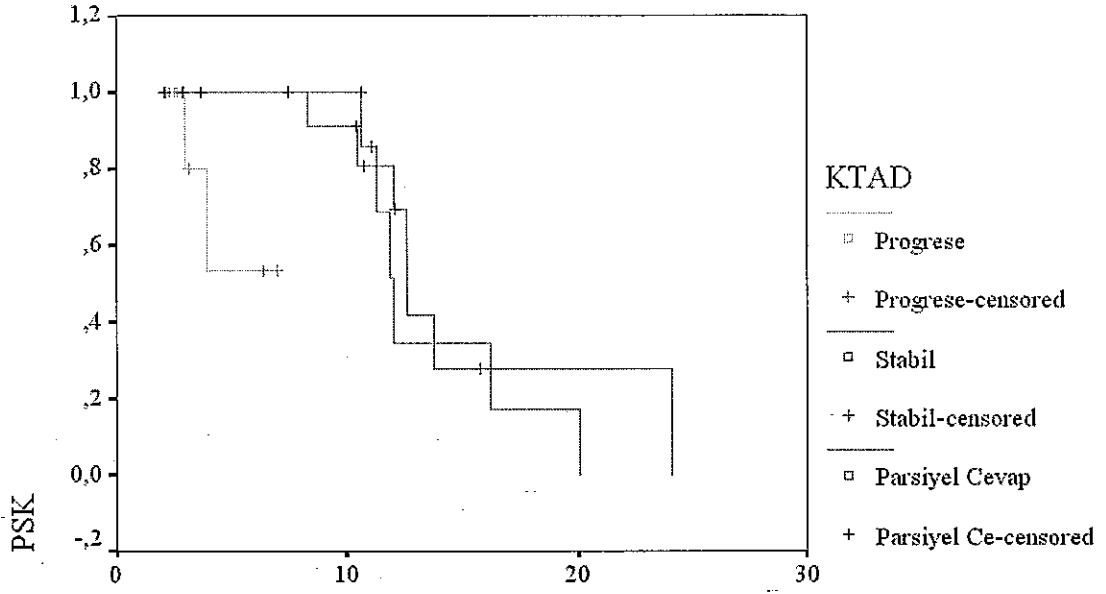
Tek değişkenli analizde progresyonsuz ve genel sağkalıma ilişkin analize dahil edilen faktörlerin grafik eğrileri aşağıda verilmiştir.



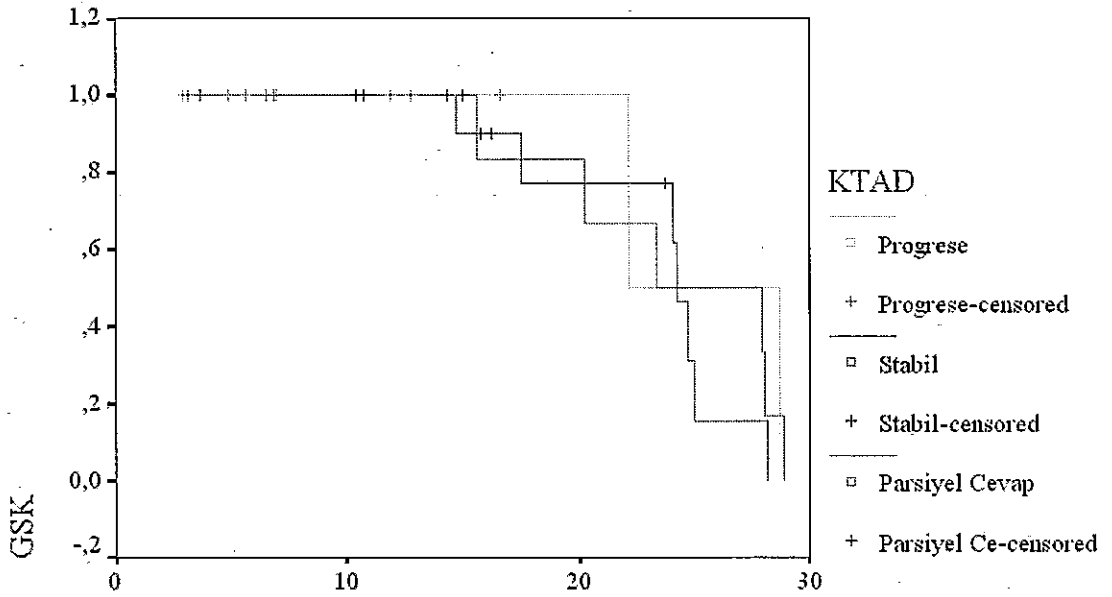
şekil 4.3. Hastaların cinsiyetine göre PSK eğrileri



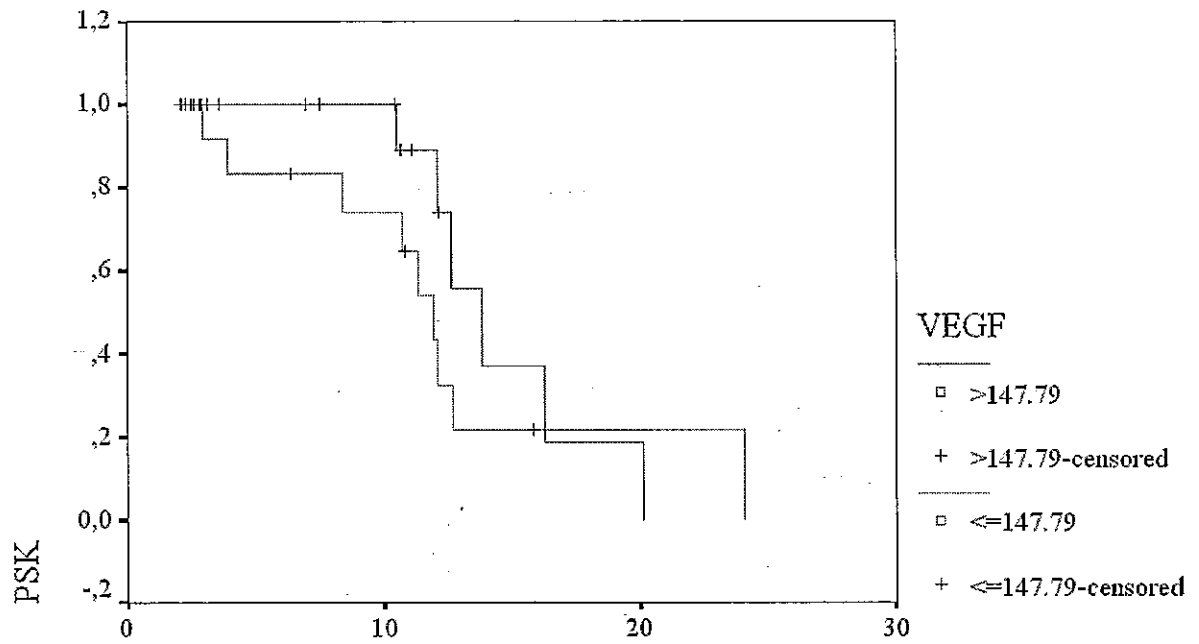
şekil 4.4. Hastaların cinsiyetine göre GSK eğrileri



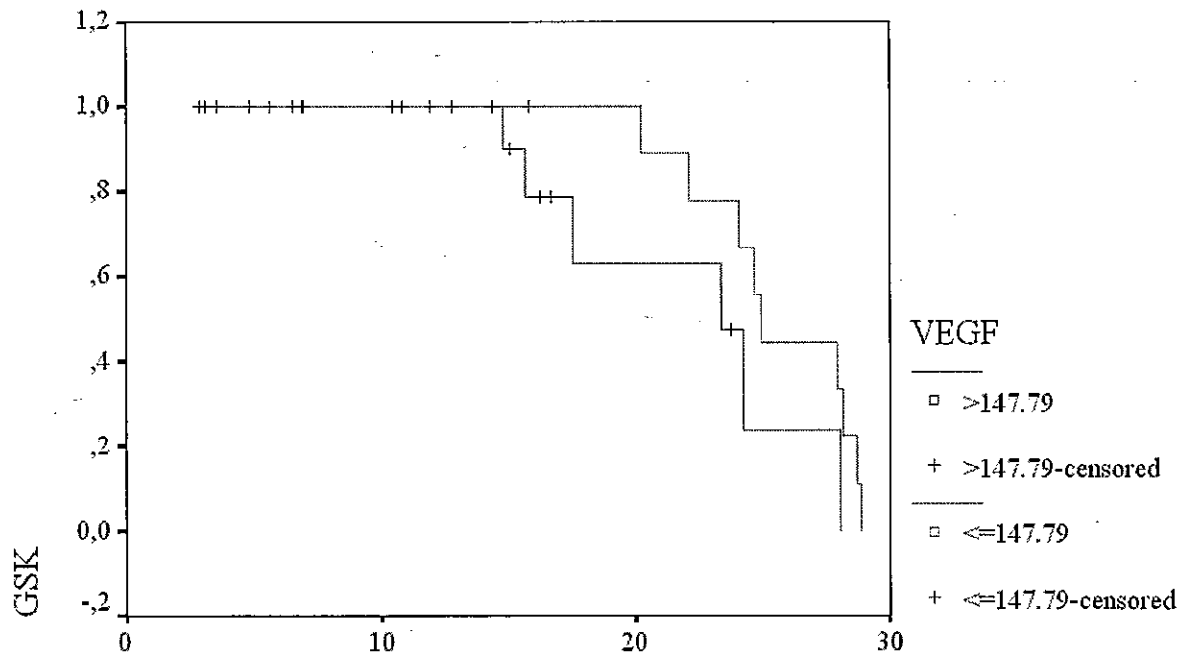
Şekil 4.5. Hastaların kemoterapi altındaki durumlarına göre PSK eğrileri



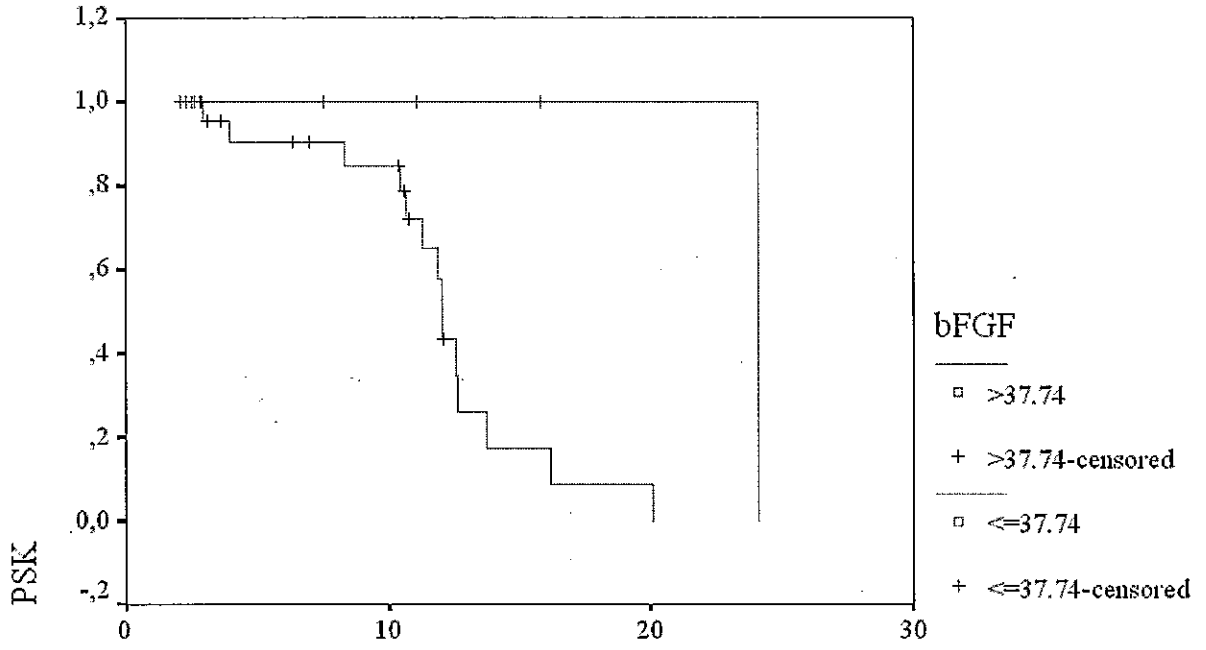
Şekil 4.6. Hastaların kemoterapi altındaki durumlarına göre GSK eğrileri



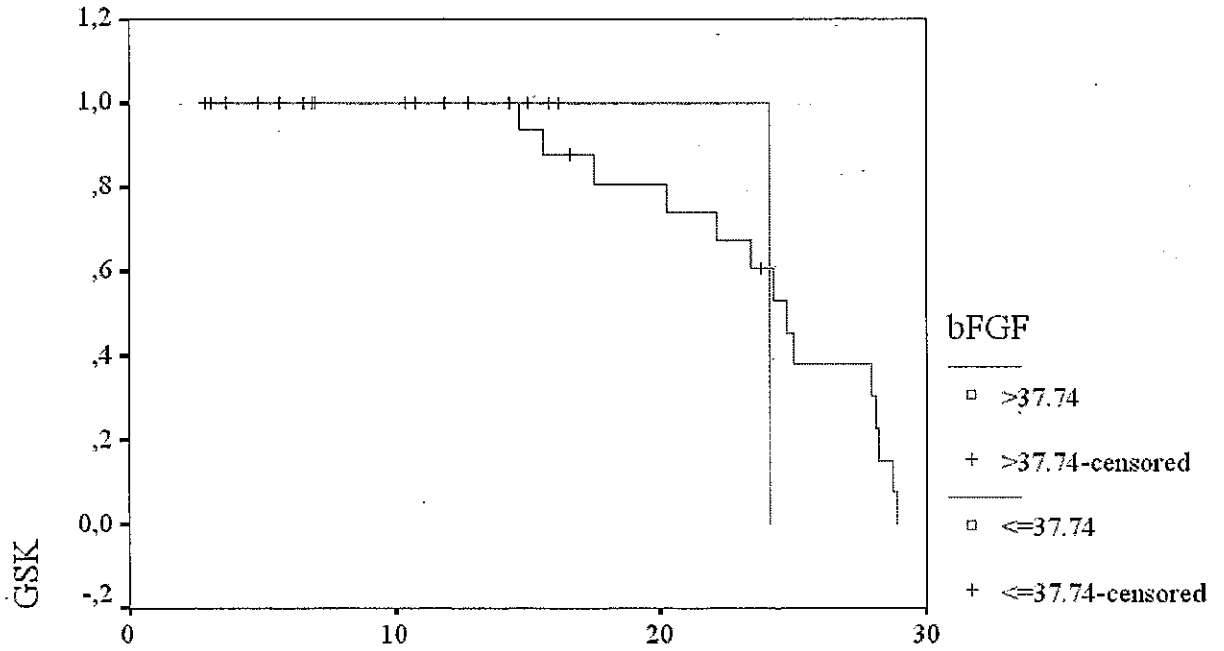
Şekil 4.7. VEGF'ye göre PSK eğrileri



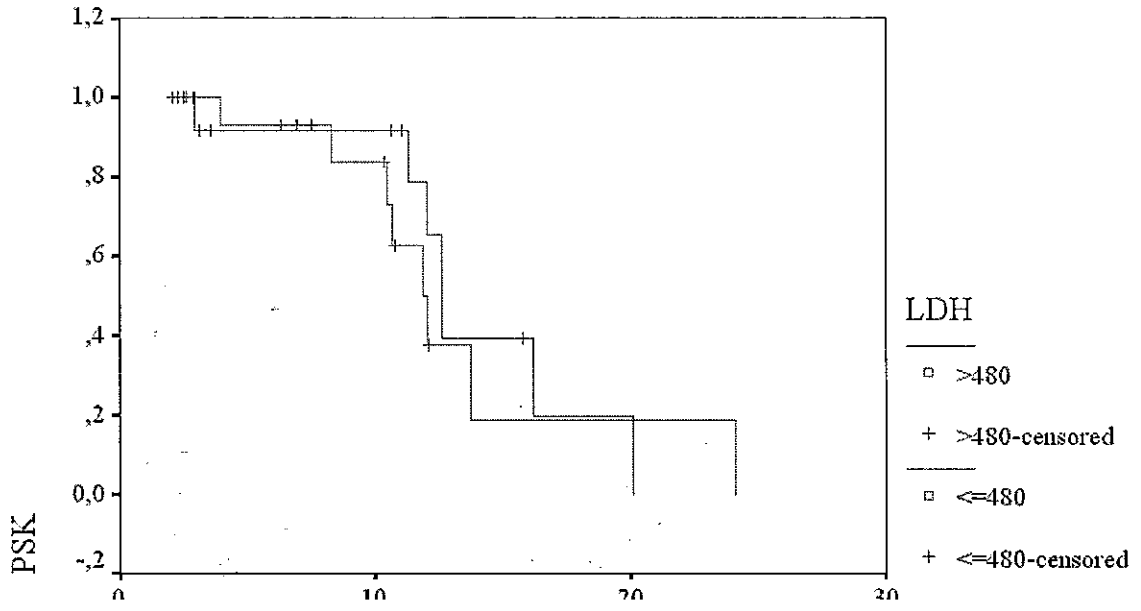
Şekil 4.8. VEGF'ye göre GSK eğrileri



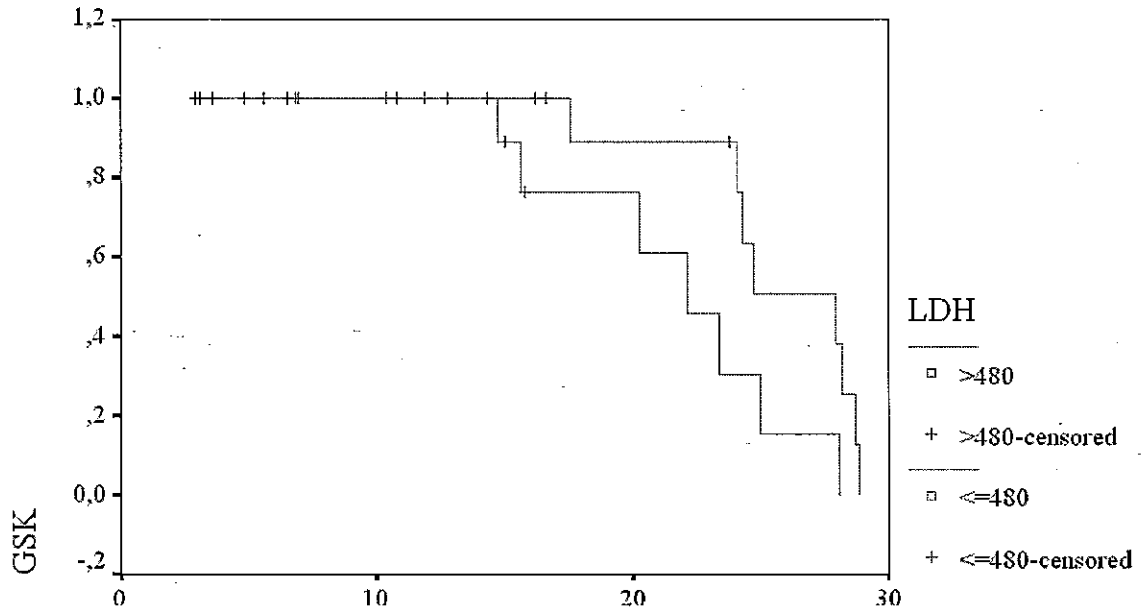
Şekil 4.9. bFGF'ye göre PSK eğrileri



Şekil 4.10. bFGF'ye göre GSK eğrileri



Şekil 4.11. LDH'ya göre PSK ve GSK eğrileri



Şekil 4.12. LDH'ya göre PSK ve GSK eğrileri

Hastaların, VEGF değerleri kemoterapi altındaki durumlarına göre (parsiyel yanıt, stabil ve progrese) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Kemoterapi altındaki duruma göre VEGF değerleri ve karşılaştırmaları

Kemoterapi altında durum	VEGF - 0 ¹		VEGF - 1 ²		n	p	SH	r	p
	Ortalama	SH	Ortalama						
Parsiyel Cevap	351.43	74.52	42.59	11	0.001	4.35	0.820	0.002	
Stabil	180.85	42.22	56.68	12	0.011	6.88	0.231	0.471	
Progrese	206.19	65.76	35.80	10	0.032	2.75	-0.559	0.093	

¹VEGF0: tedavi öncesi; ²VEGF1: tedavi altında son ölçülmüş değer

Kemoterapi altında parsiyel cevap alınan 11 hastanın VEGF değeri, kemoterapi öncesi VEGF değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$). Stabil yanıt alınan 12 hastanın VEGF değerlerinde de parsiyel cevapta da olduğu gibi anlamlı bir farklılığın ilk değerlere göre ortaya çıktığı istatistiksel olarak kanıtlanmıştır ($p < 0.05$). Kemoterapi altında progrese seyreden 10 hastanın VEGF değerleri ile başlangıç VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p < 0.05$). Parsiyel cevap alınan hastaların başlangıç ve son alınan VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü bir korelasyon mevcuttur ($r: 0.820$; $p < 0.01$). Stabil yanıtla takip edilen hastalar ve progrese seyreden hastaların başlangıç ve sonuç VEGF değerleri için korelasyonu karşılaştırıldı ve ilişkileri saptanmadı.

bFGF değerleri hastaların parsiyel cevap, stabil yanıt ve progrese olmalarına göre karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Kemoterapi altındaki duruma göre bFGF değerleri ve karşılaştırmaları

Kemoterapi altında durum	bFGF – 0 ¹		bFGF – 1 ²		p	SH	r	p
	Ortalama	SH	Ortalama	N				
Parsiyel Cevap	43.34	2.50	41.93	11	0.531	2.91	0.687	0.020
Stabil	45.02	2.32	45.13	12	0.961	2.22	0.478	0.116
Progrese	42.51	0.96	44.02	10	0.553	3.15	0.629	0.052

¹ bFGF 0: tedavi öncesi; ² bFGF 1: tedavi altında son ölçülmüş değer

bFGF değerleri açısından hastaların klinik takip sonuçlarına göre tanımlanan gruplar itibariyle başlangıç ve sonuç değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Parsiyel cevap alınan hastaların başlangıç ve son alınan bFGF değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur (r: 0.687; p< 0.05). Stabil yanıtı ve progrese seyreden hastaların başlangıç ve sonuç bFGF değerleri için korelasyonu karşılaştırıldı ve ilişkileri saptanmadı.

Kolon ve Rektum hastalarında ayrı ayrı tek değişkenli PSK ve GSK değerlendirmesi

Kolon ve rektum kanseri tanısı almış hastaların VEGF değerlerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkisini belirlemek için tek değişkenli analiz (Kaplan – Meier) yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda VEGF parametresinin, progresyonsuz sağkalımda rektum ve kolon kanseri tanılı hastalar açısından anlamlı bir faktör olarak belirlenmezken, genel sağkalımda rektum kanseri tanılı hastalar açısından önemli bir faktör olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.11. Kolon ve Rektum Kanseri tanılı hastalarda tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım sonuçları

	N	Ortalama (ay)	Medyan (ay)	% 95 GA	p
Rektum: VEGF					
≤ 147.79	6	10.06	11.90	(6.41- 17.39)	0.066
>147.79	9	15.49	13.77	(11.90 – 15.64)	
Kolon: VEGF					
≤ 147.79	8	14.18	11.30	(9.67 – 12.93)	0.789
>147.79	10	13.94	16.20	-	

Tablo 4.12. Kolon ve Rektum Kanseri tanılı hastalarda tek değişkenli analizde genel sağkalım sonuçları

		N	Ortalama (ay)	Medyan (ay)	% 95 GA	p
Rektum: VEGF	≤ 147.79	6	27.44	27.93	(24.79 – 31.07)	0.016
	>147.79	9	22.00	23.37	(10.81 – 35.93)	
Kolon: VEGF	≤ 147.79	8	24.00	24.07	(19.90 – 28.24)	0.709
	>147.79	10	22.27	28.07	-	

Cox Regresyon Modeli

Cox regresyon çözümlenmesinde değişken düzeylerinden hastalık üzerinde en az etkisinin olduğu düşünölen düzey referans kategorisi olarak alınmakta ve değişken düzeylerinin yorumlanması buna göre yapılmaktadır. Bu çalışmada, modeldeki değişken için β parametresi ve standart hatası (S.H.), p değeri, hazard oranı - $Exp(\beta)$ ile değişken düzeyleri için hazard oranının alt ve üst sınırları verilmiştir.

Hastaların çok değişkenli analiz ile sağkalımlarını etkileyen faktörler araştırıldı. Çok değişkenli analizde cinsiyet, tümör lokalizasyonu, kemoterapi basamağı, metastaz durumu, kemoterapi altında durum, LDH, VEGF ve bFGF progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler olarak hesaba katıldı. PSK'yı belirleyen prognostik faktörler VEGF (p:0.005), tümör lokalizasyonu (p:0.014) ve kemoterapiye yanıt durumu (p:0.046) olarak saptandı. Sonuçlar Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların progresyonsuz sağkalımını etkileyen faktörleri araştıran çok değişkenli analiz sonuçları (Cox Regresyon)

Değişken	β	SH	p	$Exp(\beta)$
Cinsiyet	-1.441	1.053	0.171	0.237
Tümör Lokalizasyonu	-3.081	1.252	0.014	0.046
Kemoterapi basamağı	-2.841	1.548	0.067	0.058
Operasyon durumu	3.241	1.865	0.082	25.557
Metastaz Lokalizasyonu	-1.004	0.970	0.301	0.366
VEGF	-2.721	0.969	0.005	0.066
bFGF	20.684	211.514	0.922	961538733
Kemoterapiye yanıt	2.226	1.117	0.046	9.265
LDH	-0.725	1.013	0.474	0.484

Çok değişkenli analizde genel sağkalımda operasyon durumu (p:0.027), kemoterapiye yanıt (p:0.044) ve VEGF (p:0.023) etkili faktörler olarak belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların genel sağkalımını etkileyen faktörleri araştıran çok değişkenli analiz sonuçları (Cox Regresyon)

Değişken	β	SH	p	$Exp(\beta)$
Cinsiyet	-0.637	0.679	0.348	0.529
Tümör Lokalizasyonu	-0.046	0.567	0.936	0.955
Kemoterapi basamağı	0.894	0.705	0.205	2.445
Operasyon durumu	1.936	0.873	0.027	6.932
Metastaz Lokalizasyonu	-0.792	0.803	0.324	0.453
VEGF	1.687	0.742	0.023	5.402
bFGF	-0.381	0.651	0.559	0.684
Kemoterapiye yanıt	0.747	0.371	0.044	2.111
LDH	-0.277	0.881	0.753	0.758

Bevacizumab yan etkileri olarak, çalışmamızda, hipertansiyon 10 hastada (% 30.3), kanama diatezi (hematokezya, hemoptizi) 6 hastada (% 18.2), proteinüri 4 hastada (% 12.1), grade III nötropeni 3 hastada (% 9.09), grade III diyare 3 hastada (% 9.09), grade II-III ürtiker 1 hastada (% 3.0), grade III trombositopeni 1 hastada

(% 3.0), hipertiroidi 1 hastada (% 3.0) gözlenmiştir. KT 'ye bağlı ölüm olgusu yoktur.

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kolorektal kanser kadınlarda ve erkeklerde üçüncü en sık görülen kanserdir ve yine her iki cinste kanserden ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alır. US'te 2008 yılında tüm yeni kanser vakaları arasında kolon ve rektum kanseri erkeklerde en sık görülen prostat, AC ve bronş kanserinden, kadınlar arasında en sık görülen meme, AC ve bronş kanserinden sonra üçüncü sırayı oluşturmaktadır ve bunların toplamı her iki cinste yeni tanı konan kanserlerin % 50'sini oluşturur. Kanserden ölüm; 1990-2004 arasında erkeklerde % 18.4; 1991-2004 arasında kadınlarda % 10.5 azalmıştır. Erkeklerde AC, prostat ve CRC, kanserden ölüm oranındaki azalmanın % 80'ini oluştururken, kadınlarda meme ve CRC'den ölümlerde azalma, bu azalmanın % 60'ını oluşturmaktadır. Erkeklerde AC CA'dan ölümlerin azalmasının nedeni sigara kullanımının azalması, CRC'den ölümlerin azalmasının nedeni erken tanı ve tedavidir (1).

CRC tarama programlarına rağmen, yaklaşık % 20 hastada tanıda metastatik hastalık vardır. Bunun ötesinde, evre II-III CRC hastalarında sadece cerrahi tedavi yapılan veya cerrahi sonrası adjuvan 5FU tedavisi alan hastaların değerlendirildiği 7 randomize çalışmanın sonuçlarında hastalıksız sağkalım (PSK) kemoterapi alanlarda % 67 ve sadece cerrahi tedavi alanlarda ise % 55'tir. Bu hastaların bir bölümünün adjuvan tedaviye rağmen rekürrens yaşadığını göstermektedir.

Kolon ve rektum kanseri tedavisinde son on yılda ortalama sağkalımı ikiye katlayacak şekilde büyük adımlar atıldı. Metastatik hastalık tedavisinde, tedavi rejimlerine yeni biyolojik ajanların eklenmesi yeni bir dönem açmıştır (83). mCRC'li hastada ortalama sağkalım tedavisiz 9 ayın altında iken, yeni sitotoksik ilaçlarla ve hedefe yönelik ajanlarla 20 aya çıkmıştır (84). 30 yıldır, anjiogenez bağımlı tümör gelişimi ve metastaz hipotezleri kurulduğundan beri, malignitede anti anjiogenik tedavi konusunda yoğun araştırmalar yapıldı. BV, FDA tarafından ilk onaylanan anjiogenez inhibitörü humanize monoklonal Ig G antikordur, % 93 insan, % 7 murin protein zincirinden oluşmaktadır ve bütün aktif VEGF isoformlarını inhibe etmektedir (85). BV'ın KT'ye eklenmesinin klinik yararları ve PSK, GSK da istatistiksel olarak anlamlı artışlar yaptığı gösterilmiştir (86). BV'ın standart KT'ye eklenmesi, anti VEGF reseptör tirozin kinaz kullanımı, aktivitesinde geniş spektrum sağlayabilir, mCRC, mNSCLC, mRCC, GIST gibi ilerlemiş kanserlerde etkinliğini

arttırabilir (87). Kolorektal kanserde antianjiogenik tedavilerin tek başlarına yada standart tedavi ile birlikte uygulanması tartışılabilir, ancak öncelikle yapılması gereken bu tedavilerden fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesidir. Kliniğimize başvuran metastatik kolorektal kanser tanılı 33 hastada anjiogenezisin en önemli faktörü olan VEGF ve bFGF serum düzeylerini, kolorektal kanserde prognostik önemini, diğer klinik bulgularla ilişkisini ve tedaviye cevabı belirlemede değerini ve uygun hasta grubunun kimler olabileceğini bu çalışmada araştırdık.

Bu çalışmaya katılan 33 hastanın medyan yaşı 61 (38-75), ortalama yaş 58.88 yıl olarak hesaplanmıştır. Mentş ve ark.(88)'ının tek merkezli 200 vakalık serisinde, 130 kolon kanseri, 70 rektum kanserli vaka çalışmaya alınmıştır. Kolon kanseri vakalarının % 35'i kadın, % 65'i erkek iken, rektum kanserli hastaların % 40'ı kadın, % 60'ı erkek, ortalama yaş (61±13) dır. Kolon kanserli hastalarda 5 yıllık genel sağkalım % 75.6, rektum kanserli hastalarda % 88.4 olarak bulunmuş. Kolon kanserli hastada 5 yıllık sağkalım Evre IV'te % 32, rektum kanserinde 5 yıllık sağkalım Evre IV'te % 33.3 olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın 23'ü (% 69.7) kadın, 10'u (% 30.3) erkektir. Çalışmamızda cinsiyet tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde PSK ve genel sağkalıma etkili bir faktör olarak saptanmamıştır. Hastalarımızın kadın oranı yüksek bulunmuştur. Kabbinavar ve ark. (89)'nın yayınlarında, sağkalım oranının CRC'li kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. CRC insidansı African American kadınlarda erkeklere göre 65 -70 yaş arası azalmaktadır, bu farklılığın östrojen nedeni ile olabileceği düşünülmektedir. Östrojen, distal ve proksimal CRC riskinin azalması ile ilişkilidir (90). Fotsis ve ark. (91)'nin yaptığı çalışmada solid tümörlerde 2-metoksiöstradiolün, endojen östrojen metaboliti, neovaskülarizasyonu inhibe ederek tümör büyümesini engellediği invitro çalışmada gösterilmiştir. Han-Shiang ve ark. (92)'nin 2082 vakadan oluşan çalışmalarında erkek cinsiyet kötü prognostik olarak değerlendirilmiştir. Park ve ark. (93)'nin 2230 kolorektal kanser vakasından oluşan çalışmalarında cinsiyetin sağkalımda prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların 28'i (% 84.4) opereydi ve 18'inde (% 54.5) tümör kolon, 15'inde (% 45.5) rektum lokalizasyonluydu. Çalışmamızda tümör lokalizasyonu (kolon yada rektum) tek değişkenli analizde incelendiğinde, PSK ve

GSK'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak cox regresyon analizinde tümör lokalizasyonunun PSK 'da etkili bir faktör olduğu sonucuna varıldı. Alıcı ve ark. (94)'ı tarafından yapılan çalışmada 466 CRC'li hasta, 41 yaş altı ve üzeri şeklinde gruplandırıldığında, iki grup arasında cinsiyet, TNM evrelemesi, tümör lokalizasyonu, LDH ve CEA düzeyi açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Tek değişkenli SK analizinde yaş, evre, rektal tümör lokalizasyonu, lenfatik invazyon gelişimi, yüksek serum LDH ve CEA düzeyi CRC'li genç hastalarda kötü sağkalımı gösteren faktörler olarak, çok değişkenli analizde ise tümör lokalizasyonu TNM evrelemesi sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Park ve ark. (95)'nın 1446 rektum kanseri hasta ile yapılan çalışmalarında tek değişkenli SK analizinde yaş anlamlı bulunmamış, ancak cinsiyet, preoperatif CEA düzeyi, lenf nodu metastazı anlamlı, multivaryant analizde ise CEA düzeyi, barsak duvarına derin invazyon anlamlı bulunmuştur.

Hastalarımızda metastatik organ sayısı 1 olan 24 hasta (% 72.7), 2 olan 8 hasta (% 24.2) , 3 olan 1 hasta (% 3.0) mevcuttu. Sadece KC metastazı olan 13 hasta (% 39.4), KC dışı organ metastazı olan 20 hasta (% 60.6) olarak bulundu. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde metastaz lokalizasyonunun PSK ve GSK üzerine etkili bir faktör olmadığı belirlendi. KC, CRC metastazının en fazla geliştiği ve en kritik alandır (66). Son zamanlarda KC metastazlı CRC'li hastalara, unrezektable tümörü, hepatic rezeksiyona uygun hale getirmek için preoperatif sistemik KT verilmektedir. İrinotekan bazlı KT'lerde steatohepatit, oxaliplatin bazlı KT'lerde sinüzoidal zedelenme geliştiği rapor edilmiştir. Bu bilgilere istinaden Ribero ve ark. (96)'ı çalışmalarında 5FU/OX/BV protokolünün 5FU/OX'dan daha efektif olduğunu ve 5FU/OX'ya eklenmesi ile BV'nin hepatic zedelenme şiddetini azalttığını göstermişlerdir.

Biz kliniğimize başvuran hastaları TNM evreleme sistemine göre evrelendirdik. Gelecekte kanser taramalarının artmasıyla, yeni tedavilerin keşfiyle, yeni moleküler biyomarkırların kullanımı ile TNM sisteminin doğruluğu azalabilir. Karsinogenezisi, hastanın hastalığının evresine göre tanımlamak yerine, tümör ve konağın moleküler karakteristiğine göre tanımlamak daha doğru olacaktır. Tedavi sadece tümör lokalizasyonuna göre değil, tümörün ve kişinin moleküler biyolojisine göre planlanmalıdır (97). Biyomarkırların, geniş potansiyel klinik yararlanımı olursa,

tedavi programında noninvaziv yol gösterebilir (98). Bizim hastalarımızda başlangıçta yüksek VEGF düzeyi olanlarda, antiVEGF tedavi ile PSK'ın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hâlbuki GSK'da bu rektum kanserinde istatistiksel anlamlı olarak daha kısa SK ile birlikte. Bu analizler ışığında, tedavi başlangıcında bu değerlerin kullanılmasının yarar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmadaki 33 hastamızın progresyonsuz sağkalımı medyan 12.6 ay, genel sağkalımı medyan 24.3 ay olarak saptandı. Son zamanlara kadar FU, CRC'de tek sistemik kemoterapiydi. Aktivitesini primer olarak DNA sentezinin anahtar enzimi timidilat sentetazı bloke ederek gösteren FU etkisini arttırdığı için LV birlikte verilmektedir. FU /LV, CRC'de ortalama surveyi 6 aydan 11 aya çıkarmıştır. Son 5 yılda CRC'de 2 tanesi klasik sitotoksik ilaçlar, irinotekan ve oxaliplatin, diğer 2 tanesi CV ve BV, monoklonal antikorlar olmak üzere tedavilere eklenmiştir (99). 1.basamak tedavide FOLFOX, FOLFİRİ, IFL/BV kombinasyonunun, 2.basamak tedavide FOLFOX/BV rejiminin yararlı etkinliği randomize çalışmalarda kanıtlanmıştır (100). Hurwitz ve ark. (101)'ı tarafından 813 mCRC'li hastada 1.basamak tedavide BV'nin, irinotekan, FU, LV eklenmesiyle medyan sağkalımın 15.6 aydan 20.3 aya çıktığı (p<0.001) gösterilmiştir. 1yıl sonra Hurwitz ve ark. (102)'ı, 923 hasta ile yaptıkları Faz III çalışmada, 1.basamak tedavide FU/LV/BV, IFL/plasebo rejimi, IFL/BV rejimi ile karşılaştırmıştır. Ortalama sağkalım FU/LV /BVde 18.3 ay, IFL/plasebo grubunda 15.1 ay (p:0.25), PSK sırayla 8.8 ve 6.8 ay (p:0.41) bulunmuş. Moehler ve ark. (103)'ün 46 hasta ile yapılan çalışmalarında 1.basamak tedavide irinotekan/kapesitabin tedavisinin BV'lı ve BV'sız gruplar olarak mCRC'de etkinliği değerlendirildi. BV'lı grubun tümör gelişiminin kontrolünde efektif olduğu gösterildi. CAPİRİ (kapesitabin /irinotekan) ve CAPİRİ/BV PSK sırasıyla 11.4 ay -12.8 ay (p:0.19), GSK 15 ay-24 ay (p:0.53) olarak saptanmış ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sobrero ve ark. (104)'ün Faz IV çalışmalarında, 1.basamak tedavide BV'nin FOLFİRİ ile birlikte etkinliği değerlendirildi. Daha önce en iyi sonuç alınan çalışmalardan AVF2107 (BV/IFL) çalışmasında cevap oranı % 44.8 iken, bu grupta % 53.1 olarak saptandı. AVF2107 çalışmasında PSK 10.6 ayken, BV/FOLFİRİ grubunda 11.1 aydı (337 gün; % 95 güven aralığı:10.3-12.1ay). Bu çalışmada GSK 22.2 ay (676 gün; % 95 güven aralığı: 20.5 – 25.9 ay) olarak hesap edildi.

Kabbinavar ve ark. (105)'ı tarafından yapılan çalışmada ise, 241 hastaya FU/LV veya IFL, 249 hastaya FU/LV/BV verilmiştir. Genel SK, FU/LV/BV verilen grupta ve kontrol grubunda sırasıyla 17.9 ay-14.6 ay (p:0.0081), PSK 8.8 ay-5.6 ay (p:0.0001) olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Tedavi görmemiş mCRC'li hastalarda, geniş, faz III, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, irinotekan/FU/LV(IFL) tedavi rejimine BV eklenmesi ile ortalama sağkalım 15.6 aydan, 20.3 aya (p<0.0001) yükselmiştir. PSK da 6.2 aydan, 10.6 aya (p<0.0001), cevap oranı % 34'ten % 44.8'e (p:0.0036), cevap süresi 7.1 aydan 10.4 aya (p:0.0014) yükselmiştir. Buna rağmen IFL gibi irinotekan bazlı rejimlerde, antitümör etkinliğin ve SK artışının, FU bazlı rejime göre daha fazla olmasına rağmen nötrojeni, diyare gibi toksik etkileri daha fazladır. FOLFOX gibi oxaliplatin bazlı rejimler diğer alternatiftir. BV'nin FU /LV'ye eklenmesi, etkin 1.basamak tedavi rejimi alternatifidir. BV'nin FU/LV'ye eklenmesine dair 3 klinik çalışma yapılmıştır. Birincisi (Çalışma 1); 104 hastanın katıldığı FU/LV/BV ile FU/LV'in karşılaştırıldığı faz II çalışma, ikincisi (Çalışma 2) 209 hastayla FU/LV/BV yada FU/LV verilen geniş faz II randomize çalışmadır. Üçüncü çalışma (Çalışma 3) ise; 110 hasta içeren, BV/FU/LV rejimi alan iki ana tedavi grubu ile yapılmıştır. Üç çalışmada da BV eklenen grupta, tedaviye cevap oranında artış bulundu. Çalışma 1 ve 2'de FU/LV/BV tedavisi ile PSK değerindeki artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmesine rağmen Çalışma 3 'te ise FU/LV tedavisini BV eklenmesi ile PSK artışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Genel SK her üç çalışmada da artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Oxaliplatinin, infüzyonel FU/LV rejimine eklenmesi, yalnız FU/LV'ye göre survivali 1,5 ay artırır, diyare, nötrojeni ve nörosensoriyal toksisitede artış görülür. İrinotekan FU/LV 'ye eklendiğinde survivali 2.2 ay artırır. Kombine analizde BV survivali 3.3 ay daha fazla arttırmıştır. FU bazlı KT'nin sonlanma noktasında PSK analiz edildiğinde; irinotekanla 2.7 ay, oxaliplatinle 2.8 ay, BV ile 3.2 ay PSK'nın arttığı tespit edilmiştir.

BV yada CPT tek başına, ratlarda subkutan tümör implantasyonunda tümör gelişimini suprese ettiği gösterilmiştir. Bu bilgidен yola çıkarak Mizobe ve ark. (106)'ının çalışmalarında, BV/CPT kombinasyon rejiminin, tümör gelişiminde her iki monoterapi ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu göstermiştir.

Kombinasyon terapi sonucunda tümör hücre proliferasyonunun azaldığı, tümör hücre apoptozisinin arttığı, MVD'nin, BV'lı grupta BV'sız gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu kombine antitümör etki mekanizmasının, subkutan implante edilmiş kolon kanserinde anjiogenezis supresyonunda, apoptozis supresyonunun sinerjistikliğini şüphelendirmiştir. Sinerjizm için sonuç, BV'ın antitümör aktiviteyi bazı antikanser ajanlarla (topotekan, paclitaxel, gemicitabine) birlikte kullanımda arttırdığı prelinik modellerde gösterilmiştir. Antianjiogenik ajanların, tümör vaskülaritesinin normalizasyonunu indüklediği ve tümör dokusunda interstisyel basıncı azalttığı rapor edilmiştir. Bunun sonucunda, antikanser ilaçların tümör dokusuna geçişi artmaktadır.

Birinci ve ikinci basamak mCRC tedavisinde sağkalımı iyileştirmede BV'ın yerini araştırmak amacıyla Grothey ve ark. (107)'ı tarafından yapılan BRİTE çalışmasında, mCRC'li 1953 hasta alındı. BV tedavisi altında 19.6 ay takip sonunda 1445 hastada, PSK 10 ay, medyan sağkalım 25.1 ay olarak rapor edildi. Bu hastalardan kayıtlı olanlar 3 gruba ayrıldı. 253 hastanın progresyon sonrası tedaviyi kabul etmedi, 531 hasta BV'lı tedavi almadı, 642 hasta BV'lı tedaviyi kabul etti. Median sağkalım bu gruplarda sırasıyla 12.6 ay, 19.9 ay ve BV'lı grupta 31.8 ay olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde de progresyon sonrası BV tedavisi ile devam etmenin artmış sağkalımda güçlü ve bağımsız bir faktör olduğu gösterildi. Kabbinavar ve ark. (108)'nin CRC'li 65 yaş ve üzeri 439 hastanın katıldığı çalışmada BV ile KT 218 hastaya, plasebo ile KT 221 hastaya verilmiş. Medyan sağkalım BV'lı grupta 19.3 ay, plasebo-verilen grupta 14.3 ay, PSK, BV'lı grupta 9.2 ay, BV almayan grupta 6.2 ay olarak hesaplanmıştır. BV, PFS ve GSK'yı arttırmıştır.

Hochster ve ark. (109)'ı tarafından, metastatik veya rekürren CRC'de 1.basamak tedavide güvenilirliği ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla TREE 1 (Aralık 2002-Kasım 2003) ve TREE2 (Kasım 2003-Nisan 2004) çalışmaları yapılmıştır. TREE 1 çalışmasında, 50 hastaya FOLFOX6, 50 hastaya FOLFOX (FU/LV/oxaliplatin), 50 hastaya CapeOx (capecitabine/oxaliplatin) tedavisi verilmiştir. Bu çalışmanın devamı olan TREE 2 çalışmasına ise 223 hasta katılmış, bu rejimlere BV eklenmiştir. TREE 1 çalışmasında ortalama sağkalım sırasıyla 19.2, 17.6, 17.2 ay iken, TREE 2'de 26.1, 20.4, 24.6 ay olarak tespit edilmiş. Literatürdeki birçok yayın BV tedavisinin 1. ve 2. basamak tedavide etkin ve güvenilir olduğunu

göstermektedir. Hastalarımızda PSK medyan 12.6 ay, GSK 24.27 ay bulunmuştur, bu bulgular literatür ile uyumludur. Bizim çalışmamızda 33 hastanın 22'si (% 66.7) 1.basamak, 11'i (% 33.3) 2. basamak tedavi olarak BV almaktaydı. Çalışmamızda yaptığımız tek değişkenli ve çok değişkenli analizler sonucunda, KT basamağının PSK ve GSK üzerine etkili bir faktör olmadığını saptadık. Çalışmamıza katılan 33 hastadan, progresyon saptadığımız 10 hastanın progresyon sonrası tedavilerine, daha önce almadıkları FOLFOX4, FOLFİRİ /cetuximab veya tek ilaç Kapecitabin tedavilerinden biriyle devam edildi.

Saltz ve ark. (110)'nın mCRC'li 1401 hastayla yapılan çalışmalarında oxaplatin bazlı KT'ye BV eklenmiş ve PSK plasebo grubunda 8 ay, BV alan grupta 9.4 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, BV ilave edilmesinin PSK'yı anlamlı derecede arttırmasına rağmen, sağkalımda ve cevap oranında anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Kohen ve ark. (111)'ı mCRC'li 430 hastada, sirkülasyondaki tümör hücrelerinin bazal ve tedavi altındaki değerlerini immunomagnetik dağılım tekniğiyle değerlendirdi. BV, irinotekan, oxaliptatin rejimlerini 1., 2. yada 3. basamak tedavide alan, yaklaşık yarısı 65 yaş ve üzeri olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma sırasında % 71 hastada ölüm görülmüş, ortalama sağkalım 25.8 ay olarak saptanmıştır. Cox regresyon analizi ile bakıldığında CTC bazal değeri, yaş, tedavi basamağı ve ECOG performans durumunun PSK ve GSK için güçlü bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır.

Arkenau ve ark. (82)'inin çalışmalarında, standart tedavi alıp başarısız olan hastalar, daha önce BV alıp almamalarına göre ayrıldılar. PSK daha önce bevacizumab alan hastalarda 2.2 ay iken, almayanlarda 2.5 aydı, medyan GSK ise öncesinde BV alan grupta hafif yüksekti. Bu randomize faz II-III çalışmalar, hedef ajanları kullanarak konvansiyonel tedavilerde başarısız olan hastaların anlamlı bir kısmında, anlamlı bir klinik fayda sağladığını açık olarak göstermektedir. 70 yaş ve üzerinde CRC'li hastalarla Puthillath ve ark.(112)'nin faz II çalışmalarında capesitabine/BV protokolü verilerek, PSK 9.5 ay, GSK 21.2 ay olarak bulunmuştur, el ayak sendromu ve ATE dışında beklenmedik ve fatal bir toksisite gözlenmemiştir. Yine bir faz II çalışmada, Kabbinar ve ark.(113)'nin BV'ın FU/LV'ye eklenmesi

ile GSK'ı yalnız FU/LV'ye göre 3.7 ay, PSK'ı 3.7 ay daha fazla arttırdığını göstermişlerdir.

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki; BV, KT ile birlikte kullanıldığında ortalama sağkalımı ve PSK'ı arttıran, etkin, iyi tolere edilebilir bir tedavi rejimidir. Bizim çalışmamızda da ortalama sağkalım ve PSK değerleri, diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında birbirine yakın aralıklarda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalara FOLFİRİ/BV protokolü verilmiştir. Hastalarımızda tedaviye bağlı ölüm görülmemiştir.

Brandi ve ark.(114)'nın bir yayınında, daha önce BV'sız tedavi alan ilerlemiş CRC'li hastalara, FOLFİRİ/BV protokolü verilmiş, 6 kür sonrası BV tedavisi ile hastanın AC ve KC 'indeki lezyonlarında anlamlı derecede küçülme PET CT ile görüntülenmiştir. Bu çalışmada BV tedavisinin etkinliği moleküler görüntüleme ile kanıtlanmıştır (51). FOLFİRİ yaşam kalitesinde düzelme sağlarken, IFL'nin daha toksik bir rejim olduğu görülmüştür (21).

Çalışmamızda tedavi öncesi prognostik faktörlere baktığımızda, ilk başvurudaki LDH düzeyinin, hastaların % 52'sinde normalden yüksek (>480U/L) olduğunu tespit ettik. LDH değerini, kürler arası karşılaştırdığımızda, tedavi sırasında LDH değerinin düştüğü belirledik ancak LDH değerini KT altındaki duruma göre incelediğimizde, başlangıç ve sonuç değerleri arasında korelasyon saptamadık. LDH parametresini tek değişkenli analizde incelediğimizde ise, genel sağkalım açısından prognostik olduğunu, LDH değeri üst sınırın üzerinde olan hastalarda sağkalım sürelerinin daha kısa olduğunu belirledik.

LDH izoenzimlerinden LDH 5, anaerobik glikolizin düzenlenmesinde çok önemlidir. LDH 5 transkripsiyonu, HIF 1 alfa ve 2 alfa tarafından düzenlenir. Suh ve ark. (115)'ı tarafından 75 CRC'li hastada immunohistokimyasal teknikle, yüksek LDH 5 içeriği saptanmıştır. Nükleer LDH 5 reaktivitesinin lenf nodu invazyonu ve uzak metastaz ile korele olduğu, LDH 5 upregülasyonu ve HIF 1alfa ve HIF 2alfa akümüülasyonu arasında direkt ilişki belirlenmiştir. HIF 1alfa'da, VEGF, vasküler dansite ve uzak metastazla bağlantılıdır.

Çeşitli çalışmalarda serum LDH düzeyinin pankreas, kolorektal, prostat kanseri, RCC, hematolojik malignensi (115), AC karsinomu, osteosarkom,

melanomu içeren neoplastik hastalıklarda kötü prognoz açısından prediktif olduğu gösterilmiştir (116).

Yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, LDH'nin malign hücrelerde prognostik markır olmasından yola çıkarak, opere CRC'li hastalarda LDH 5 ekspresyonuna bakılan çalışmada, tek değişkenli analizde LDH'nin kötü sağkalımla ilgili olduğu, çok değişkenli analizde LDH 5 güçlü bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmış. Koukourakis ve ark. (117)'inin çalışmalarında, vasküler invazyon ve VEGF 'ü önemli prognostik faktörler olarak saptanmış, ancak LDH ve VEGF ile vasküler dansite arasında bir ilişki saptanmamışlardır. Manly ve ark. (118)'ı tarafından 155 preoperatif, 200 postoperatif CRC'li hasta ile yapılan çalışmada, LDH'nin metastatik kolon kanserinde özellikle CEA ile birlikte kullanıldığında yararlı bir markır olduğu gösterilmiş, ancak ikisi arasında bir korelasyon saptanmamışlardır. Suh ve ark.(115)'ı LDH düzeyini, terminal hastalarda da surveyi göstermede anlamlı bulmuşlardır.

Bazı çalışmalarda VEGF'nin tümör hücreleri dışında aktive platelet, megakaryosit, monosit, T lenfosit, lökosit gibi hematolojik hücrelerde üretildiğinin gösterilmesi nedeniyle araştırmacıların çoğu serum VEGF ölçümünü plazmaya tercih etmişlerdir. Bizde çalışmamızda serum VEGF (VEGF 165) düzeyini ölçtük. Bizim çalışmamızda sVEGF kontrol grubunda medyan 93.60 pg/ml, ortalaması 85.26±62.53 pg/ml bulunmuştur. Hasta grubumuzda ise medyan 171 pg/ml, ortalama 245.39 pg/ml olarak yüksek saptanmıştır ve kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı (p:0.001) saptanmıştır. Biz üst sınır değerini kontrol grubunun ortalaması + 1 standart sapma olarak aldık ve 147.79 pg/ml olarak saptadık. Cinsiyetler baz alınarak, kadın ve erkek kontrol ve hasta gruplarının serum VEGF değerleri karşılaştırıldığında yine farklılığın anlamlı olduğu belirlendi.

Broll ve ark. (119)'nın çalışmaları tümör gelişiminin anjiogenez bağımlı olduğunu ve VEGF 'nin anjiogenik aktivitede en potent GF olduğu görüşünü desteklemiştir. Moleküler düzeyde VEGF A endotelial hücre gen ekspresyonunu yeniden programlar, çeşitli proteinlerin ekspresyonunun artmasına (prokoagulan doku faktörleri, fibrinolitik yolla ilgili proteinleri, MMP, NO sentetaz, çok sayıda mitojeni ve antiapoptotik faktörlerin bazıları) izin verir. VEGF A endotelial hücre sağkalım faktörü gibi çalışır, endotelial hücreleri apoptozise karşı korur. VEGF A

sekrete edilen en önemli glikoproteindir. VEGF sadece invaziv kanser hücrelerinden değil, over premalign lezyonlarından da eksprese edilir, ekspresyon düzeyi artışı malign progresyonla paraleldir. Sirkülasyondaki VEGF A ölçümü prognozu tahmin etmede önemli olabilir (50). Hanrahan ve ark. (30)'nın çalışmalarında kolon kanserinde VEGF ligant ve reseptörlerinin gen ekspresyonunu değerlendirdiler. VEGF ailesinin her bir varyantı, tümör gelişiminin her evresinde eksprese edilir. Özellikle VEGF A ve VEGF B normal doku ile karşılaştırıldığında adenomlarda fazla miktarda eksprese edildiği, VEGF A ve VEGF C, normal doku ile karşılaştırıldığında karsinomda daha fazla eksprese edildiği bulunmuştur. VEGF'nin endotelial hücreleri için sağkalım faktörü olduğu gösterilmiştir (120).

Kanser hastalarında platelet aktivasyonu ve kan örneklenmesi sırasında VEGF salınımı nedeni ile serum yada plazmadan VEGF ölçümü konusu tartışmalıdır. Karayiannakis ve ark. (67) serum VEGF düzeyi (VEGF nin en fazla bulunan isoformu olan VEGF 165 düzeyi) sağlıklı kontrol gruplarında ve CRC'li hastalarda ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Serum VEGF'sinin kontrol grubunda orjini ve biyolojik önemi açık değildir. VEGF ve VEGF R hematopoetik kök hücrelerde megakaryositlerde, plateletlerde, monositlerde fizyolojik endotelial bütünlüğün sağlanmasında endotelial mitojen rolü belirtilmiştir. CRC'li hastalarda preoperatif sVEGF düzeyi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. sVEGF düzeyi ve tümör evresi, invazyon derinliği, diferansiasyonu, LN durumu, visseral metastaz oluşumu arasında bağlantı saptanmıştır. Broll ve ark.(121)'ı çalışmalarında, tümör volümü ve VEGF serum konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyonu gösterdi. Tümör kitlesindeki artışın yüksek serum VEGF düzeyi ile ilişkili olduğunu kanıtladı. Ancak bu ilişkiyi, tümör volümü ve tümör VEGF konsantrasyonu arasında gösteremedi. Nakayama ve ark. (122) çalışmalarında plazma VEGF düzeyinin rekürrens ve kötü prognozu gösterdiği sonucuna vardılar.

Bizim çalışmamızda KT altında alınan yanıtlara göre (parsiyel cevap, stabil yanıt, progrese yanıt) VEGF'nin ilk ve son değerleri karşılaştırıldığında değerler arasında azalma yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu değerler arasında korelasyon değerlendirildiğinde sadece parsiyel cevap alınan hastalarda başlangıç ve son VEGF değeri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır.

Dirix ve ark. (72)'nin çalışmasında ise serum VEGF ve bFGF ölçülmüş, her iki anjiogenik faktörün serum düzeyi ile tümör progresyonu arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Operasyon öncesi VEGF ve bFGF yüksek saptanan hastaların operasyon sonrası bu değerlerin düşmesi, bu faktörlerin tümör dokusundan kaynaklandığını göstermektedir. Landriscina ve ark.(71)'nin çalışmasında VEGF'nin tümör ve serumda düzeyi hastalık evresi ile korele bulunmasına rağmen, aynı korelasyon bFGF'de saptanmadı. Durak ve ark.(123)'nin çalışmasında ise farklı olarak immunohistokimyasal teknikle VEGF ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki gösterilememiştir. Des Guetz ve ark.(124)'ü yaptıkları çalışma sonucunda, yüksek mikrodamar dansitesi ve VEGF ekspresyonu, anjiogenez markırı olduğunu ve CRC'li hastalarda kötü sağkalımı gösterdiğini bildirmişlerdir. Cristi ve ark.(62)'nin çalışmasında VEGF, MVD ve genetik değişim (p53 tümör ekspresyonu) arasındaki anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Bu çalışmada VEGF normal kolonik mukozada ve farklı diferansiasyonda adenomatöz poliplerde saptanamamıştır. Buna karşın, VEGF ekspresyonu kolon kanserli hastaların % 50'sinde tespit edildi. Yapılan tek değişkenli analizde, yüksek VEGF ekspresyonununa sahip hastaların, orta ve düşük ekspresyona sahip olan hastalara göre erken rekürrensle birlikte kötü prognoz ve ölüm göstergesi olduğu saptandı. Ancak patolojik evresine göre ayrıldıktan sonra bu farklılık gözlenmedi. Lee ve ark.(15)'ü çalışmalarında VEGF ekspresyonunun CRC'de progresyonla pozitif korele olduğunu bulunmasına rağmen, CRC'li hastalarda VEGF fenotipleri değerlendirildiğinde, konvansiyonel prognostik indikatörlerle karşılaştırıldığında ek prognostik değer vermediği sonucuna varmışlardır. Primer tümördeki VEGF ekspresyonu, VEGF negatif tümör ile karşılaştırıldığında daha az uzun dönem sağkalıma sahip olduğu görüldü (125).

Kaio ve ark.(126)'ü PD-ECGF, VEGF ve VEGF C 'nin invazyon alanında ekspresyonunun KC metastazı ve kötü prognozla ilişkili olduğu göstermişlerdir. Çok değişkenli analizde ise lenf nodu metastazı ve VEGF ekspresyonu kötü prognozu gösteren anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada anjiogenik faktörler çalışılmış ve ilerlemiş CRC'li hastalarda prognozu göstermede en yararlı prediktörün VEGF olduğu saptanmıştır. Malignensilerde damar dansitesi ve hastalık progresyonu arasındaki direkt korelasyon gösterilmiştir. Meme kanserinde artmış MVD metastaz riski ve kötü sağkalım ile koreledir. Benzer bulgular prostat, baş-boyun, testis

kanserinde de gösterilmiştir. Premalign ve malign kolorektal lezyonlarda, çevre normal doku ile karşılaştırıldığında artmış MVD bulunmuştur, polipler invaziv kanserlerden daha az vaskülerdir. Anjiogenezis artışı tümörün transmural genişlemesi ile koreledir, primer CRC'de artmış MVD hematogen metastaz insidansının artışı ile ilişkilidir, artmış MVD tümör rekürrens riskinin artışı ile koreledir (32). Aynı zamanda MVD ölçümü tümörün agresifliği ile koreledir (127).

Tüm CRC'li hastalarda VEGF ekspresyonu gösterilmiştir, ancak VEGF ekspresyon düzeyinin ve MVD'nin, BV tedavisi hakkında prognostik ve prediktifliği gösterilememiş çalışmalarda vardır. Tümörün yüksek düzeyde VEGF ekspresyonu, sirkülasyondaki VEGF'ü artırır, MVD artar, bunların her biri kötü SK ile ilişkilidir, kolon ve rektum adenokarsinomlarında uzak metastaz ve hastalık rekürrens insidansını arttırlar. Jubb ve ark.(3)'ü tarafından, 27'si metastatik, 285'i primer tümör olan 312 CRC'li hasta ile yapılan çalışmada VEGF ekspresyon ve lokalizasyonu insitu hibridizasyon ve immunohistokimyasal olarak saptanmış, ancak VEGF ekspresyonu BV tedavisine hasta subgruplarında alınan farklı cevaplarla ilişkilendirilememiştir. Bu çalışmadan çıkan analizle, mCRC'li hastalarda BV'nin IFL'ye eklenmesi ile SK'ı, VEGF, THBS-2 ekspresyonu ve MVD'den etkilenmeksizin arttırdığı sonucuna varmışlardır. Ancak birçok çalışmada MVD ile tümör rekürrensi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (128).

Akbulut ve ark. (74) 52 CRC'li hasta ile yaptıkları çalışmada VEGF ve bFGF düzeyini ELISA yöntemi ile ölçmüşler ve bFGF düzeyi ile hastalığın evresi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmada serum VEGF ve NO düzeyinin hastaların sağkalımında prognostik faktör olduğu ve bunların yeni anjiogenik indekste kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Celen ve ark.(129)'ün çalışmalarında 33 CRC'li hastada VEGF ve CEA değerinin klinikopatolojik değişkenlerle korelasyonu değerlendirilmiş. VEGF ELISA ile ölçülerek (VEGF ortalama değeri 248 pg/ml olarak alınmıştır, değer aralığı 5-1025 pg/ml) prognostik bir faktör olduğu, tümörün geleceği hakkında, tümör yükünü yansıtan CEA'dan daha fazla bilgi sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada vasküler ve lenfatik invazyonu olan hastalarda VEGF 'nin yüksek düzeyde olduğu görülmüş ancak sadece vasküler invazyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İleri evre hastalarda her iki markır yüksek bulunmasına

rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki markır düzeyi, büyük tümörü ve peritümöral vasküler invazyonu olan hastalarda yüksekti, daha küçük tümörü olan ve peritümöral vasküler invazyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tümör büyüklüğü ve VEGF arasındaki korelasyonun daha güçlü olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda bFGF kontrol grubunda medyan 33.5 pg/ml, ortalaması 32.85 ± 4.89 pg/ml bulunmuştur. Hasta grubumuzda ise ortalama değer 43.7 pg/ml, medyan 43.9 pg/ml olarak yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) saptanmıştır. Biz üst sınır değerini kontrol grubunun ortalaması + 1 standart sapma olarak aldık ve 37.74 pg/ml olarak saptadık.

İnsan CRC'inde yüksek bFGF tümörün metastatik yayılım olasılığının artışı ile ilgilidir ve bu konuda FGF ekspresyonu ve metastatik evre arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir. bFGF tümörün KT'ye rezistansı ile bağlantılıdır. Ayrıca serum bFGF tedavi almamış CRC'li hastada hastalık progresyonu için prediktif bir faktör olabileceği bildirilmiştir (69).

Daha önceleri bazı kolon adenokarsinom hücre yüzeyinde bFGF reptörleri tanımlanmıştı. Davies ve ark. (130) çalışmalarında hayvan modellerine tümör inoküle edilmiş ardından, bFGF infüzyonu verilmiş, bFGF verilen grupta tümör vaskülaritesinin arttığı, tümör proliferasyonu ve gelişimi in vivo olarak gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada tümör proliferasyonunda ve vaskülarizasyonundaki artış AC metastaz bölgesi ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmamıştır.

CRC'li hastalarda lenf nodu metastazının olması kötü prognozu gösterir. Sundlisaeter ve ark.(131)'ı lenfanjiogenezin tümör Evre II'ye ulaşmadan önce oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Lenfatik damar dansitesinin artışı CRC için negatif prognostik indikatör olabilir. Hayvan modelleri ile yapılan araştırmalarda FGF 2'nin anjiogenezisi ve lenfanjiogenezisi stimule ettiği gösterilmiştir. FGF 2 artışı prostat, meme, pankreas, gastrik, RCC de rapor edilmiştir. Hem artmış hem azalmış regülasyonu CRC'de rapor edilmiştir. FGF 2 mRNA ve proteininin CRC'de normal mukoza ile karşılaştırıldığında azalmış olduğunu gösterilmiştir. İmmuno-histokimyasal boyama FGF 2 için normal ve tümör epitelinde negatif, oysa stromal hücrelerde kuvvetli pozitif bulunmuştur. Teorik olarak, FGF erken tümör gelişiminde upregüle olabilir, lenfanjiogenezin başlangıcında, sürdürülmesinde normal düzeye

gelmeden önce, CRC dokusunda, normal mukoza ile karşılaştığında hem mRNA'sı, hemde protein düzeyi daha az FGF bulunmuş.

Çalışmamızda serum bFGF düzeyleri parsiyel cevap alınan hastalarda tedavi öncesi düzeyine göre anlamlı azaldığı (p:0.02) ve progrese olan hastalarda ise sınırdan anlamlı olarak arttığı (p:0.052) bulundu. Parsiyel yanıt alınan hastaların başlangıç ve son bFGF değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur. Biz çalışmamızda bFGF değerinin tek değişkenli analizde PSK'ı belirleyen etkili bir faktör olduğunu saptadık.

Hastalarımızın çok değişkenli analiz ile sağ kalımlarını etkileyen faktörleri araştırdık. Çok değişkenli analize cinsiyet, tümör lokalizasyonu, kemoterapi basamağı, metastaz lokalizasyonu, operasyon durumu, VEGF, bFGF, KT 'ye yanıt, LDH sağkalımı etkileyen faktörler olarak alındı. Bunun Cox regresyon analizi sonucunda, PSK'ı etkileyen faktörler tümör lokalizasyonu, KT'ye yanıt, VEGF, GSK'yı etkileyen faktörler operasyon durumu, KT'ye yanıt ve VEGF olarak belirlendi. Analizimiz sonucunda sVEGF ve KT'ye yanıtın hem PSK'ı ve hem GSK'ı etkileyen prognostik faktörler olduğu saptandı.

Üç benzer anjiogenik factor VEGF, bFGF, PDGF fonksiyonlarını yüksek affiniteli spesifik TK reseptörlerine bağlanarak gösterir. Anjiogeneziste tümör hücreleri VEGF gibi anjiogenik faktörleri sekrete eder, bunlar yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır, endotelial hücre proliferasyonunu, invazyonu, yeni kapiller formasyon oluşumunu ilerletir. Shaheen ve ark.(132)'ı VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörleri ile SU5416 ve SU 6668 tedavi verilen hayvan modelinde vaskülarite gelişimi ve kolon kanseri KC metastazı hücrelerinde proliferasyonun inhibe olduğunu göstermişlerdir. TK inhibitörleri ile antianjiogenik tedavinin, tümör hücre apoptozunu arttırarak, tümör hücre proliferasyonunu azaltarak tümör gelişimini sınırladığını bulunmuş. Bu bulgular VEGF'nin önemli rolünün tümör endotelial hücreleri için survival faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir.

İnsan kolon kanserinde VEGF, bFGF ve reseptörlerinin vaskülarite, metastaz, proliferatif index ile korelasyonu araştırılan Takahashi ve ark.(133)'nin çalışmasında anjiogenik faktör VEGF ve onun reseptörlerinin, kolon kanseri neovaskülarizasyon, metastaz ve proliferasyonla korele olduğunu bulunmuş. Bu çalışma ile vaskülaritenin metastatik tümörlü hastalarda, nonmetastatik yada

adenomlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Deneysel kanıtlar bFGF ve VEGF anjiogenezin indüklenmesinde sinerjistik etkili olduğunu göstermekte ancak bu çalışmada bFGF ekspresyonu ile damar dansitesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Northern blot hibridizasyonla kolon kanser örneklerinde çok az bFGF mRNA ortaya çıkarılmış. bFGF nin yanındaki diğer hücre tipleri için mitojen olduğu bulunmasına rağmen anjiogenik faktör rolünün çok gerekli olmadığı insitu hibridizasyonla gösterilmiştir. Diğer taraftan VEGF ekspresyonu ile vaskülarite arasında güçlü korelasyon gösterilmiş. Bizim çalışmamızda bFGF düzeyi başlangıçta düşük olan hastalar (<87.74 pg/ml) istatistiksel anlamlı olarak daha uzun PSK'a sahipti. Ancak, bFGF düzeyine göre GSK farkı saptanmadı. Yapılan cox analizde bFGF, PSK ve GSK için etkili bir prognostik faktör olarak saptanmadı.

Hori ve ark.(134)'ı tarafından, bFGF inhibitörlerinin tümör gelişimindeki yeteneği gösterilmek için bFGF inhibitörleri olan anti bFGF immunnötralizan monoklonal antikolar hazırlandı. Anti bFGF monoklonal antikor 3H3, bFGF'nin indüklediği HUVE hücre proliferasyonuna karşı güçlü immunnötralizan aktivitesi gösterildi. Bu çalışma, potent anjiogenik faktör olan bFGF nin spesifik inhibitörünün, tümör anjiogenezisini ve tümör gelişimini inhibe ettiğini kanıtlamak amacıyla yapılmış bir çalışmadır. George ve ark.(38)'nin yaptığı diğer bir çalışmada plazma bFGF düzeyi CRC'li hastalarda adenom-karsinom dönüşümünde yüksek saptanmadı. Tedavi öncesi bFGF düzeyi, tümörün kemoradyoterapiye cevabı hakkında prediktif bulunmadı. Bu çalışmada plazma bFGF yükselişi, CRC'de tümör progresyonu içinde geç oluşmadığı belirlendi.

Mathonnet ve ark.(135)'nin çalışmalarında VEGF, bFGF içeriğini CRC, CRC KC metastazında ve Hepatosellüler kanser (HCC)'de ELİSA ile kantitatif olarak saptamışlar. VEGF içeriği kolorektal tümör dokusunda, çevre tümör olmayan dokudan anlamlı yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde CRC KC metastazında VEGF ölçümü kontrol dokuda göre yüksek bulunmuştur. VEGF düzeyi HCC ile çevre tümör olmayan doku ile karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmamış. bFGF düzeyine bakıldığında, tümör dokusunda bFGF sürpriz şekilde düşük saptanmıştır. Sekretuar granüllerde lokalize bFGF ECM'ten akümüle olarak, alternatif bir yolla sekrete ediliyor olabilir. Bu çalışma sonucunda bFGF'nin tümör içine sekrete edilip, tümör periferine akümüle olabileceği düşünülmüştür.

VEGF ve bFGF'nin ölçüldüğü Dirix ve ark.(136)'nın çalışmasında ise intratümöral MVD'nin, invaziv kolorektal adenokarsinomda insitu gelişen alandakinin 2 katı artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada mCRC'li hastalarda ELISA yöntemi ile ölçülen VEGF ve bFGF değeri % 45 hastada normal olarak saptanmıştır. Sirkülasyondaki VEGF ve bFGF ile tümör volümü ve organ metastazı arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda VEGF üst sınır değeri olan 147.79 pg/ml 'nin üstünde olan hasta sayısı 19 (% 57.5), bFGF üst sınırı 37.74 pg/ml üstünde olan mCRC 'li hasta sayısı 26 (% 78.7) bulunmuştur.

Prognoz kriterlerinin tayini hastaya uygun tedavi seçimini yapmada önemli bir parametredir. Çoğu tümör markırı tümör metastaz yaptığında yükselmeye başlar. Metastatik tümörde tümör hücrelerinin büyümesi devam ettiğinde markırların düzeyinde artış görülür (137).

Çalışmamızda CA 19-9 (Karbohidrat antijen 19-9) parametresinin, parsiyel cevap ve stabil olan hasta gruplarında başlangıç ve son değeri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu saptadık. Çalışmamızda tedaviye yanıt aldığımız hastalarımızın CA 19-9 değerinde başlangıç değerine göre, son değerinde anlamlı derecede düşme mevcuttu.

CA19-9; pankreas, mide, mesane, kolon, AC, over adenokarsinomlarından üretilir. CRC'de serum CA19-9 yükselme insidansı % 20 - % 40 oranında rapor edilmiştir. CA19-9 yüksekliğinin insidansı evre ile ilgilidir, metastatik hastalarda yüksek sensitiviteye sahiptir. Progresif artış % 25 hastada hastalığın progresyonunu işaret edebilir (23).

Adadw ve ark. (138) tümör markırı CA 19-9'u CRC dokusunda ve çevre kolonik dokuda kantitatif içeriğini ölçerek, klinik önemi değerlendirdiklerinde, bu dokular için diagnostik değerde tümör markırı olabileceğini belirttiler. Tümör dokusunda sitozolde CA 19-9 saptanması tümör hücrelerinin bu antijeni ürettiği fikrine dayandırılır. CA 19-9 tek değişkenli ve çok değişkenli analizde relaps durumunda bağımsız prognostik faktör olabileceği saptandı. Yüksek CA 19-9 düzeyine sahip hastalar, düşük olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Tümör markırları erken evre CRC'de büyük oranda kanda yüksek saptanmamaktadır, tümör markırları hastalık progresyonunu veya tedavinin terapötik etkinliğini değerlendirmede kullanılır.

CA 19-9 pozitif hastaların metastaz ve kötü prognoz insidansının yüksek olduğunu Matsui ve ark.(139)'ı in vitro olarak gösterdiler. Kolon kanserinde küratif cerrahi sonrası bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabilmesi sonucuna vardılar. Reiter ve ark.(140)'ı 495 hastanın katıldığı çalışmalarında preoperatif CA 19-9 seviyesi yüksek hastalarda survivalin kısa olduğu saptamışlardır. Bizim çalışmamıza katılan hastaların tümünün tedavi öncesi başlangıç CA 19-9 değeri, normal değerinin oldukça üzerindedir.

CEA fonksiyonu homotipik intersellüler adezyon molekülüdür. İnsan kolorektal kanser hücrelerinin agregasyonunu iletir. CEA, CRC hücrelerinin KC ve AC metastazına yardım edebilir. CEA normal hücrede üretilse, adenokarsinomlarda primer kolon, rektum, meme ve AC'den aşırı ekspresyon edilir. Sirkülasyondaki CEA konsantrasyonu sigara içenlerde, içmeyenlere göre fazladır. Normal düzeyine yaş, cinsiyet, etnik grubun bir etkisi yoktur. CEA klirensinde temel organ KC'dir. Serum CEA orta derece yükselmiş olabilir akut yada kronik inflamatuvar hastalıklarda, alkolik sirozda, kolelitiaziste, obstruktif sarılıkta, KC absesi, kolanjitte, gastrit, bronşitte, DM ve kollojen vasküler hastalıklarda yükselir (23). CEA artışı rektabl CRC için kötü prognostik faktör olabilse de hiçbir veri metastatik hastalardaki verilen kemoterapi için prognostik değerini desteklememektedir (111). ASCO ise mCRC tedavi monitorizasyonunda CEA kullanımını önermektedir (34, 139). Werther ve ark.(141)'nın 318 ardışık hasta ile yaptığı çalışmada cerrahiden 6 ay sonra yüksek serum VEGF ve CEA değerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda hastalarımızı kolon kanseri ve rektum kanseri olarak lokalizasyona göre ayırarak, tek değişkenli analizde incelediğimizde rektum kanseri tanılı hastalarda sVEGF değerinin genel sağ kalımda hastalar açısından önemli bir faktör olduğu saptandı. Buradan çıkardığımız sonuç, rektum kanseri tanılı hastalarda başlangıç VEGF değeri yüksek olan hastalarda genel sağkalım süresi daha kısadır.

Bizim çalışmamızda hastaların CEA değerleri normalden yüksek hasta sayısı 29 (% 88) olarak saptanmıştır. Başlangıç ve son ölçüm değerleri başlangıç ve son değeri kemoterapi altındaki duruma göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır, ancak stabil yanıt alınan grupta CEA başlangıç ve sonuç değeri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır.

VEGF çeşitli endotelial hücre genlerinin ekspresyonunu arttırabilir. Bunlar prokoagulan doku faktörleri, fibrinolitik yol proteinleri, ürokinaz, doku tipi plasminojen aktivatör, tip 1 plasminojen aktivatör inhibitör, MMP, GLUT 1, NO sentetaz, integrinlerdir. VEGF'nin endotelial hücrelerden NO ve prostoglandin salınımı ile vasodilatasyonu indüklediği gösterilmiştir (142), injekte edildiğinde ratlarda taşikardi, hipotansiyon, kardiyak outputta azalma ortaya çıkmıştır. Bu etkisi anti VEGF tedavi ile başağrısı ve hipertansiyon ortaya çıkışını açıklayabilir (34). 65 yaş ve üzeri hastalar eski arteriyel tromboemboli (ATE) öyküsü varsa BV kullanımında ATE açısından artmış riski mevcuttur. Bu hastalarda ASA kullanımı rekürrens riskini azaltabilir. Hastada trombofili riski varsa yada eski arteriyel yada venöz tromboz öyküsü varsa, BV tedavisi alırken yeni yada rekürren trombotik epizod açısından dikkatli monitorize edilmelidir. BV tedavisi alan hastalara vit K antagonistleri ile profilaktik antikoagulan tedavi önerilmemektedir (14).

2007'de CRC 2.basamak tedavide FOLFOX4/BV verildiğinde BV'a bağlı GI perforasyon, yara iyileşme komplikasyonları, hemoraji, ATE, hipertansif kriz, nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği şeklinde ciddi ve fatal komplikasyonlar görülmüş (143). Kabbinavar ve ark.(89)'ı 104 mCRC'li hasta ile yaptıkları çalışmada, 36 hastaya FU/LV, 35 hastaya FU/LV/BV(5 mg/kg, iki haftada bir), 33 hastaya FU/LV/BV (BV:10 mg/kg, iki haftada bir) tedavisi verilmiş. BV/FU/LV kombinasyonu, FU/LV ile karşılaştırıldığında tedaviye cevap oranı artmış, PSK ve SK'ı uzatmıştır. Bu çalışmada BV'in iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Düşük doz BV'in, yüksek doz BV'tan daha etkili olduğu bulunmuştur. 10 mg/kg BV 'ın vasküler kollapsa neden olarak KT'nin dağılımını sınırlandırdığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada, BV alan grupta toksisite derecesi grade III ve IV yan etki insidansının istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu (p:0.042), BV'la tedavi ile sadece KT'ye göre daha fazla tromboz meydana geldiği ve bir hastada fatal seyrettiği görülmüştür. Diğer potansiyel yan etkileri; proteinüri, hipertansiyon, epistaksis, başağrısı, ateş, raş oluşturmuştur.

Biz çalışmamızda 5 mg/kg (iki haftada bir) dozunda BV tedavisi uyguladık. Çalışmamızda BV'in hastalar açısından tolerabilitesi iyiydi. 33 hastanın 3'ünde (% 9.1) grade III nötropeni, 3'ünde grade III diyare, 1 tane grade II-III ürtiker, 1 tane hastada (% 3) grade III trombositopeni gelişti. Tedavi sırasında bir hastada

hipertiroidi ortaya çıktı. Tedavi sırasında bir hastada pulmoner emboli, bir hastada V.cava inferior trombüsü, bir hastada DVT ortaya çıktı. DVT ortaya çıkan hastada eş zamanlı hastalık progresyonu tespit edilmesi nedeni ile, KT'si sonlandırılarak progresif hastalar grubuna dahil edildi. Pulmoner emboli ve V.cava inferior trombüsü şeklinde trombotik olay geçiren iki hastada BV tedavisi kesildiği için analizlere alınmadı.

Geniş, prospektif BRITE çalışmasında BV alan hasta grubu ile BV almayan hasta grubu yan etki açısından karşılaştırıldığında hipertansiyon BV'alan grupta yüksek insidanda görülmüştür (% 19.2'ye % 24.6) (108). BV'ın en fazla görülen yan etkisi hipertansiyondur ve çoğu hastada ilaç tedavisi ile kontrol altına alınır (46). Bizim çalışmamızda yeni ortaya çıkan hipertansiyon 33 hastanın 10'unda (% 30.3) rapor edildi. Hipertansiyon ortaya çıkan hastaların 6'sı erkek, 4'ü kadındı. Bu 10 hastanın % 90'ının 55 yaş üzeri olduğu görülmüştür. Takibimizde 4 hastamızda proteinüri saptanmıştır. Hipertansiyon saptanan 10 hastanın 1'inde, HT saptanmayan 23 hastanın 3'ünde proteinüri ortaya çıkmıştır. Hastaların kanama açısından yan etki profiline bakıldığında 6 hastada (% 18.2) kanama saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada mCRC tanılı, BV tedavisi alan 13 hastadan, 3 hastada rektokutanöz fistül, 1 hastada rektovajinal fistül saptanmış (144). Bizim çalışmamızda BV tedavisine sekonder fistül formasyonu gelişmedi. BV tedavisi altında torasik aortada trombüs rapor edilmiştir (145). Çeşitli yayınlarda 10mg/kg BV infüzyonu kullanıldığında trombüs oranının arttığı rapor edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımıza 5 mg/kg dozunda BV verilmiştir. 392 hastanın katıldığı AVF2107 çalışmasında % 1.5 gastrointestinal perforasyon gelişmiştir (51). Bizim çalışmamızda bu komplikasyon gelişmedi. Yara iyileşmesi komplikasyon riski nedeni ile bevacizumab tedavisinin primer cerrahiden 28 gün sonra verilmesi önerilmektedir (146).

Antianjiogenez tedavisinin optimal düzeyde faydalı olabilmesi için, aylar hatta yıllar gerekebilmektedir, çünkü hızla büyüyen kapiller yatağın, küçültülmesi işlemi, tümör hücrelerinin lizise uğratılması işleminden daha uzun bir süreç gerektirmektedir. Bu nedenle antianjiogenik tedavi konvensiyonel sitotoksik tedavilerin aksine kesintisiz uzun süreli bir tedaviyi gerektirir (98). Hedefe yönelik tedavilerin pahalı olması ve uzun süreli kullanım gerekliliği nedeniyle hangi hastanın

bu tedaviden yarar göreceğinin moleküler markırlar ile önceden saptanması ayrıca önem kazanmaktadır.

Multihedefli antiVEGF ajanlarının hastalardaki antitümör mekanizmalarının, diğer tedavi yaklaşımlarıyla en iyi kombinasyonlarının, optimizasyonun klinik olarak nasıl takip edileceğinin daha iyi anlaşılması, yakın gelecekte belirgin olarak daha iyi kanser tedavisi sağlarken uzak gelecekte de kuratif tedavilerin gelişimini sağlayacaktır.(13).

Bizim çalışmamızda medyan yaşı 61 olan 33 mCRC'li hasta metastaz sonrası 1.basamak yada 2.basamakta FOLFIRI/BV ile tedavi edilmiş ve literatürle uyumlu progresyonsuz SK 12.6 ay, genel SK 24.27 ay olarak bulunmuştur. Tedavi iyi tolere edilmiş ve tedaviye bağlı ölüm görülmemiştir.

Tümör markırlarından CEA % 88 hastada normalden yüksek bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı olmasada progrese olan hastalarda ortalama değeri artan tek markır CEA olmuştur. LDH tek değişkenli analizde anlamlı Genel SK'a etkili prognostik faktör olarak saptanmıştır. LDH'nın bu prognostik değerinin prospektif daha geniş çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Tedavi başlangıcında ölçülen serum VEGF ve bFGF değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. bFGF tek değişkenli analizde PSK'ı belirleyen bir faktör olarak saptanmıştır. Parsiyel cevap alınan hastalarda bFGF anlamlı azaldığı (p:0.02) ve progrese hastalarda arttığı sınırdan anlamlı (p:0.052) olarak saptandı.

VEGF başlangıç değeri hastalarda kontrollerden yüksekti. VEGF düzeyi klinik cevabın (parsiyel cevap, stabil, progrese) her üçü içinde, anlamlı olarak azaldı. Bu takipte klinik olarak yararlı görünmemekle birlikte parsiyel cevap alınan grup en yüksek tedavi öncesi VEGF değerine sahip ve antianjiogenik tedaviden yarar gören grup olması ve VEGF başlangıç değeri ile sonlanım değeri arasında korelasyon olması bize başlangıç VEGF düzeyi daha yüksek hastaların bu tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini, hastaya bu tedavilerin seçiminde yararlı olabileceğini düşündürmüştür. VEGF çok değişkenli analizde GSK için prognostik bir faktör olarak saptanmıştır.

Kolon ve rektum kanseri için ayrı yapılan analizde, tedavi başlangıcında normal düzeyde serumVEGF'ü olan rektum kanserli hastalar, VEGF'ü yüksek

bulunanlara göre anlamlı uzun GSK'a sahip olduğu (27.93 aya karşın, 23.37 ay) (p:0.026) saptandı. Kolon kanseri olan hastalarda da tedavi öncesi serum VEGF normal olanların daha uzun yaşadığı gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamsızdı.

Sonuç olarak mCRC'li hastalarda serumVEGF, PSK ve GSK'ın belirleyicisidir. Bizim çalışmamızda hasta izleminde sınırlı rakamsal değerlerle bFGF'ün izlemi yararlı görünmektedir. Başlangıç serumVEGF düzeyi yüksek olan hastalar antianjiogenik tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler. Bu bulgu bevacizumab tedavisi alacak hasta seçiminde göz önünde bulundurulması yarar sağlayabilir ancak bunun daha ileri ve prospektif çalışmalarla desteklenmesine gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Anjiogenezisin, tümör gelişimi ve metastazında rolü olduğu, VEGF ve bFGF gibi anjiogenik faktörlerin ise tümör progresyonunda prognozu belirleyici faktörler olduğu ileri sürülmektedir. Metastatik CRC'li hastalarda anjiogenezde en önemli uyarıcı faktör olan VEGF ve bFGF'nin prognozla ilişkisini ve tedaviye cevabını belirlemedeki rolünü ortaya koymak için yaptığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Hastaların genel özellikleri değerlendirildiğinde, medyan yaşı 61 (38-75), ortalama yaş ise 58.88 yıl olarak bulunmuştur. 33 hastanın 23'ünü (% 69.7) kadın hastalar oluşturmaktadır.

2. İleri evre CRC hastası, 1. yada 2. basamak olarak FOLFIRI/BV KT protokolü verdiğimiz 33 hastanın progresyonsuz sağkalımı medyan 12.6 ay, genel sağkalımı medyan 24.27 ay olarak saptanmıştır. İzlem sırasında 33 hastanın 20'si kaybedildi. Çalışmamızda tedaviye bağlı ölüm görülmemiştir.

3. Hastalarda, kontrol grubuna göre VEGF ve bFGF değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyetleri itibariyle yapılan karşılaştırmalarda da VEGF ve bFGF açısından aynı farklılık saptanmıştır.

4. Tedavi öncesi hastaların % 52'sinde LDH (>450U/L), % 88'inde CEA (>3.4 ng/ml), % 52'sinde CA 19-9 (>34 ng/ml) normal değerinin üzerinde saptanmıştır. LDH parametresinin kürler itibariyle farklılığına ilişkin yapılan analiz sonucunda; tedavi öncesi ile diğer kürlerde ölçülen değerler karşılaştırıldığında hastalarda LDH değerinde düşme görülmüştür. Aynı durum CEA (ng/ml) parametresi içinde geçerlidir.

5. Hastaların LDH, CEA ve CA19-9 parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri, kemoterapi yanıtına göre ayrıca karşılaştırılmıştır. Üç parametrenin başlangıç ve son ölçüm değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

6. Stabil yanıt alınan grupta hastaların klinik takip sonuçlarına göre CEA ve CA19-9 başlangıç ve sonuç değerleri istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur (CEA - r:0.775 p<0.01; CA19.9 – r:0.898; p<0.01). Progresif yanıt gösteren hastaların başlangıç ve sonuç CEA ve CA19-9 değerleri için anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (CEA - r:0.652, p<0.05; CA19-9 – r:0.917; p<0.01).

7. Hastaların genel özellikleri progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde tedaviye cevap ve bFGF'nin sağkalım üzerine etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Hastaların genel özellikleri genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde LDH'nin sağkalım üzerine etkili faktör olduğu saptanmıştır.

8. Kemoterapi altında parsiyel cevap alınan 11 hastanın VEGF değeri, kemoterapi öncesi VEGF değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$). Parsiyel cevap alınan hastaların başlangıç ve son alınan VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde güçlü bir korelasyon mevcuttur ($r: 0.820$; $p < 0.01$).

Stabil yanıt alınan 12 hastanın ve kemoterapi altında progrese seyreden 10 hastanın VEGF değerleri ile başlangıç VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bu iki grubun başlangıç ve son ölçülen VEGF değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

bFGF değerleri açısından hastaların klinik takip sonuçlarına göre tanımlanan gruplar itibariyle başlangıç ve sonuç değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Parsiyel cevap alınan hastaların başlangıç ve son alınan bFGF değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur ($r: 0.687$; $p < 0.05$).

9. Kolon ve rektum CA tanısı almış hastaların VEGF değerlerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkisini belirlemek için tek değişkenli analiz yapılmıştır. VEGF parametresinin, progresyonsuz sağkalımda rektum ve kolon CA tanılı hastalar açısından anlamlı bir faktör olarak belirlenmezken, genel sağkalımda rektum CA tanılı hastalar açısından önemli bir faktör olarak belirlenmiştir. Başlangıç serum VEGF'i normal düzeyde olan metastatik rektum kanserli hastalar anlamlı GSK'ı uzun, kolon kanserli hastaların GSK'ı da daha uzun ancak istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Başlangıç serum VEGF 'i yüksek olan rektum kanserli hastalar BV'lı tedavi ile sınırda anlamlı ($p: 0.066$), kolon kanserli hastalar da ise anlamsız ancak VEGF 'i normal olanlara göre daha uzun PSK olduğu saptandı.

10. Hastaların çok değişkenli analiz ile sağkalımlarını etkileyen faktörler araştırıldı. Çok değişkenli analizde cinsiyet, tümör lokalizasyonu, kemoterapi basamağı, metastaz durumu, VEGF, ve bFGF sağkalımı etkileyen faktörler olarak

hesaba katıldı. Analizin sonucunda VEGF, tümör lokalizasyonu, KT'ye yanıtın PSK'yı belirleyen prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Genel sağkalımı belirleyen prognostik faktörler değerlendirildiğinde; VEGF, operasyon durumu, KT'ye yanıt etkili faktörler olarak belirlenmiştir.

11. BV tedavisi alan hastalarımızda tedavi altında tansiyon takipleri sonucunda 10 hastada (% 30.3) HT ortaya çıktığı görülmüştür. Bu 10 hastanın % 90'ının 55 yaş üzerinde olduğu belirlenmiştir. 33 hastanın 6'sında (% 18.2) kanama (hemoptizi, hematokezya) saptanmıştır. Hastaların 4'ünde (% 12.1) proteinüri ortaya çıkmıştır. HT saptanan 10 hastanın 1'inde proteinüri saptanırken, HT saptanmayan 23 hastanın 3'ünde proteinüri saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegal R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray, Thun MJ and M. Cancer Statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96
2. Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Kim HJ. Bevacizumab plus infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan for advanced colorectal cancer that progressed after oxaliplatin and irinotecan chemotherapy: A pilot study. *World J Gastroenterology* 2007; 13(46):6231-6235
3. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, Holmgren EB, Tobin P, Guerrero AS, Kabbinavar F, Holden SN, Novotny WF, Frantz GD, Hillan KJ, Koeppen H. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 10:24(2):213-6.
4. Byrne L. Colorectal Cancer. *MPHP 439-Online Textbook Chapter* 2008
5. Mayer RJ. Gastrointestinal tract cancer. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Edition New York McGraw-Hill 2008; 570-580
6. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Colon cancer. Devita Jr VT, Laurence TS, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 8. th ed., Lippincott Williams and Wilkins pub, Philadelphia. 2008; 1232-1282
7. Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. *Cancer.* 2008 May 1; 112(9):1879-91
8. Rodriguez J, Zarate R, Bandres E, Viudez A, Chopitea A, García-Foncillas J, Gil-Bazo I. Combining chemotherapy and targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(44):5867-76
9. Hyodo I, Doi T, Endo H, Hosokawa Y, Nishikawa Y, Tanimizu M, Jinno K, Kotani Y. Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (13):2041-5

10. Rmali K.A, Puntis M.C.A, Jiang W.G. Tumour associated angiogenesis in human colorectal cancer. *Colorectal Disease*.2006; 3-14
11. Kerbel R, and Folkman J. Clinical Translation of Angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(10):727-39.
12. Tonra JR, Hicklin DJ. Targeting the Vasculer Endothelial Growth Factor Pathway in the Treatment of Human Malignancy. *Immunological Investigation*. 2007; 36:3-23.
13. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006; 3(1):24-40.
14. Arriaga Y, Becerra CR. Adverse effects of bevacizumab and their management in solid tumors. *Support Cancer Ther*. 2006; 3 (4):247-50
15. Shibuya M. Differential Roles of Vasculer Endothelial Growth Factor Receptor-1 and Receptor- 2 in Angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2006; 39(5):469-78
16. Davies MM, Jonas SK, Kaur S, Allen-Mersh TG. Plasma vascular endothelial but not fibroblast growth factor levels correlate with colorectal liver metastasis vascularity and volume. *Br J Cancer*. 2000; 82(5):1004-8.
17. Chen HX. Expanding the clinical development of bevacizumab. *Oncologist*. 2004; 9:27-35
18. De Vita F, Orditura M, Lieto E, Infusino S, Morgillo F, Martinelli E, Castellano P, Romano C, Ciardiello F, Catalano G, Pignatelli C, Galizia G.Elevated perioperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colon carcinoma. *Cancer*. 2004; 100(2):270-8
19. Prat A, Casado E, Cortés J. New approaches in angiogenic targeting for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(44):5857-66
20. Bruckner HW, Pitrelli J,Merrick M.Adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer Medicine American Society*. 2000;103:1472-1520

21. Aykan NF. Kolon Kanseri. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2008;1(3):1-9
22. Benson AB 3rd . Epidemiology, disease progression and economic burden of colorectal cancer. J Manag Care Pharm. 2007; (6 Suppl C):S5-18
23. Bendardaf R, Lamlum H, Pyrhönen S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res. 2004; 24(4):2519-30
24. Girnun G. A new independent marker for CRC survival. Gastroenterology. 2009;136(4):1157-60
25. Göker E. Kolorektal Kanser: Karsinogenezde prognoz belirlemeye yeni belirteçler. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2003; 2(1):37-38
26. Köhne CH, Bruce C, Folprecht G, Audisio R. Role of new agents in the treatment of colorectal cancer. Surg Oncol. 2004;13(2-3):75-81
27. Northover JMA, Arnott S, Jass JR, Williams NS, Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Hariot JC. Colorectal Cancer. Oxford Textbook of Oncology. Second edition. 2002;1545-1589
28. Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted Therapy of Colorectal Cancer: Clinical Experience with Bevacizumab. The Oncologist 2004;9;11-18
29. Folkman J. Clinical Application of Reserch on Angiogenesis.1995; 333(26):1757-62
30. Hanrahan V, Currie MJ, Gunningham SP, Morrin HR, Scott PA, Robinson BA, Fox SB. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression. J Pathol. 2003;200(2):183-94.
31. Khong TL, Larsen H, Raatz Y, Paleolog E. Angiogenesis as a therapeutic target in arthritis: learning the lesson of the colorectal cancer experience. Angiogenesis. 2007;10(4): 243-58

32. Rasheed S, McDonald PJ, Northover JM, Guenther T. Angiogenesis and hypoxic factors in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2008;204(7):501-10
33. Iqbal S, Lenz HJ. Integration of novel agents in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 54 Suppl 1:S32-9.
34. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vasculer Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005; 23(5):1011-27 .
35. Zhu Z, Witte L . Inhibition of tumor growth and metastasis by targeting tumor-associated angiogenesis with antagonist to the receptors of vasculer endothelial growth factor. *Invest New Drugs*. 1999;17(3):195-212
36. Bergsland EK. Vascular endothelial growth factor as a therapeutic target in cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:S4-11
37. Lurje G, Zhang W, Schultheis AM, Yang D, Groshen S, Hendifar AE, Husain H, Gordon MA, Nagashima F, Chang HM, Lenz HJ. Polymorphisms in VEGF and IL-8 predict tumor recurrence in stage III colon cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19(10):1734-41
38. George ML, Tutton MG, Abulafi AM, Eccles SA, Swift RI. Plasma basic fibroblast growth factor levels in colorectal cancer: a clinically useful assay? *Clin Exp Metastasis*. 2002;19(8):735-8
39. Duda DG, Batchelor TT, Willett CG, Jain RK. VEGF targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdless and future prospects. *Trends Mol Med*. 2007; 13(6):223-30.
40. Shahi PK, Pineda IF. Tumoral Angiogenesis: Review of the Literature. *Cancer Investigation*, 2008; 26:104-108
41. Jain RK. Tumor Angiogenesis and Accessibility: Role of Vasculer Endothelial Growth Factor. *Semin Oncol*. 2002; 29:3-9
42. Kerbel RS. Tumor Angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008; 358(19):2039-49

43. Kerbel RS. Clinical trials of antiangiogenic drugs: opportunities, problems, and assessment of initial results. *J Clin Oncol.* 2001; 19:45S-51S
44. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 333(2):328-35
45. Collins TS, Hurwitz H. Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis for the Treatment of Colorectal Cancer. *Semin Oncol.* 2005; 32(1):61-8
46. Bicknell R. Targeting angiogenesis with monoclonal antibodies. *Ann Oncol.* 2006; 17:176-8
47. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4):581-611
48. Masood R, Cai J, Zheng T, Smith DL, Hinton DR, Gill PS. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an autocrine growth factor for VEGF receptor-positive human tumors. *Blood.* 2001; 98(6):1904-13
49. Simiantonaki N, Taxeidis M, Jayasinghe C, Kirkpatrick CJ. Epithelial expression of VEGF receptors in colorectal carcinomas and their relationship to metastatic status. *Anticancer Res.* 2007; 27:3245-50.
50. Balan BJ, Slotwinski R. VEGF and tumor angiogenesis. *Centr Eur J Immunol* 2008; 33(4):232-236
51. Rosen LS. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances. *Oncologist.* 2005; 10(6):382-91
52. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist.* 2006; 11(9):992-8
53. Willett CG, Duda DG, Czitko BG, Bendell JC, Clark JW, Jain RK. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2007; (9):1055-65

54. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV, Mino M, Cohen KS, Scadden DT, Hartford AC, Fischman AJ, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Chen HX, Shellito PC, Lauwers GY, Jain RK. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004;10(2):145-7
55. Capdevila J, Saura C, Macarulla T, Casado E, Ramos FJ, Tabernero J. Monoclonal antibodies in the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33:24-34
56. Ellis LM. Angiogenesis and its role in colorectal tumor and metastasis formation. *Semin Oncol.* 2004; 31:3-9
57. Soro S, Orecchia A, Morbidelli L, Lacal PM, Morea V, Ballmer-Hofer K, Ruffini F, Ziche M, D'Atri S, Zambruno G, Tramontano A, Failla CM. A proangiogenic peptide derived from vascular endothelial growth factor receptor-1 acts through alpha5beta1 integrin. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3479-88
58. Yazır Y. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf): Reseptörleri ve Fonksiyonları. *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi.* 2007; 29(3):128-136
59. Hlushchuk R, Baum O, Gruber G, Wood J, Djonov V. The synergistic action of a VEGF-receptor tyrosine-kinase inhibitor and a sensitizing PDGF-receptor blocker depends upon the stage of vascular maturation. *Microcirculation.* 2007; 14(8):813-25
60. Güran Ş, Fen T, Tunca Y. Anjiyogenezis ve antianjiyogenik ilaçların kanser tedavisindeki rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2004; 24:380-382
61. Calvani M, Trisciuglio D, Bergamaschi C, Shoemaker RH, Melillo G. Differential involvement of vascular endothelial growth factor in the survival of hypoxic colon cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68(1):285-91

62. Cristi E, Perrone G, Toscano G, Verzi A, Nori S, Santini D, Tonini G, Vetrani A, Fabiano A, Rabitti C. Tumour proliferation, angiogenesis, and ploidy status in human colon cancer. *J Clin Pathol.* 2005; 58(11):1170-4
63. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The Clinical Benefit of Bevacizumab in MCRC is Independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2009; 14(1):22-8
64. Martin V, Liu D, Fueyo J, Gomez-Manzano C. Tie2: a journey from normal angiogenesis to cancer and beyond. *Histol Histopathol.* 2008; 23(6):773-80
65. Hiratsuka S, Maru Y, Okada A, Seiki M, Noda T, Shibuya M. Involvement of Flt-1 tyrosine kinase (vascular endothelial growth factor receptor-1) in pathological angiogenesis. *Cancer Res.* 2001; 61(3):1207-13
66. Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, Parikh A, Ahmad SA, Jung YD, Fan F, Ellis LM. Angiogenesis and antiangiogenic therapy of colon cancer liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(7):722-33
67. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, Baibas N, Polychronidis A, Simopoulos C, Karatzas G. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and effect of tumor surgery. *Surgery.* 2002; 131(5):548-55
68. Hoff PM. Future Directions in the Use of Antiangiogenic Agents in Patient With Colorectal Cancer. *Semin Oncol.* 2004; 31:17-21
69. Garcea G, Lloyd TD, Gescher A, Dennison AR, Steward WP, Berry DP. Angiogenesis of gastrointestinal tumours and their metastases--a target for intervention? *Eur J Cancer.* 2004; 40(9):1302-13
70. Jayson GC, Vives C, Paraskeva C, Schofield K, Coutts J, Fleetwood A, Gallagher JT. Coordinated modulation of the fibroblast growth factor dual receptor mechanism during transformation from human colon adenoma to carcinoma *Int J Cancer.* 1999 Jul 19; 82(2):298-304

71. Landriscina M, Cassano A, Ratto C, Longo R, Ippoliti M, Palazzotti B, Crucitti F, Barone C. Quantitative analysis of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in human colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998; 78(6):765-70
72. Dirix LY, Vermeulen PB, Pawinski A, Prové A, Benoy I, De Pooter C, Martin M, Van Oosterom AT . Elevated levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera of cancer patients. *Br J Cancer*. 1997; 76(2):238-43
73. Finetti F, Solito R, Morbidelli L, Giachetti A, Ziche M, Donnini S. Prostaglandin E2 regulates angiogenesis via activation of fibroblast growth factor receptor-1. *J Biol Chem*. 2008; 283(4):2139-46
74. Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG, Ozturk G, Cindoruk M, Unal E, Icli F. Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. *Cytokine*. 2002; 20(4):184-90.
75. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX. Randomized Phase 2 Trial of Cetuximab, Bevacizumab and Irinotekan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotekan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(29):4557-61
76. Chung KY, Saltz LB. Antibody-Based Therapy for Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2005; 10(9):701-9
77. Nygren P, Sorbye H, Österlund P, Pfeiffer P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: An Acta Oncologica expert report. *Acta Oncologica*, 2005; 44:203-217

78. Ellis LM, Haller DG. BV Beyond Progression: Does This Make Sense? Bevacizumab beyond progression: does this make sense? *J Clin Oncol.* 2008; 26(33):5313-5
79. Arnold D, Siewczynski R, Schmoll HJ. The integration of targeted agents into systemic therapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2006; 122-8
80. Ignoffo RJ. Overview of bevacizumab: a new cancer therapeutic strategy targeting vascular endothelial growth factor. *Am Health Syst Pharm.* 2004; 61:21-6
81. Bergsland E, Dickler MN. Maximizing the potential of bevacizumab in cancer treatment. *Oncologist.* 2004; 36-42
82. Arkenau HT, Brunetto AT, Barriuso J, Olmos D, Eaton D, de Bono J, Judson I, Kaye S. Clinical benefit of new targeted agents in phase I trials in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology.* 2009; 76(3):151-6
83. Kurkjian C, Kummar S. Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *American Journal of Therapeutics.* 2009; 16(5):412-420
84. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57(3):168-85
85. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006; 28(11):1779-802
86. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24(6):677-85
87. Jain RK, Duda DG, Willett CG, Sahani DV, Zhu AX, Loeffler JS, Batchelor TT, Sorensen AG. Biomarker of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6(6):327-38

88. Menteş BB, Ege B, Üner A, Ünsal D, Yüksel O, Bostancı H, Oğuz M. Kolorektal Kanserlerin Tedavi Sonuçları: Tek Merkezli 200 Vakalık Seri. Gazi Tıp Dergisi, 2007; Cilt 18:Sayı 3:97-103
89. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase 2 randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003; 21(1):60-5.
90. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. Cancer. 1997; 80(2):193-7
91. Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth PP, Schweigerer L. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. Nature. 1994; 368(6468):237-96.
92. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis year follow-up. World J Surg. 1999; 23(12):1301-6
93. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg. 1999; 23(7):721-6
94. Alici S, Aykan FN, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: Characteristics and outcome. Tohoku J.Exp.Med.2003; 199,85-93
95. Park YJ, Youk EG, Choi HS, Han SU, Park KJ, Lee KU, Choe KJ, Park JG. Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis of prognostic factors. Int J Colorectal Dis. 1999; 14(2):101-6
96. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with

- oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2007; 110(12):2761-7
97. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging System. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004; 96:19
98. Ataergin SA, Özet A, Arpacı F. Kanser tedavisinde anjiyogenez inhibitörlerinin yeri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1999; 19:100-105
99. Mayer RJ. Two Step Forward In The Treatment Of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23):2406-8
100. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2006; 11(9):981-7
101. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23):2335-42
102. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinavar F. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15):3502-8
103. Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, Schimanski CC, Adami B, Godderz W, Majer K, Flieger D, Teufel A, Siebler J, Hoehler T, Galle PR, Kanzler S. Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(4):449-56
104. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrión R, Chiara S, Gapski J, Mainwaring P, Langer B, Young S. Phase 4 study of Bevacizumab in combination with Infusional Fluorourasil, Leucovorin and Irinotekan (FOLFIRI) in First –Line Metastatic Colorectal Cancer Oncology. 2009; 77(2):113-119

105. Kabbinnavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined Analysis of Efficacy: The addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patient With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(16):3706-12
106. Mizobe T, Ogata Y, Murakami H, Akagi Y, Ishibashi N, Mori S, Sasatomi T, Shirouzu K. Efficacy of combined use of bevacizumab and irinotecan as a postoperative adjuvant chemotherapy in colon carcinoma. *Oncol Rep.* 2008; 20(3):517-23
107. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRITE) *J Clin Oncol.* 2008; 26(33):5326-34
108. Kabbinnavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Pooled Analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2009; 27(2):199-205
109. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21):3523-9
110. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12):2013-9
111. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse MA, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW,

- Meropol NJ. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(7):1223-9
- 112.Puthillath A, Mashtare T Jr, Wilding G, Khushalani N, Steinbrenner L, Ross ME, Romano K, Wisniewski M, Fakih MG. A phase II study of first-line biweekly capecitabine and bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 71(3):242-8
- 113.Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(16):3697-705
- 114.Brandi G, Nannini M, Pantaleo MA, Fanello S, Farsad M, Fanti S, Ercolani G, Maleddu A, Di Battista M, Biasco G. Molecular imaging suggests efficacy of bevacizumab beyond the second line in advanced colorectal cancer patients. *Chemotherapy.* 2008; 54(6):421-4
- 115.Suh SY, Ahn HY. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J Cancer.* 2007; 43(6):1051-9
- 116.Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2005; 22(1):25-30
- 117.Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL; Tumour Angiogenesis Research Group. Lactate dehydrogenase 5 expression in operable colorectal cancer: strong association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway--a report of the Tumour Angiogenesis Research Group. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 10; 24(26):4301-8.
- 118.Manly KF, Petrelli N, Anderson GR, Emrich LJ, Herrera L, Mittelman A. Expression of an unusual isozyme of lactate dehydrogenase in the serum of

- cancer patients and comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer Res.* 1987; 47(22):6156-60
119. Broll R, Erdmann H, Windhövel U, Duchrow M, Strik MW. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in serum of patients with colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998; 115:315-8.
120. Ellis LM, Takahashi Y, Liu W, Shaheen RM. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: biology and therapeutic implications. *Oncologist.* 2000; 5:11-5
121. Broll R, Erdmann H, Duchrow M, Oevermann E, Schwandner O, Markert U, Bruch HP, Windhövel U. Vascular Endothelial growth factor (VEGF) –a valuable serum tumour marker in patients with colorectal cancer? *Eur J Surg Onco.* 2001; 27(1):37-42
122. Nakayama Y, Sako T, Shibao K, Okazaki K, Rempo N, Onitsuka K, Minagawa N, Akahane K, Nagashima N, Nagata N, Itoh H. Prognostic value of plasma vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2002; 22(4):2437-42
123. Durak D, Cingi A, Manukyan M, Kaya H, Aktan AÖ, Yeğen C. Kolorektal Kanserlerde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ekspresyonunun prognoz üzerine etkisi. *Marmara Medikal Journal* 2005; 18(2);53-58
124. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer.* 2006; 94(12):1823-32
125. Bendardaf R, Buhmeida A, Hilska M, Laato M, Syrjänen S, Syrjänen K, Collan Y, Pyrhönen S. VEGF 1 expression in colorectal cancer is associated with disease location, stage, and long term disease specific survival. *Anticancer Res.* 2008; 3865-70

126. Kaio E, Tanaka S, Kitadai Y, Sumii M, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. Clinical significance of angiogenic factor expression at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. *Oncology*. 2003; 64(1):61-73
127. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol*. 1995; 147(1):9-19
128. Nico B, Benagiano V, Mangieri D, Maruotti N, Vacca A, Ribatti D. Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra. *Histol Histopathol*. 2008; 23(5):601-7
129. Celen O, Kahraman I, Yildirim E, Berberoglu U. Correlation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and CEA with clinicopathological variables in colorectal cancer patients. *Neoplasma*. 2004; 51(4): 293-9
130. Davies MM, Mathur P, Carnochan P, Saini S, Allen-Mersh TG. Effect of manipulation of primary tumour vascularity on metastasis in an adenocarcinoma model. *Br J Cancer*. 2002; 86(1):123-9
131. Sundlisaeter E, Rosland GV, Hertel JK, Sakariassen PO, Almas B, Dicko A, Sondenaa K. Increased lymphatic vascular density is seen before colorectal cancers reach stage 2 and growth factor FGF2 is downregulated. *APMIS*. 2009; 117(3):212-21.
132. Shaheen RM, Davis DW, Liu W, Zebrowski BK, Wilson MR, Bucana CD, McConkey DJ, McMahon G, Ellis LM. Antiangiogenic Therapy Targeting the Tyrosine Kinase Receptor for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibits the growth of Colon Cancer Liver Metastasis and induces Tumor and Endothelial Cell Apoptosis. *Cancer Res*. 1999; 59(21):5412-6
133. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res*. 1995; 55(18):3964-8

- 134.Hori A, Sasada R, Matsutani E, Naito K, Sakura Y, Fujita T, Kozai Y. Suppression of solid tumor growth by immunoneutralizing monoclonal antibody against human b FGF. *Cancer Res.* 1991; 51(22):6180-4.
- 135.Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, Labrousse F, Truffinet V, Denizot Y. Quantitative analysis using ELISA of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in human colorectal cancer, liver metastasis of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(23):3782-3
- 136.Dirix LY, Vermeulen PB, Hubens G, Benoy I, Martin M, De Pooter C, Van Oosterom AT. Serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and tumour growth kinetics in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 1996; 7(8):843-8
- 137.Ayyıldız MO, Kızılay E, Müftüoğlu E. Tümör markırları ve klinik kullanım alanları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1999; 19:114-122
- 138.Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3):CD005392
- 139.Matsui T, Kojima H, Suzuki H, Hamajima H, Nakazato H, Ito K, Nakao A, Sakamoto J. Sialyl Lewisa Expression as a Predictor of the Prognosis of Colon Carcinoma Patients in a Prospective Randomized Clinical Trial. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(10)588–593
- 140.Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the value of CEA and CA19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Research,* 2000; 20:5195-5198
- 141.Werther K, Sorensen S, Christensen JJ, Nielsen HJ; Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Circulating vascular endothelial growth factor six months after primary surgery as a prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2003; 42(8):837-45

142. Ellis LM. Antiangiogenic therapy: more promise and, yet again, more questions. *J Clin Oncol.* 2003; 21(21):3897-9
143. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist.* 2007;12(3):356-61
144. Wolf I, Urban D, Pfeffer R, Catane R, Aderka D. High incidence of fistula formation during bevacizumab treatment in rectal cancer patients. *Acta Oncol.* 2007; 46(4):550-3.
145. Yoon S, Schmassmann-Suhijar D, Zuber M, Konietzny P, Schmassmann A. Chemotherapy with bevacizumab, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (IFL) associated with a large, embolizing thrombus in the thoracic aorta. *Ann Oncol.* 2006; 17 (12):1851-2
146. Los M, Roodhart JM, Voest EE. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *Oncologist.* 2007; 12(4):443-50

