

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA EPCAM (EPİDERMAL CELL  
ADEZYON MOLEKÜLÜ) VE VCAM-1 (VASKÜLER CELL ADEZYON  
MOLEKÜLÜ) SEVİYELERİNİN KLİNİK ÖNEMİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ELİF KAHRAMAN GÜNER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. HÜSEYİN ENGİN**

**ZONGULDAK**

**2017**

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA EPCAM (EPİDERMAL CELL  
ADEZYON MOLEKÜLÜ) VE VCAM-1 (VASKÜLER CELL ADEZYON  
MOLEKÜLÜ) SEVİYELERİNİN KLİNİK ÖNEMİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ELİF KAHRAMAN GÜNER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. HÜSEYİN ENGİN**

**ZONGULDAK**

**2017**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kolorektal Kanserli Hastalarda Epcam (Epidermal Cell Adezyon Molekülü) ve VCAM-1 (Vasküler Cell Adezyon Molekülü) Seviyelerinin Klinik Öneminin Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Elif KAHRAMAN GÜNER

Tez Savunma Tarihi : 01/11/2017

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Hüseyin ENGİN

B.E.Ü. TIP FAKÜLTESİ  
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN  
İç Hastalıkları ve Medikal  
Onkoloji Uzmanı  
B.B. No: 91092  
Prof.Dr. Hüseyin ENGİN  
Jüri Başkanı

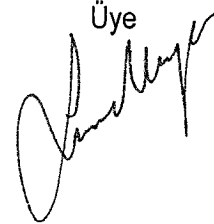
Prof.Dr. Sadettin KILIÇKAP

Üye

Prof. Dr. Sadettin KILIÇKAP  
Hacettepe Üniversitesi Hastanele  
Diploma No: 2053  
İç Hastalıklar - Tıbbi Onkoloji

Yrd.Doç.Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN

Üye



UYGUNDUR

  
Prof. Dr. Ali BORAZAN  
Dekan

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın oluşmasında, yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin ENGİN' e;

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU' na;

Tüm eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Ali BORAZAN olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın yürütülmesinde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Murat CAN' a, Yrd. Doç. Dr. Muammer BİLİCİ' ye ve Yrd. Doç. Dr. Füzan KÖKTÜRK' e;

Eğitim sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her türlü fedakarlıktan kaçınmayan ve büyük bir özveriyle beni yetiştiren anne ve babama, canım kardeşime ve bana her zaman destek olan en büyük şansım eşime sonsuz teşekkürler.

**Dr. ELİF KAHRAMAN GÜNER**

**Zonguldak, 2017**

## ÖZET

**Kahraman Güner Elif, Kolorektal Kanserli Hastalarda EPCAM (Epidermal Cell Adezyon Molekülü) ve VCAM-1 (Vasküler Cell Adezyon Molekülü) Seviyelerinin Klinik Öneminin Değerlendirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2017**

**Giriş:** Kolorektal kanser dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir. Hastalığın erken tanısı ve prognostik faktörlerin belirlenmesi, yaşam beklentisinin iyileştirilmesinde ön plana çıkmaktadır. Hücresel adezyon molekülleri (CAM), bazı malign tümörlerde tanı ve prognoz belirteci olabilir. Literatürde adezyon moleküllerinin epitelyal tümörler ile ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar vardır. Bu tez çalışmasında kolorektal kanser tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona göre serum VCAM-1 ve EPCAM düzeylerinin saptanması ve kolorektal kanser arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda bu iki parametre beraber değerlendirilmemiştir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya yeni tanı konulmuş, daha önceden kemoterapi (KT) ya da radyoterapi (RT) tedavisi almamış kolorektal kanserli 64 olgu ile 64 sağlıklı birey alındı. 18 yaş altı, 70 yaş üstü hastalar ve kanser tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Serum EPCAM ve VCAM-1 düzeylerinin kolorektal kanser evresi, diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu ve metastaz ile ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel inceleme, SPSS 19.00 programı kullanılarak yapıldı. Hesaplanan  $p < 0.05$  düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Serum VCAM-1 ve EPCAM seviyesi açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunda serum VCAM-1 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.001$ ). Kanserinin diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırıldığında, hasta grubundaki serum EPCAM ve VCAM-1 düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $p=0.229$ ,  $p=0.477$ ). Kolorektal kanser tanılı hastalar kanserinin evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumu açısından değerlendirildiğinde; EPCAM düzeyleri açısından fark anlamlı olarak saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.004$ ,  $p < 0.001$ ). Bu

parametrelerle VCAM-1 seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0.795$ ,  $p=0.923$ ,  $p=0.342$ ,  $p=0.438$ ,  $p=0.389$ ).

**Sonuç:** EPCAM ve VCAM-1 karsinogenezis ve metastaz sürecinde rol oynayan önemli adezyon moleküllerindedir. Bu çalışmada EPCAM düzeyinin kanserin prognostik faktörleri ile ilişkili olduğu görülmüş; ancak sağlıklı grupla karşılaştırıldığında tanınabilir yarar saptanamamıştır. VCAM-1 düzeyi ise, kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen kanserin prognostik faktörleri ile ilişkili bulunmadı. Kolorektal kanserde EPCAM ve VCAM-1' in tek başına belirteç olarak kullanılmasının yeri halen belirsizliğini korumaktadır. Hücre adezyon moleküllerinin kolorektal kanserde efektif kullanılması için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Kolorektal kanser, prognoz, VCAM-1, EPCAM

## ABSTRACT

**Kahraman Güner Elif, Evaluation of Clinical Trials of EPCAM (Epidermal Cell Adhesive Molecular) and VCAM-1 (Vascular Cell Adhesive Molecular) Levels in Patients with Colorectal Cancer, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2017**

**Introduction:** Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. Early diagnosis of the disease and determination of the prognostic factors predominate in improving the life expectancy. Cellular adhesion molecules (CAM) may be good indicators for diagnosis and prognosis in some malignant tumors. There are several studies in the literature about the relationship of adhesion molecules with epithelial tumors. In this thesis study, it was aimed to determine serum VCAM-1 and EPCAM levels according to healthy population in patients with colorectal cancer and evaluate the relationship between colorectal cancer. In previous studies these two parameters have not been evaluated together.

**Materials and Methods:** Sixty-four patients with newly diagnosed colorectal cancer who had no previous chemotherapy (CT) or radiotherapy (RT) treatment and 64 healthy individuals were included in the study. Patients under 18 years of age, over 70 years of age and those who received cancer treatment were excluded from the study. Serum EPCAM and VCAM-1 levels were investigated in relation to colorectal cancer stage, differentiation grade, presence of lymphovascular and perineural invasion, lymph node involvement and metastasis. Statistical analysis was performed using the SPSS 19.00 program.  $P < 0.05$  levels were regarded as statistically significant.

**Results:** The groups were compared of serum VCAM-1 and EPCAM level; the serum VCAM-1 level in the patient group was significantly higher than the control group ( $p=0.001$ ). When classified according to the cancer differentiation degree, the difference in serum EPCAM and VCAM-1 levels in the patient group was not statistically significant ( $p=0.229$ ,  $p=0.477$ , respectively). When patients with colorectal cancer are evaluated for cancer stage, presence of lymphovascular and perineural invasion, lymph node involvement and metastasis status, the difference was significant in EPCAM levels ( $p=0.001$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.004$ ,  $p<0.001$ ,

respectively). There was no correlation between these parameters and VCAM-1 levels ( $p=0.795$ ,  $p=0.923$ ,  $p=0.342$ ,  $p=0.438$ ,  $p=0.389$ , respectively).

**Conclusion:** EPCAM and VCAM-1 are important adhesion molecules that play a role in the carcinogenesis and metastasis process. In this study, EPCAM levels were found to be associated with prognostic factors of cancer; but there was no diagnostic benefit when compared to the healthy group. VCAM-1 level was not found to be associated with prognostic factors of cancer even though it was higher than control group. The location of EPCAM and VCAM-1 as marker alone in colorectal cancer is still uncertain. In order for cell adhesion molecules to be used effectively in colorectal cancer, more detailed studies are needed.

**Key words:** Colorectal cancer, prognosis, VCAM-1, EpCAM



## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ .....	xi
TABLO DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kolorektal Kanser.....	2
2.1.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi .....	2
2.1.2. Risk Faktörleri .....	2
2.1.2.1. Genetik Faktörler ve Sendromlar .....	3
2.1.2.2. Polipler .....	5
2.1.2.3. Diyet.....	6
2.1.2.4. Obezite .....	7
2.1.2.5. Sigara Ve Alkol Kullanımı .....	7
2.1.2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları .....	7
2.1.2.7. Divertiküler Hastalıklar.....	8
2.1.2.9. Diğer Faktörler .....	8
2.1.3. Yerleşim.....	9
2.1.4. Semptom Ve Klinik Bulgular .....	9
2.1.5. Erken Tanı ve Tarama Metodları.....	10
2.1.6. Birincil Korunma .....	11
2.1.7. Evrelendirme.....	12
2.1.8. Prognoz .....	16
2.1.9. Tedavi Seçenekleri.....	18
2.2. Hücresel Adezyon Molekülleri.....	21
2.2.1. VCAM-1 .....	23
2.2.2. EPCAM.....	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
3.1. Gereç .....	26
3.2. Yöntem .....	27
3.3. İstatistiksel Analiz .....	27
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇLAR .....	49
7. KAYNAKLAR .....	50
8. EKLER .....	59
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	60



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American joint committee on cancer
CAM	: Hücresel adezyon molekülleri
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
EGFR	: Epidermal growth factor
ELAM-1	: Endotelyal lökosit adezyon molekülü 1
EPCAM	: Epidermal cell adhezyon molekülü
EpEX	: EPCAM ' ın hücre dışında kalan kısmı
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolorektal kanser
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü 1
Ig	: İmmünglobulin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1
KT	: Kemoterapi
LAR	: Low anterior rezeksiyon
LFA-1	: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1
PECAM-1	: Trombosit endotel adezyon molekülü 1
RT	: Radyoterapi
Tis	: İn situ adenokarsinom
ÜK	: Ülseratif kolit
VCAM-1	: Vasküler cell adhezyon molekülü 1
VEGF	: Vasküler endotelial growth factor
VKİ	: Ortalama vücut kitle indeksi
VLA-4	: Very Late Antigen 4
5-FU	: 5- Fluorourasil

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1: Olgulardaki VCAM düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 2: Olgulardaki EPCAM düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Şekil 3: Hasta grubunda EPCAM düzeyi ile evreler arasındaki ilişki .....	40
Şekil 4: Hasta grubunda VCAM düzeyi ile evreler arasındaki ilişki.....	41



## TABLO DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 1: Kolorektal Kanserde TNM Evrelemesi .....	14
Tablo 2: TNM ve Dukas Sınıflamasının Karşılaştırılması.....	15
Tablo 3: Hücresel Adezyon Molekülleri.....	23
Tablo 4: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.....	28
Tablo 5: Olguların sigara ve alkol kullanımlarına göre dağılımı.....	28
Tablo 6: Olguların operasyon öyküsü ve soygeçmiş özellikleri .....	29
Tablo 7: Kolorektal kanserli olgu grubu ve kontrol grubunun dağılımı .....	30
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun VKİ karşılaştırılması.....	30
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanım durumu.....	31
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun operasyon öyküsü.....	31
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun soygeçmiş özellikleri .....	32
Tablo 12: Hasta grubundaki tümör özellikleri .....	33
Tablo 13: Tümörlerin patolojik özellikleri.....	34
Tablo 14: Tümörlerin TNM evrelemesine göre sınıflandırılması.....	35
Tablo 15: Olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması .....	36
Tablo 16: Olguların serum elektrolit düzeylerinin karşılaştırılması .....	37
Tablo 17: Olgulardaki diğer parametrelerin karşılaştırılması .....	37
Tablo 18: Olgulardaki tümör markerları ve adezyon moleküllerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 19: Hasta grubunda EPCAM düzeyinin evrelere göre karşılaştırılması .....	39
Tablo 20: Hasta grubunda VCAM düzeyinin evrelere göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 21: EPCAM ve VCAM düzeyinin diferansiyasyona göre karşılaştırılması ....	41
Tablo 22: EPCAM ve VCAM düzeyinin lenfovasküler invazyon varlığına göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 23: EPCAM ve VCAM düzeyinin perinöral invazyon varlığına göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 24: EPCAM ve VCAM düzeyinin lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 25: EPCAM ve VCAM düzeyinin metastaz varlığına göre karşılaştırılması ..	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, her yıl bir milyondan fazla vakanın tanı aldığı ve 600.000 vakanın ölümle sonuçlandığı 3. en sık görülen kanser türüdür (1). Kolon adenokarsinomu, gastrointestinal sistemin en çok rastlanan kanseridir. Bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında kolorektal kanser ikinci sırada yer almaktadır (2-3).

Kolorektal kanser gelişimi açısından çevresel ve genetik faktörler gelişme riskini arttırmaktadır (3). Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, 45 yaşından sonra her 10 yılda ikiye katlanarak, 75 yaş civarında en yüksek düzeyine ulaşır (4). Risk faktörleri arasında diyet, genetik faktörler, inflamatuvar barsak hastalığı, sigara ve diabetes mellitus gibi faktörler bulunmaktadır (5).

Hüresel adezyon molekülleri (CAM) doku büyümesi, pıhtılaşma sistemi, yara iyileşmesi ve inflamasyonda görev alırlar. Ayrıca malign hücrelerde invazyon ve metastaz göstergesi olarak saptanabilirler. Bazı malign tümörlerin tanı ve prognozunda iyi birer belirteç olabilirler (6, 7).

Epidermal Cell Adhezyon Molekülü (EPCAM) epitel spesifik, transmembranöz bir adezyon molekülüdür. Hücre göçü, çoğalması ve farklılaşmasında rol oynar (8). Epitelyal kökenli olan ve olmayan kanserlerin histolojik tanısında kullanılabilir. Tümör dokularında normal dokulara oranla daha yüksek düzeyde bulunur. Pankreas, mide, meme, prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri gibi çeşitli epitelyal tümörlerde yüksek EPCAM düzeyi saptanmıştır (8, 9). Literatürde kolorektal kanser ile ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar vardır.

Vasküler Cell Adhezyon Molekülü (VCAM- 1) immünglobulin geni süper ailesinin bir üyesidir. Çeşitli endotelyal ve stromal hücrelerden salgılanır (10). VCAM-1' in yüksek serum düzeyleri, meme kanseri ve kolorektal kanser de dahil olmak üzere çok sayıda malign hastalıkta tespit edilmiştir (11, 12).

Bu çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda VCAM-1 ve EPCAM seviyelerini ölçmek ve serum VCAM-1 ve EPCAM düzeyleri ile kolorektal kanser arasında ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Daha önce kolorektal kanserli hastalarda VCAM-1 ve EPCAM düzeyleri beraber değerlendirilmemiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolorektal Kanser

#### 2.1.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser yaygın olarak görülen ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde üçüncü en sık görülen kanser tipi olup tüm kanserlerin yaklaşık % 9 unu oluşturmaktadır (1). Her yıl 1,2 milyondan fazla yeni olgu saptanmaktadır (2). Ölüm oranları tedavilerdeki gelişmelere bağlı olarak progresif şekilde azalmasına rağmen, halen akciğer kanserinden sonra kanser ölümlerinde ikinci sırada gelmektedir (3).

Hayat boyunca kolorektal kanser gelişme riski yaklaşık % 6 dır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Kanseri insidansında yaşın etkisi diğer faktörlerden daha büyüktür. Kanserlerin sadece % 3 ü 40 yaşın altındadır. Ortalama görülme yaşı 62 dir. Kolorektal kanser gelişme riski kadın ve erkekler için 45-50 yaşın üzerinde dramatik olarak artar (4).

Kolorektal kanserler en sık Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi endüstriyel olarak gelişmiş ülkelerde görülür. Japonya, Polonya gibi daha düşük riskli bölgelerden Amerika Birleşik Devletleri gibi yüksek riskli bölgelere göç edenlerde kolon kanseri insidansı giderek artmaktadır. Kanseri batılılaşmanın ve gelişmişlik düzeyinin artışı ile çoğalmaktadır (5,6).

#### 2.1.2. Risk Faktörleri

Kolorektal mukozaya kanser gelişmesi için etki eden çok çeşitli faktörler mevcuttur. Risk faktörleri arasında hastanın yaşı, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü, inflamatuvar barsak hastalıklarının varlığı, adenomatöz polipler, genetik sendromlar, çevresel faktörler ve diyet yer almaktadır (7).

### **2.1.2.1. Genetik Faktörler ve Sendromlar**

Ailesel faktörler sporadik kolorektal kanser gelişimine önemli oranda katkı sağlar. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık % 15 inde birinci derece akrabalarında hastalık öyküsü vardır. Bu durum akrabalık derecesine ve kanserin başlangıç yaşına bağlıdır. İki tane birinci derece akrabada kanser saptanırsa veya 50 yaşın altında kolon kanseri görülen bir akraba varsa risk 3 kattan fazladır. İkinci derece akrabalarda kanser görülürse risk 2 kattan fazla olmaktadır (8).

Eğer kanser 60 yaşın altında görülmüşse kanser gelişim riski daha da artmaktadır. Ayrıca kolorektal kanserli hastaların birinci derece akrabalarında premalign adenom veya kanser görülme riski artmıştır (9).

#### **Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP)**

Tüm kolorektal kanserlerin % 1 ini oluşturur. Otozomal dominant kalıtım gösterir (10). APC tümör supresör geninde mutasyonla karakterizedir (6). Genellikle hayatın ikinci on yılında görülür. 13-19 yaş arası çocuklardan 30 yaşına kadar olan hastalarda saptanmaktadır. Kolon polipleri nadiren ergenlikten önce ortaya çıkar. Etkilenmiş bireyler ortalama 25 yaşına geldiklerinde belirgin hale gelir.

Hastada birkaç polip varlığı FAP olduğunu göstermez. Yüzlü sayılardan başlayıp binlerce olabilen kolon polibi olmalıdır. Kolon cerrahi olarak çıkarılmazsa hastaların % 100 ünde kanser gelişir. Çoğu karsinom üçüncü dekatta başladığından profilaktik kolektomi en geç 20-25 yaşlarında yapılmalıdır (10).

Ebeveynine polipozis koli tanısı konulmuş çocuklarda bu premalign hastalığın görülme riski % 50 dir. Bu kişilere 35 yaşına kadar her yıl sigmoidoskopi ile tarama yapılmalıdır (11).

#### **Gardner Sendromu**

Otozomal dominant geçişlidir. Adenomatöz poliplere ek olarak anormal retinal pigmentasyon, kafatası ve mandibulada birden fazla osteomlar, deride çok sayıda keratinöz kistler ve özellikle fibromatozis olmak üzere yumuşak doku malignitelerinin görüldüğü ailesel bir sendromdur. Kalın barsak kanseri gelişme riski FAP kadar yüksektir (10, 12).



## **Turcot Sendromu**

Otozomal dominant kalıtım gösterir. Kolorektal adenomatöz poliplere genellikle glioblastoma multiforme ve medulloblastom gibi beyin tümörleri eşlik eder (10, 12). Turcot sendromundaki polipler klasik FAP' a göre sayıca az ama daha büyüktürler (13).

## **Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)**

Ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. Otozomal dominant geçer (4, 5, 10). Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık % 3 ünü oluşturur (14). HNPCC, ailesel polipozis koli sendromundan beş kat fazla görülmektedir (5).

İnsan mismatch tamir genindeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır. DNA replikasyonu sırasında spontan ve eksojen ajanlara bağlı (ultraviyole ışınları, karsinogenler) bu genleri kodlayan enzimlerde hata oluşabilir. Bu mutasyonlar mikrosatellit instabilite ile sonuçlanır. Böylece anormal hücre büyümesi ve tümör gelişimi görülmektedir (14).

HNPCC sendromun önemli özellikleri, polip sayısının 100' den fazla olmaması ve tercihen sağ veya proksimal kolonda yerleşmesidir (14). İki sendromdan (Lynch 1 ve Lynch 2) oluşmaktadır.

Lynch 1 sendromu; otozomal dominant kalıtım gösterir ve erken başlangıçlıdır. Başlıca sağ kolonu tutar. Sıklıkla birden çok odak ile kendini gösterir (4, 5).

Lynch 2 sendromu; Lynch 1' e benzer. Ek olarak meme, over, endometriyum, safra yolları, renal pelvis, mesane ve mide kanseri gibi kolon dışı kanserlere eğilim gösterir (4, 5).

HNPCC için Amsterdam kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre:

- Kolorektal kanser en az üç aile bireyinde olmalıdır.
- Üç aile bireyinden birisi, diğer ikisinin birinci derece akrabası olmalıdır.
- Birbirini takip eden en az iki nesil hastalıktan etkilenmiş olmalıdır.
- Kolorektal kanser saptanan aile bireyinin en az birinde 50 yaşından önce kanser gelişmelidir.
- Kanser tanısı patolojik olarak konmalıdır.

HNPCC sendromunda yaşam boyu kolorektal kanser gelişim riski % 80, endometrial kanser gelişim riski % 40 ve diğer bütün tümörlerin görülme riski % 10' dan azdır (14). Sporadik kanser saptanan hastalardan daha genç yaşta kolorektal kanser ortaya çıkar. Ortalama yaş erkeklerde 39, kadınlarda ise 37 ' dir (5).

Bu tip ailelerde, aile bireylerinin 25 yaşından başlayarak iki yılda bir kolonoskopi yaptırması, etkilenmiş kadınların aralıklı pelvik ultrason ve endometriyal biyopsi yaptırması önerilmektedir (15).

### **Muir- Torre Sendromu**

Lynch 2 sendromuna benzer. Sporadik kolon kanserinden daha iyi prognozu vardır. Bu hastalarda birden fazla deri tümörü ve iç organ kanserleri gelişir (5).

### **Peutz- Jeghers Sendromu**

Otozomal dominant bir sendrom olup LKB1 gen mutasyonu ile oluşur. Ağır derecede atipi gösteren adenomatöz poliplerin bazılarında kolorektal kanser gelişebilir. Bu sendromda pankreas, meme, akciğer over ve uterus kanseri gelişim riski artmıştır (10, 12).

### **Cowden Sendromu**

Mukokutanöz lezyonlar (fasyal trişilemmoma, akral keratoz, ve oral mukozada papillom), kolorektal polipler ve değişik bölgelerde artmış malignite riski ile karakterize bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtılır. 10. Kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır (10, 12).

Bilinen sendromlardan bağımsız olarak, kolorektal kanserlerin yaklaşık % 20-30' unun da kalıtsal faktörler nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Diğer sorumlu genlerin belirlenmesi ile büyük bir klinik etki oluşacaktır (15).

### **2.1.2.2. Polipler**

Poliplerin kansere dönüşümü çok basamaklı bir süreçtir. Mukoza hücre hiperplazisi, adenom gelişmesi, displazi, malign dönüşüm ve invaziv kanser gelişimi aşamalarını

içerir. Onkogen aktivasyonu ve kromozomal delesyon adenom oluşumuna, artan displazi ise invaziv kanser gelişimine yol açar (16).

Polipler neoplastik ve non- neoplastik olarak sınıflandırılırlar. Non-neoplastik polipler malign potansiyel taşımazlar. Hiperplastik polipler, hamartomlar (juvenil polipler) ve inflamatuvar polipler bu gruba girer. Neoplastik polipler ise, malign potansiyel taşır ve tübüler, villöz ya da tübülovillöz olarak sınıflandırılırlar (5, 12).

Kolonoskopi ile çıkarılan neoplastik poliplerin ortalama % 75- 85' i tübüler, % 10- 25' i tübülovillöz ve % 5' ten azı villöz adenom şeklindedir. Adenomatöz polipler yaklaşık % 6 oranında ağır displazi gösterir ve % 4' ünde tanı anında invaziv kolorektal kanser saptanır (5, 12, 13).

Adenomlarda malignite riski boyut, histolojik yapı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır. 1 cm' den büyük polipler, yüksek gradeli displazi ve villöz yapı içerenler kolorektal kanser için daha yüksek risk taşır. Displazinin derecesine bağlı olarak ağır displazide 3,5 yılda, hafif displazide 11,5 yılda malignite gelişir (5, 12, 16).

Adenomların, kanser riski nedeniyle rezeke edilmesi önerilir. Bu yolla kolorektal kanser gelişiminden korunmak mümkündür. Yeni gelişen polipler çıkarılmalı ve başka polip varlığı kolonoskopi ile araştırılmalıdır (5, 10, 17).

### **2.1.2.3. Diyet**

Kolon kanseri vakalarının büyük kısmında etyoloji çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. Hastalık yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olan popülasyonlarda daha sık görülmektedir (10). Yüksek yağ oranlı diyetlerde kolon kanseri riski artmıştır. Hayvansal protein içeren kırmızı et tüketimi kolorektal kanserde bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir (4, 5, 6). Bu nedenle düşük oranlı yağ içeren balık ve beyaz et gibi ürünlerin tüketimi tavsiye edilmektedir (17).

Yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler antioksidan olduklarından kanser oluşumunu engellemektedir (5, 10). C vitamini ve selenyum barsak epitelini mutasyonlardan ve oksidatif hasardan korur. E ve C vitaminleri polipektomi sonrası rektal adenom tekrar sayısını azaltmaktadır (5).

Yeşil çay ve kahve, kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu olabilirler (5).

#### **2.1.2.4. Obezite**

Batı diyetlerindeki yüksek miktarda kalori alımı, sedanter yaşam ile birleşince obezite prevalansını artırmaktadır. Obez hastalarda insülin seviyesinin artması insülin direnci oluşturmakta ve dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü tip 1 (IGF-1) düzeyini yükseltmektedir. Bu büyüme faktörü barsak mukozasındaki çoğalmayı uyarmaktadır (17).

Özellikle abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolon kanseri riskini ve kanserden ölümleri artırmaktadır (5, 17). Fazla kilolu ve fiziksel olarak inaktif erkeklerde kolon kanseri gelişim riski yüksektir (5, 18).

#### **2.1.2.5. Sigara Ve Alkol Kullanımı**

Tütün kullanımı rektal kanser ve adenom insidansını önemli ölçüde artırmaktadır. İlk kullanım yaşının erken olması ve yıllık paket sayısının artışı kanser riskini artırır. Özellikle 35 yıl kullanımdan sonra adenom riski belirgin olarak artar. 1 cm' den küçük adenomlar için relatif risk yaklaşık 2,5 kat, büyük adenomlar için risk yaklaşık 3 kat artmaktadır (5, 6).

Alkol alımı anormal DNA metilasyonu yaptığından, kolon kanseri ve adenom görülme riskini artırır (5, 17).

#### **2.1.2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan hastalarda kolorektal kanser gelişme riski artış göstermektedir. Ülseratif kolitte 4,4 kat ve Crohn hastalığında 3 kat artmış risk vardır (5, 6). Kanser gelişimi hastalığın süresi ve tutulan bölgenin genişliği ile de ilgilidir (5, 6, 10).

#### **Ülseratif Kolit**

Kolon kanseri için ciddi bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık % 1' inde ülseratif kolit öyküsü vardır. Bu hastalarda kanser gelişme riski hastalığın başlangıç yaşı ile ters orantılıdır. Kolonun yaygın tutulumu ve aktif

hastalığın süresi ile direkt ilişkilidir. Risk 15 yılda % 3, 20 yılda % 5 ve 25 yılda % 9 olarak saptanmıştır (6,10).

Ülseratif kolitte kabul edilen yaklaşım, artmış kanser riski nedeniyle yıllık kolonoskopi takibi yapmak ve 8 yılı aşkın yaygın kolit öyküsü olan hastalarda proktokolektomi gerekip gerekmediğine karar vermektir. Displazi saptandığında invaziv kanser gelişmeden önce hemen kolektomi yapmak temel tedavi şeklidir (17, 18).

### **Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı da kolorektal kanser gelişimi için risk artıran hastalıklar arasındadır. Ancak risk artışı ülseratif kolitten daha azdır (5, 6).

#### **2.1.2.7. Divertiküler Hastalıklar**

Divertiküler hastalığı olanlarda sol kolon neoplazilerinde artmış bir insidans vardır. Batı toplumlarında divertikül ve adenom birlikteliği beklenirken, Asya toplumlarında daha az sıklıkta olduğu bildirilmiştir (5).

#### **2.1.2.8. Radyasyon Maruziyeti**

Kolorektal kanserlerin çok az bir kısmında radyasyon etyolojik bir rol oynar. Servikal, uterus veya prostat kansinomlarının tedavisi için radyoterapi alan hastalarda rektal kanserin daha sık geliştiği bildirilmiştir (5).

#### **2.1.2.9. Diğer Faktörler**

Kişinin kendisinde veya ailesinde meme, endometrium ve over kanseri hikayesi olması kolorektal kanser riskini artırır. Asbeste maruz kalma durumunda ise kanser riski 1,5 ile 2 kat arasında artmaktadır. Ayrıca üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda kolon kanseri insidansı 500 kat artar (5, 6). Peptik ülser için cerrahi tedavi geçiren hastalar da risk altındadır (5).

### 2.1.3. Yerleşim

Karsinomların % 50' si rektosigmoid bölgede, % 20' si ise rektumda görülmektedir (6, 10). Düşük riskli ülkelerde kolorektal karsinom çekum ve çıkan kolonda daha sık görülürken, yüksek riskli ülkelerde rektosigmoid bölgede görülme oranı daha fazladır (4, 5).

Sağ kolon karsinomları özellikle kadınlarda yaş ile beraber artmaktadır. Tüm kolon malignitelerinin % 33- 53' ünü oluşturur (5). Kolorektal kanserlerin % 3' ü multisentriktir ve hastaların % 2' sinde ikinci primer kolon tümörü gelişir (5, 6). Vakaların % 75' i rektal tuşe ile tespit edilebilir durumdadır.

### 2.1.4. Semptom Ve Klinik Bulgular

Hastalığın kliniği, tümörün sağ veya sol kolon yerleşimine ve lezyonun erken ya da ilerlemiş evrede olup olmamasına göre değişir. Başlangıç semptomları genellikle belirsiz ve non-spesifiktir. Kilo kaybı ve iştahsızlık sıklıkla görülür (5, 18). Rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik, tenesmus, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, karın ağrısı, halsizlik ve bazen de obstrüktif semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu semptomlardan sadece obstrüksiyon semptomları hastalığın evresi ile ilişkilidir (19).

Fizik muayenede karın içinde palpable kitle, hemotokezya ve melena saptanabilir. Daha az miktarda kanama varsa gaitada gizli kan testi ile tanı konur. Palpe edilebilen lenf bezleri, hepatomegali, sarılık veya pulmoner semptomlar metastatik hastalığa işaret edebilir (20).

Dışkı ileoçekal valvden sağ kolona geçerken nispeten sıvı olduğundan, sağ kolon kanserleri obstrüktif semptomlar görülmeden ya da barsak alışkanlıklarında fark edilir değişiklikler olmadan oldukça büyük boyutlara gelebilirler. Sıklıkla klinik olarak sessiz kalırlar (5, 18). Obstrüksiyon genellikle sol kolonda ve rektosigmoid bölgede görülür. Abdominal distansiyon, kramp ve konstipasyon en sık semptomlardır. Nadiren tıkanmaya hatta perforasyona neden olurlar (20).

Yaklaşık % 50 hastada abdominal ağrı şikayeti olabilir. Özellikle tümör serozayı invaze ettiğinde ortaya çıkar (5). İleoçekal valvdeki karsinomların % 25' i apendiks lümenini tıkayarak apandisit neden olabilirler (5, 10).

Rektal kanama hastaların yaklaşık % 50' sinde başlangıç semptomudur (5). Kanama gözle görülmeyebilir ve sadece demir eksikliği anemisi ile fark edilebilir (5, 10, 21). Bazen belirgin hematokezya da gelişebilir. Rektal kanama sol kolon lezyonlarında % 70, sağ kolonda ise % 25' den az gözlenir. Özellikle yaşlı kişilerde malignite dışlanmadan rektal fissür ve hemoroid düşünülmemelidir (5).

Anemi sıklıkla sağ kolon kanserlerinde oluşur (5). Hastaların yaklaşık % 20' sinde kolon iskemisi görülmektedir. İskemik alan tümörün proksimalinde bulunur (5).

Kolorektal karsinomlu hastaların % 22- 58' inde barsak alışkanlıklarında değişiklik olmaktadır. Bu durum özellikle sol kolon yerleşimli karsinomlarda belirgindir. İshal, kabızlık ve tenesmus şeklinde olabilir (5).

Tümör barsak duvarını invaze ettiğinde kolonda fistül meydana gelebilir. Nadiren sigmoid kolon kanseri akut barsak tıkanıklığı veya peritonit ile beraber akut perforasyona sebep olabilir (5).

Laboratuvar değerlerinde demir eksikliği anemisi, elektrolit imbalansı ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanabilir. Karsino embriyonik antijen (CEA) yükselmiş olabilir ve hastalığın nüksünü takip etmede yararlıdır (20).

### **2.1.5. Erken Tanı ve Tarama Metodları**

Kolorektal kanser tanısı klinik şüphe ile başlayan bir süreçtir. Kitle şüphesi olan hastalarda kolonoskopi ya da fleksibl sigmoidoskopi ile hem tanı koymak, hem biyopsi hem de tedavi mümkündür (22).

Son yapılan çalışmalar uygun tarama ve tedavinin kolorektal kanseri ve bu maligniteden ölüm sayılarını azalttığını göstermiştir. Adenomatöz poliplerin bulunması ve çıkarılması kolorektal adenokarsinom gelişimini önleyebilir. Erken evre kanserlerin tanı ve tedavisi kolorektal kanser mortalitesini düşürür. Polip ve erken evre kanserler genellikle asemptomatiktir (4, 5, 10).

50 yaşından itibaren çoğu kişi kolorektal kanser açısından ortalama risk taşıdığından malignite ve polip açısından düzenli olarak taranmalıdır. Hastaları tarama yöntemleri:

- 1- Senede bir defa gaitada gizli kan testi
- 2- Her 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi
- 3- Her beş- on yılda bir çift kontrastlı baryumlu grafi
- 4- Her on yılda bir kolonoskopi (21)

Gaitada gizli kan testi spesifik olmayıp, birçok küçük kanser ve prekanseröz lezyonu bulmada yetersizdir. Senede bir yapılan bu teste, beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopinin eşlik etmesi gerekmektedir. Bulunan adenomatöz polip varsa tüm barsağın kolonoskopi ile muayenesi yapılmalıdır (21).

Çift kontrastlı baryum grafi; 1 cm' den küçük polipleri % 50- 80, 1 cm' den büyük polipleri % 70- 90 ve evre 1- 2 adenokarsinomları % 50- 80 oranında tespit etmektedir (21).

Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip hikayesi olanlarda, tarama 40 yaşında veya akrabanın tanı aldığı yaştan 10 yıl önce başlamalıdır. Kolonoskopi ile tüm kolonun değerlendirilmesi gerekmektedir (21).

HNPCC 'de tarama 21 yaşında başlamalıdır. Bir veya üç yılda bir kolonoskopi, genetik danışma ve genetik testlerin uygulanması söz konusudur (21). FAP' da tarama pubertede başlamalı; her bir- iki yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılmalı ve genetik destek verilmelidir (21).

İnflamatuvar barsak hastalıklarından özellikle ülseratif kolitte kolorektal kanser riski artmıştır (5, 10, 21). Crohn hastalığında da risk artmakla beraber tam tanımlanmamıştır. Ülseratif kolitte pankolit tanısından yaklaşık 7- 8 yıl sonra, sol kolon koliti tanısından 12- 15 yıl sonra tarama başlamalıdır. Tarama her bir- iki yılda bir yapılmalı ve displazi için kolonoskopik biyopsi alınmalıdır (21).

### **2.1.6. Birincil Korunma**

Birçok oral yoldan uygulanan tedavi, olası kolon kanseri inhibitörleri olarak değerlendirilmektedir. En etkili olanlar, prostaglandin sentezini inhibe ederek hücre çoğalmasını baskıladığı düşünülen aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar



ilaçlardır. Düzenli aspirin kullanımı kolorektal adenom ve kanser riskini azaltmakta; ayrıca kolon kanserinden kaynaklanan ölüm riskini düşürmektedir. Aspirinin kolon karsinogenezi üzerindeki bu etkisi, ilacın kullanım süresi ve dozajı ile birlikte artmaktadır (22).

Oral folik asit ve kalsiyum preparatları da adenomatöz polip ve kolorektal kanser riskini azaltmıştır (22). Askorbik asit ve b- karoten gibi antioksidan vitaminlerin, kolon adenomu öyküsü olan hastalarda daha sonra gelişen adenomların sıklığını düşürmediği gösterilmiştir (22).

Kadınlarda östrojen replasman tedavisinin kolorektal kanser riskini azalttığı görülmüştür. Kolorektal kanser mortalitesindeki azalmanın, postmenopozal kadınlarda yaygın östrojen replasmanı kullanımının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (22).

### **2.1.7. Evrelendirme**

Kolorektal kanser genellikle intramukozal epitelyal lezyon olarak başlamaktadır. Submukozaya ulaştığında invaziv olarak kabul edilmektedir (23). Tümör barsak katları arasında lokal yayılabilir. Perinöral ve lenfovasküler invazyon sayesinde lokal yayılım çok daha hızlı olabilmektedir. Serozaya ulaşan tümörler komşu organlara invazyon gösterebilmektedir. Rektum kanserlerinde seroza tabakasının olmayışı nedeniyle bu durum daha sık ortaya çıkar (23).

Kolorektal kanserler hematojen ve lenfatik yayılım göstermektedir. Kolon ve proksimal rektum kanserleri hematojen yayılımla en sık karaciğere, distal rektum kanserleri ise en sık akciğere metastaz yapmaktadır. Kolorektal kanserler ayrıca peritoneal implantlar da oluşturabilmektedir (23).

Kolorektal karsinom için çok sayıda evrelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bunlar genelde barsak duvarına invazyon derinliğine ve lenf nodu tutulumu olup olmamasına bağlıdır (5, 10). Bu sınıflamalardan ilki Duke sınıflaması olup, kolorektal kanseri aşağıdaki şekilde evrelere ayırır (23):

- Evre A: Tümör barsak duvarında olup (submukoza veya muskularis propria), seroza invazyonu yoktur.
- Evre B: Tümör muskularis propriadan serozaya invaze olmuştur.

- Evre C: Tümör lenf nodlarına metastaz yapmıştır.
- Evre D: Tümör uzak organ metastazı yapmıştır (5, 10).

Bir diğer evreleme sistemi ise, Astler- Coller evrelemesidir. Bu evreleme sistemi Duke sınıflamasının modifiye edilmesiyle elde edilmiştir. Buna göre:

- Evre A: Tümör mukozaya sınırlıdır.
- Evre B1: Tümör muskularis propriayı invaze eder; fakat onun tamamını tutmaz.
- Evre B2: Tümör muskularis propria boyunca invazedir.
- Evre C1: Evre B1' in özellikleri ile beraber 1- 3 adet lenf nodu tutulumu
- Evre C2: Evre B2' nin özellikleri ile >4 adet lenf nodu tutulumu
- Evre D: Yaygın metastaz varlığı (24, 25)

Günümüzde AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilen TNM yöntemi en geçerli evreleme sistemidir (26, 27). Bu sistemde tümörün invazyon derinliği T, metastatik bölgesel lenf nodu sayısı N ve metastazların varlığı veya yokluğu M olarak tanımlanır (28) (Tablo 1, 2).

**Tablo 1: Kolorektal Kanserde TNM Evrelemesi**

<b>Tümör Evresi (T)</b>	
<b>T0</b>	Kolon ya da rektumda tümör araştırılmış, ama tespit edilememiş
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Tümör submukozayı invaze etmiş
<b>T2</b>	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
<b>T3</b>	Tümör peritonla kaplı kısımlarda subserozaya ulaşmış, Peritonla kaplı olmayan kolon ve rektum kesimlerinde ise perikolik ve perirektal dokuları invaze etmiş
<b>T4a</b>	Tümör direk olarak diğer organları invaze etmiş
<b>T4b</b>	Tümör visseral peritonu perforé etmiş
<b>Lenf Nodu Evresi (N)</b>	
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1a</b>	1 bölgesel lenf nodu tutulumu
<b>N1b</b>	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu
<b>N1c</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya perikolik ve perirektal dokularda tümör depozitleri
<b>N2a</b>	4-6 lenf nodu tutulumu
<b>N2b</b>	7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu
<b>N3</b>	Ana vasküler yapıların çevresindeki lenf nodlarına metastaz
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1a</b>	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz
<b>M1b</b>	Birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz

**Tablo 2:** TNM ve Dukes Sınıflamasının Karşılaştırılması

EVRELER	T	N	M	DUKES
Evre 0	Tis	N0	M0	-----
Evre 1	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	
Evre 2	T3	N0	M0	B
	T4	N0	M0	
Evre 3	Herhangi bir T	N1	M0	C
	Herhangi bir T	N2	M0	
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	D

İn situ adenokarsinom (Tis) glandüler bazal membran veya lamina propria ile sınırlı kanserleri içerir. Yüksek dereceli ve ciddi displazi, karsinoma in situ ile eş anlamlıdır ve Tis olarak sınıflandırılır. T1 tümör, submukoza tutulumu ile sınırlıdır. T2 tümör, muskularis propria tutulumu içerir. T3 ise, subseroza tutulumunu veya perikolik ve perirektal doku invazyonunu içermektedir. T4 tümörde ise, diğer organlara invazyon (T4a) ve visseral periton perforasyonu (T4b) görülmektedir (28).

Lenf nodu sayısının prognostik öneminden dolayı, TNM sınıflamasında en az 12 lenf nodunun değerlendirilmiş olması gerekir. Hem değerlendirilen total lenf nodu sayısının hem de tümör saptanan lenf nodu sayısının belirtilmesi gerekir. Değerlendirilen bütün lenf nodlarında tümör saptanmamışsa N0, bölgesel bir lenf nodu tutulumu varsa N1a, 2-3 lenf nodu tutulumu varsa N1b, 4-6 lenf nodu tutulumu varsa N2a, 7 ve daha fazla lenf nodu tutulumu varsa N2b olarak tanımlanır. Ana vasküler yapıların çevresindeki nodlara metastaz yapmışsa N3 olarak sınıflandırılır. Evre 1 hastalık T1-2N0M0, evre 2 hastalık T3-4N0M0 olarak tanımlanır (27, 28).

Uzak metastaz saptanmayanlar M0 olarak kabul edilir. Metastaz saptanmışsa M1 olarak sınıflanır. Eksternal iliak, common iliak, paraaortik, supraklavikuler ve diğer nonrejonel lenf nodları uzak metastaz (M1) gibi kabul edilir. M1 evresi ikiye ayrılır, bir uzak organda metastaz veya uzak bir lenf nodu tutulmuşsa M1a, birden fazla uzak organ veya lenf nodu tutulmuşsa veya peritona yayılım varsa M1b olarak kabul edilir (28).

### 2.1.8. Prognoz

Rekürrens ve sağkalım üzerine etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen hiçbir faktör tümör evresi kadar prognostik değere sahip değildir (5, 10, 29). Hastalarda beş yıllık sağkalım oranları TNM sistemindeki evrelerine göre değişmektedir. Evreye göre sağkalım oranları kolon kanserinde rektum kanserinden daha iyidir. Kolon kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları evre 1' de % 93, evre 2' de %72-85, evre 3' te % 44-83 ve evre 4'te % 8 iken; bu oranlar rektum kanserinde sırası ile % 72, % 52, % 37 ve % 4' tür (30).

- **Tümör evresi:** Barsak duvarına invazyon derecesi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz etkiler (4, 5, 10, 12, 30).
- **Histolojik grade ve tümör tipi:** Az diferansiye adenokarsinomlu vakaların % 50' sinden fazlasında lenf nodu metastazı görülürken, iyi- orta diferansiye tümörlerde daha az lenf nodu metastazı görülür. Grade barsak duvarı yayılımı ile doğru orantılıdır.  
Ayrıca müsinöz, küçük hücreli ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar klasik adenokarsinomlardan çok daha kötü prognozludur (5, 10, 31, 32, 33, 34).
- **Tümör lokalizasyonu:** Sol kolon karsinomu daha iyi prognozlu iken, sigmoid ve rektum yerleşimli karsinomların daha kötü prognozlu olduğunu çalışmalar göstermiştir (5, 10, 35).
- **Boyut:** Tümör boyutu ile prognoz arasında ilişki vardır. Boyut arttıkça daha kötü prognozlu seyreder (10).
- **Cerrahi sınır:** Cerrahi sınırlarda tümör varlığı prognozda çok önemlidir (5, 36). Rektal tümörler genellikle, makroskopik olarak normal dokuya benzediğinden kısa cerrahi sınır (low anterior rezeksiyon) ile çıkarılır. Fakat lokal nüks riski fazladır (5).
- **Lenfatik yayılım:** Lenfatik invazyonun artışı düşük sağkalım ile beraberdir. Lenfatik invazyon artışı ile tümörün evre ve gradesi artar. Sağkalım için bağımsız bir prognostik faktördür (5, 10).
- **Venöz invazyon:** Venöz invazyon, intramural invazyondan daha kötü prognozludur. Kan damarı invazyonu ile tümörün evre ve gradesi artar (5, 10).

- **Perinöral invazyon:** Evre 3' de perinöral invazyon görülme oranı artmaktadır ve perinöral invazyonu olan hastalarda diğer hastalara göre bölgesel nüks oranı artmıştır (5, 10).
- **Lenf nodu tutulumu:** Tümör lenf nodlarına yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı belirgin şekilde düşmektedir (10). Tutulan lenf nodu sayısı fazla ise prognoz kötüdür (5, 10, 35). Altıdan fazla lenf nodu tutulumu varsa 5 yıllık sağ kalım % 10' dan azdır (10).
- **Obstrüksiyon ve perforasyon:** Tam obstrükte kolorektal karsinomlarda beş yıllık sağ kalım, aynı evredeki obstrüksiyonu olmayan hastalara göre daha azdır (5, 36). Tümörün barsak duvarına yaygın invazyonu sonucu perforasyon geliştiğinde daha kötü prognozlu seyreder (5, 10).
- **Reaktif lenf nodları:** İmmünolojik reaksiyon sonucu oluşan reaktif lenf nodlarının kolorektal kanserli hastalarda sağ kalımı düzelttiği bildirilmiştir (5, 10).
- **Kemik iliğine mikrometastaz:** Kemik iliğine metastaz hastalığın progrese olduğunun habercisidir. Kemik iliği aspirasyonunda kanser hücrelerinin varlığı hastaliksız dönemi kısaltmaktadır (5).
- **Peritoneal ve serozal tutulum:** Bölgesel peritoneal tutulum, hastalığın progresyonunun hızlanması ile güçlü ilişkilidir (5).
- **Anjiyogenez:** Tümör yayılımı tümör içinde ve içine doğru yeni kan damarları gelişmesine bağlıdır. Yeni gelişen damarlar zayıf bazal membranlıdır. Tümör hücreleri bu damarlara kolayca penetre olurlar. Tümör alanındaki vasküler yoğunluk; tümör agresifliğinde, lenfatik veya venöz invazyonda bağımsız prognostik belirleyicidir (10).
- **Hasta yaşı:** Gençler, özellikle çocuklar ile çok yaşlılar kötü prognozludur. Bu sonuç genç hastalarda hastalığın hızlı ilerlemesinden kaynaklanabilir (5, 10). Genç hastalarda yüksek gradeli tümör oranı % 53 civarında iken, yaşlılarda bu oran % 20' dir. Çok yaşlı hastalarda ise genellikle palyatif tedavi uygulandığından yüksek mortalite oranı vardır. 40 yaş altındaki hastalar yaşlı hastalardan daha iyi prognozludur (5).
- **Cinsiyet:** Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir (10).

- **Serum CEA düzeyi:** CEA seviyesi >5 ng/ml, prognozla ters ilişkilidir. Tümörün evresinden bağımsızdır (10). Karaciğer metastazının taranmasında çok duyarlı bir parametredir. Hastalığın nüksünde önemli bir belirleyicidir (37). Ayrıca serum CEA, CA 19-9, CA 242, CA 72-4 ve B-hCG yüksekliği kötü prognoza işaret eder (38).
- **HLA-DR ekspresyonu:** HLA-DR ve HLA-A ekspresyonu gösteren tümörlerindaha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (10).
- **18 q kromozomunun allelik kaybı:** Bu değişiklik güçlü negatif prognostik göstergedir (10, 39).
- **TGF-B mutasyonu:** İyi prognoz göstergesidir (10).
- **Onkogen ekspresyonu:** K- ras mutasyonlu hastalarda, hastalık nüks oranının arttığı görülmüştür. K-ras mutasyonu taşıyıcı hücreli karsinomda da tespit edilmiştir (10, 33, 40). p53 aşırı ekspresyonu, sağ kalım tahmininde bağımsız prognostik faktördür (10). p53 ve bcl- 2 ekspresyonu prognozda fayda sağlayabilir (41, 42). c-myc onkogeni tümör diferansiasyonu ile orantılıdır (10). E- cadherin ekspresyonu kolorektal karsinomun prognozunu tahmin etmede faydalı olabilir (43, 44). Kalretinin ekspresyonu ile tümör diferansiasyonu arasında uyum vardır. Ekspresyon derecesi arttıkça, lenf nodu metastazı ve diğer organ metastazı sayısı artmaktadır (45).

### 2.1.9. Tedavi Seçenekleri

- **Cerrahi Tedavi**

Kolorektal kanserlerde primer tedavi yöntemi cerrahidir (44, 45). Tarama ve tanı yöntemleri sayesinde kolon kanserlerinin %65' inde küratif cerrahi girişim uygulanabilmektedir. Lokal yayılım nedeniyle hastaların %10' unda tümör çıkarılamamakta; vakaların %20' sinde ise tanı anında uzak metastaz saptanmaktadır (10).

Kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedaviye karar verilmesinde hastalığın evresi önemli rol oynar (42). Yapılacak rezeksiyonun sınırları tümörün evresine, yerine ve tümörün bulunduğu kolon segmentinin vasküler ve lenfatik drenajına göre belirlenir (46). Rektumdan yukarıda olan lezyonlar için, tümörle birlikte minimum 5

cm' lik segment negatif cerrahi sınır ile birlikte çıkarılmalıdır. Kolonun vasküler yapısı nedeniyle segmental rezeksiyon her zaman mümkün olmayabilir. Barsakta obstrüksiyona yol açmış tümörlerde rezeksiyon sonrası mortalite oranı yüksektir. Bu vakalarda cerrahi tedavi öncesinde yerleştirilecek bir stent, kolonda yeterli dekompresyon sağlayarak mortaliteyi azaltabilir (36).

Rektum tümörlerinde lokal nüks % 25 sıklıkla görülür(10). Total mezorektal eksizyonla nüks oranı %10' a kadar azaltılabilmektedir. Üst ve orta rektum tümörlerinde low anterior rezeksiyon uygulanır. Anal kanala 2 cm' den daha yakın rektum tümörlerinde ve pelvik yayılım varlığında kolostomi ile birlikte abdominoperineal rezeksiyon yapılır (46).

Kolorektal kanser olgularının cerrahi tedavisi sırasında hastaların %10-25 inde karaciğer metastazı bulunur. Görüntüleme yöntemleri ile karaciğer metastazının rezeksiyona uygun olduğu anlaşılan vakalarda metastazektomi uygulanır. Karaciğerdeki metastaz sayısı 4' den fazla olmayan ve karaciğerin sadece bir lobunda metastaz bulunan vakalara metastazektomi uygulanabilir. Hastaların %70-80' inde rezeksiyondan sonraki ilk 2 yılda karaciğerde yeni metastazlar ortaya çıkar. Karaciğerde yeni metastazlar ortaya çıkan vakalarda, ikinci kez metastezektomi yapılabilir. Daha önceden karaciğer parankim hastalığı olan hastalarda hepatik rezerv yetersiz olabileceğinden, bu vakalar hepatik rezeksiyon için uygun değildir (46).

Kolorektal kanserde teşhis ve uygun tedavi sonrasında 5 yıllık yaşama oranı hastalığın evresine bağlı olarak ortalama %50 civarındadır. Teşhis anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %80' e kadar yükselebilmektedir. Bu oran sindirim sisteminden kaynaklanan diğer tümörlere göre belirgin ölçüde daha yüksektir (46).

- **Kemoterapi Ve Radyoterapi**

Kolon kanserinde kemoterapi; neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi ve ileri evre hastalık için yapılan kemoterapi olmak üzere üç gruba ayrılır (46, 47, 48). Neoadjuvan kemoterapi özellikle rektum tümörlerinde kullanılan ve genellikle radyoterapi ile kombine edilerek uygulanan bir tedavidir. Cerrahi tedavi öncesinde tümör hacmini küçültmeye yönelik bir tedavi şeklidir (46).



Daha sıklıkla uygulanan adjuvan kemoterapi ise, küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan ve özellikle lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda vücuttaki mikrometastazların erdike edilmesi amacıyla kullanılır. Bu amaçla kullanılan kemoterapötik ajanlar 5- fluorourasil (5- FU) ve levamisole kombinasyonu olup, yapılan adjuvan kemoterapinin evre 3 hastalarda kanser rekürrensini % 40, mortaliteyi de % 33 oranında azaltabildiği gösterilmiştir. Evre 2 hastalarda ise; tümör kötü diferansiye olmadıkça, lokal lenfatik, vasküler, perinöral invazyon ve komşu dokulara invazyon bulunmadıkça adjuvan kemoterapi önerilmez (46, 47).

Uzak metastazları bulunan ileri evre kolon kanseri vakalarında hayatta kalım süresini uzatabilmek amacıyla değişik kemoterapötik ajanlar kullanılır. Bu amaçla 5- FU, 5- FU+ Leucovorin ve Oxaliplatin kombinasyonları kullanılabilir gibi; son yıllarda kullanıma giren topoizomeraz inhibitörleri (irinotecan, topotecan) umut verici görünmektedir (48, 49). Diyare, nötropeni, alopesi gibi yan etkileri nedeniyle hastaların bir kısmında kullanımları güç olmakla birlikte özellikle 5- FU ile kombine tedavide iyi sonuçlar alınmaktadır. İleri evre kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni bir ilaç grubu da vasküler endotelial growth factor (VEGF) ve epidermal growth factor (EGFR) reseptörlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır (Bevacizumab ve Cetuximab). Hipertansiyon, kanama, tromboz oluşumu ve proteinüri başlıca yan etkileridir (46, 47, 48).

Metastazektomi yapılamayan karaciğer metastazları radyofrekans enerji uygulaması veya hepatik arter kateterizasyonu aracılığı ile yapılan kemoterapi ile küçültülebilirler; ancak bu tedavilerin hayatta kalım süresini anlamlı olarak artırmadığı gösterilmiştir (49).

Kolorektal kanserlerde radyoterapi özellikle rektum tümörlerinin tedavisinde tercih edilir. Rektum tümörlerinde adjuvan kemoterapi ve post-operatif radyoterapinin kombine edilmesi evre 2 ve evre 3 tümörlerde kansere bağlı ölümü yaklaşık % 35 oranında azaltabilmektedir (49, 50).

- **Kolorektal Kanser Tedavisi Sonrası Takip**

Kolon polipi olan vakaların belirli aralıklarla kolonoskopi yapılarak takip edilmeleri gerekir. Çalışmalar polipektomi uygulanan hastaların % 30- 40' ında ilk 3 yıl içinde yeni polip oluşabildiğini göstermiştir. Kolonda çok sayıda (>3 adet) ve 1 cm' den büyük polipi olanlarda, villöz yapıda ve ileri derecede displazik polipi olanlarda bu olasılık daha yüksektir. Bu nedenle polipektomiden 3 yıl sonra kolonoskopinin tekrarlanması ve polip görülmediği takdirde kolonoskopinin 5 yıl aralarla tekrar edilerek izlemin sürdürülmesi önerilmektedir (49, 50).

Kolorektal kanser nedeniyle rezeksiyon uygulanmış olan hastaların da belirli aralıklarla izlenmesi gerekir. Cerrahi tedavi öncesinde obstrüksiyon nedeniyle tam olarak kolonoskopi yapılamamış olan vakalarda, post-op. ilk 6 ay içinde mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır. Diğer hastalarda ise rezeksiyondan sonraki 1. ve 3. yılda kolonoskopi tekrarlanır. Herhangi bir patoloji saptanmayan hastaların 3- 5 yıl aralıklarla izlenmesi yeterlidir. İzleme sırasında serum tümör marker düzeyleri (CEA ve CA 19-9) ilk 2 yılda 3 ay, daha sonra 6 ay ara ile ölçülmelidir. Yükselme saptananlarda kolonoskopi ve gerektiğinde laparotomi yapılmalıdır. Uzak metastaz taraması açısından ultrasonografi ve BT gibi görüntülemelerin 6 ayda bir tekrarlanması önemlidir (46, 49).

Kolorektal kanserde cerrahi tedavi sonrasında anastomoz hattında nüks daha çok rektum tümörlerinde görülse de nadir rastlanan bir durumdur. (% 3) Nüks genellikle ilk 2 yılda ortaya çıkar. Karaciğer (% 33), akciğerler (% 20) ve lokal nüks (% 20) hastalığın en sık tekrar ortaya çıkabildiği bölgelerdir. Karaciğer metastazlarının ancak % 25' inde metastazektomi yapılabilmektedir. Bu hastalarda 5 yıllık sürvey % 25 civarındadır (50, 51).

## **2.2. Hücresel Adezyon Molekülleri**

Hücresel adezyon molekülleri, kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenlerler. İnflamatuar yanıt sırasında oluşan 3 majör olay; etkilenen alana kan akımının artması, kapiller geçirgenlik artışı ve kapiller damarlardan inflamasyon veya hasarlı bölgeyi çevreleyen interstisyel alana lökosit göçüdür. İnflamatuar cevap, biyokimyasal mediyatörler ve immün sistemi içine alan

biyolojik süreçlerden oluşur. Hücreler arası ilişkileri sağladığı bilinen sitokinler, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde ciddi öneme sahiptir (50,51).

Hücresele adezyon molekülleri bir hücrenin başka bir hücre veya ekstrasellüler matriksle ilişkisini sağlayan membran bağımlı proteinlerdir. Bu proteinler, hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler (52, 53).

Hücresele adezyon molekülleri değişik patolojik durumlarda önemli rol oynar. Hücre- hücre etkileşimleri için kritik rolü olan hücre yüzeyi glikoproteinleridir. Bu moleküllerin normal hücrelerin neoplastik dönüşümünde ve metastazda rolü olduğu düşünülmektedir (52). Ayrıca anjiyogenik aktiviteye sahip oldukları da gösterilmiştir. Lokal tümör büyümesinde ve uzak metastazların oluşumundaki etkileri araştırılmaktadır. Adezyon moleküllerinin potansiyel klinik ve terapötik kullanımlarını daha iyi değerlendirebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (48, 51).

Hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matriks komponentlerine yapışması (adezyon), bir organizmanın tüm doku ve organlarının oluşumu, devamı ve yeniden yapılanmasında (remodeling) oldukça önemlidir. Hücre- hücre ve hücre- matriks adezyonu, yabancı antijen ve patojenlere karşı konak hücre savunmasında temeldir (52).

Lökositlerin dolaşımdan ayrılıp inflamasyon alanına göç edebilmesi için önce endotel hücrelerine ve sonra ekstrasellüler matriks elemanlarına bağlanması gerekmektedir. İmmün sistemin başlangıçta antijeni tanınması için, lenfositlerin antijen sunan hücrelere yapışmaları gerekmektedir. Bu yapışma olayları, lökositlerin yüzeylerinde bulunan ve ekstrasellüler matriks proteinleriyle etkileşen hücresele adezyon molekülleri yoluyla gerçekleşir (53, 54). Bu moleküller antijen sunumu, lökositlerin aktivasyonu ve lökositlerin inflamasyon alanına göç etmesi gibi immün olaylarda rol aldığı gibi embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi ve metastaz oluşumu gibi olaylarda da rol oynarlar (53, 54).

Hücresele adezyon molekülleri başlıca:

- a. Endotel hücre yüzeyinde bulunanlar:** Endotelial lökosit adezyon molekülü (E-selektin=ELAM-1), Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), Hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), Trombosit endotel adezyon molekülü (PECAM-1)
- b. Lökositlerce eksprese edilenler:** İntegrinler (CD11- CD18) ve lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (LFA-1)

**Tablo 3:**Hücreyel Adezyon Molekülleri

• İmmünglobulin (Ig) Süpergen Ailesi
• Kadherinler
• İntegrinler
• Selektinler
• Hücre Yüzey Müsinleri
• Hücre Yüzey Proteoglikanları

### **İmmünglobulin (Ig) Süpergen Ailesi**

Ig süpergen ailesinin üyeleri; morfogenez, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir. Ig üyelerinin ligandlarına bağlanması proteindeki bir veya birden çok Ig alanı ile gerçekleşir (55).

Bu aile üyelerinin ortak özellikleri Ig yapısında bulunan ve 90- 100 aminoasitten oluşan, disülfid bağıyla stabilize olmuş domain yapısına sahip olmalarıdır. Normal immün ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda özellikle hücre- hücre etkileşimlerinde rol alan önemli üyeler; hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen- 3 (LFA-3) ve CD2 (LFA)' dir (55).

#### **2.2.1. VCAM-1**

Aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonu ile görevlidir. Ligandı, beta integrin ailesinden Very Late Antigen-4 (VLA-4) tür. VCAM-1 normal endotel hücrelerinde yoktur. İnterlökin-1, TNF-alfa veya endotoksin ile stimülasyonu izleyerek 2 saatte eksprese olur, 24 saatte

maksimuma ulaşır ve 48 saat devam eder. IL-4 ve IFN-gama da VCAM-1 ekspresyonuna neden olur. Endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu vücutta kronik inflamasyon alanlarında belirgindir (56). VCAM-1/VLA-4 yolu, çeşitli alerjik ve iltihabi hastalıklara ilaveten otoimmün hastalıklarda da anahtar rol oynamaktadır (56).

Birçok çalışmada VCAM-1' in serum konsantrasyonlarının yükselmesi kolorektal kanser, melanom, akciğer ve mide kanserinde tümör evresi ve metastaz gelişimi ile orantılı bulunmuştur (52, 54, 55). Yüksek plazma seviyeleri inflamasyonlarda ve mide, prostat, kolon gibi kanserlerde prognoz açısından yol gösterici olabilir (55, 56).

### **Kadherinler**

Embriyojenik dokuların oluşumu ve stabiliteyi için gerekli, hücreler arası adezyonun başlaması ve devamı için kritik öneme sahip olan hücreler arası adezyon molekülleridir. Bu ailenin üyeleri, sıçan embriyosunun blastomerlerinde tek hücre aşamasında saptanmıştır. Hücrelerin implantasyonu ve sonraki morfogenez için yol açan olaylarda rol alırlar. Kadherinlere karşı oluşmuş antikorlar embriyonik dokulara eklendiğinde, hücre- hücre adezyonunun kopması sonucu doku yapısında şiddetli bozulmalara neden olur.

Kadherinler plazma membranındaki dağılımlarına dayanarak, klasik ve desmozomal olarak sınıflandırılabilirler. Kadherin aracılı adezyon, ısıya bağımlıdır ve Ca gerektirir (52, 55).

### **2.2.2. EPCAM**

Hücre zarını bir kez geçen tip 1 homofilik hücre adezyon molekülüdür. EPCAM ilk kez Litvinov ve ark. Tarafından 1979 yılında kolon kanserinde tanımlanmıştır (11). EPCAM ' ın hücre dışında kalan kısmı (EpEX) 265 a.a uzunluğunda bir adet EGF-like domain ve tiroglobulin benzeri domainden, zarın içinde kalan kısmı ise bir adet transmembran domainden oluşur. EPCAM' ın hücre içine bakan kısmında ise, 26 a.a' lik intraselüler domaini bulunur (13, 14, 15, 16).

Farklı dokulara ait normal epitel ve karsinomlarda EPCAM ekspresyon düzeylerine bakılmış ve EPCAM'ın bazı dokularda bazal düzeyde eksprese olurken, sıklıkla karsinomlarda eksprese olmaya başladığı ve ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Pankreas, mide, meme, prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri gibi çeşitli epitelyal tümörlerde yüksek EPCAM düzeyi saptanmıştır (49, 50, 51, 52, 53, 54).

EPCAM'ın homofilik ve kadherin aracılıklı hücre adezyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Litvinov ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada EPCAM'ın adheziv olmayan hücrelerde eksprese olarak, bu hücrelerin adheziv yapı kazanmasına ve agregatlar oluşturmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir. EPCAM eksprese eden hücrelerde adezyonun azaldığı ve metastazın ilk aşamalarından olan motil hücreler ortaya çıktığı gösterilmiştir (25, 26).

EPCAM ekstraselüler domaininin özellikle EGF-like domainde birçok farklı glikozillenme bölgesi içerdiği ortaya konmuştur. Bu glikozillenme bölgeleri EPCAM'ın adheziv özelliğini etkiler ve bunun sonucu olarak hücre daha motil bir hal alabilir (45). Bu bulgular özellikle EPCAM'ın renal hücreli karsinomlarda pozitif bir prognostik belirteç kabul edilmesine sebep olurken, diğer birçok karsinom türünde kötü prognostik faktör olarak düşünülmesine yol açar (27, 52).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine Ocak 2017- Temmuz 2017 arasında başvuran yeni tanı almış, herhangi bir adjuvan veya metastaz tedavisi almamış kolorektal kanserli 64 hasta seçilmiştir. Kontrol grubu ise, İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran ve herhangi bir kanser tanısı olmayan 64 olgudan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri kolorektal kanserli hastalar için; 18 yaş üstü ve 70 yaş altı olmak, yeni kolorektal kanser tanısı almak ve herhangi bir radyoterapi ya da kemoterapi tedavisi almamış olmasıdır. Kontrol grubu için ise; 18- 70 yaş aralığında, bilinen herhangi bir kanser tanısı olmayan hastalar seçilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; 18 yaş altı ve 70 yaş üstü olmak, hastalar için daha önceden adjuvan veya metastaz tedavisi almış olmak ve kişilerin çalışmaya katılmayı kabul etmemesidir.

Olguların yaşı, cinsiyeti, beden kitle indeksi, sigara- alkol kullanımı, operasyon öyküsü, ailede kolorektal kanser veya başka bir kanser varlığı, karaciğer fonksiyon testleri, üre- kreatinin düzeyi, elektrolitler, hemogram, kan glukoz seviyesi, sedimentasyon, CEA- Ca 19-9 düzeyleri ve hastaların tümör dokusu ile ilgili bilgileri kaydedilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm kişilere araştırma ile ilgili bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, hem hasta hem de kontrol grubundan venöz kan örneği alındı. Serum numuneleri 10 dakika 4000 rpm'de oda sıcaklığında santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorflara aktararak biyokimyasal analizler için saklanmak üzere -80 ° C de donduruldu.

Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14.12.2016 tarih ve 2016-112-14/12 sayılı karar numarası ile izin alınmıştır.

### 3.2. Yöntem

Hastalardan alınan kan örnekleri santrüfjü edildi. Serum örnekleri analizler yapılana kadar – 80 derecede saklandı. Serum EPCAM ve VCAM düzeyleri, ELISA kitleri (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA) kullanılarak enzim immünoassay yöntemi ile üretici firmanın önerine uyularak çalışılmıştır. Çalışılan serum örnekleri için EPCAM ve VCAM testinin sensitiviteleleri 10 pg / ml olarak kabul edilmiştir.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Grupların sözel değişkenler bakımından karşılaştırılmasında Ki-kare testinden faydalanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı. Tüm değerlendirmeler için  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 18- 70 yaş arası, yeni kolorektal kanser tanısı konan 64 hasta ile herhangi bir kanser tanısı olmayan, 18- 70 yaş arası sağlıklı 64 olgu alındı. Çalışmaya dahil edilen toplam 128 kişinin 62' si (%48,4) erkek, 66' sı (%51,6) kadındı. Yaş ortalaması 54,35 (54,3±14,04) idi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $29,19 \pm 6,7 \text{kg/m}^2$  olarak saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

		Olgu Sayısı (n=128)	
Yaş (yıl)		54,3±14,04	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		29,19 ± 6,7	
		Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	66	51,6
	Erkek	62	48,4

Sigara kullanımı olarak sınıflandırıldığında 92 kişi (%71,9) sigara içmiyor, 19 kişinin (%14,8) 20 paket/yıl' dan az sigara tüketimi mevcut, 17 kişi ise (%13,3) 20 paket/yıl' dan fazla sigara tüketiyordu.

Alkol alımı açısından 101 kişi (%78,9) alkol kullanmıyor, 27 kişi ise (%21,1) düzenli alkol kullanıyordu (Tablo 5).

**Tablo 5:** Olguların sigara ve alkol kullanımına göre dağılımı

	Sayı	%
<b>Sigara</b>		
<b>Sigara içmiyor</b>	92	71,9
<b>&lt;20 paket/yıl</b>	19	14,8
<b>&gt;=20 paket/yıl</b>	17	13,3
<b>Alkol</b>		
<b>Alkol alımı yok</b>	101	78,9
<b>Alkol alımı var</b>	27	21,1

İncelenen kişilerden 36' sının (%28,1) geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu, 92' sinin ise (%71,9) operasyon öyküsü mevcuttu. Olguların 113' ünde (%88,3) ailede kolorektal kanser öyküsü yoktu. 14' ünde (%10,9) ailede bir kişide ve 1' inde (%0,8) ise ailede iki kişide kolorektal kanser tanısı vardı.

Diğer maligniteler açısından karşılaştırıldığında 95 olguda (%74,2) ailede kanser öyküsü saptanmadı. 12 kişide (%9,4) ailede akciğer ca öyküsü, 7 kişide (% 5,5) ailede meme ca öyküsü, 1 kişide (% 0,8) ailede prostat ca öyküsü saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6:** Olguların operasyon öyküsü ve soygeçmiş özellikleri

	Sayı	Yüzde (%)
Operasyon öyküsü yok	36	28,1
Operasyon öyküsü var	92	71,9
Aile öyküsü yok	113	88,3
Ailede bir kişide kolorektal kanser öyküsü	14	10,9
Ailede birden fazla kolorektal kanser öyküsü	1	0,8
Ailede kanser öyküsü yok	95	74,2
Akciğer Ca	12	9,4
Meme Ca	7	5,5
Prostat Ca	1	0,8
Diğer	13	10,2

Kolorektal kanser tanılı olgu grubunun 30' u (%46,9) erkek, 34' ü (%53,1) kadındı. Kontrol grubunun ise 32' si (%50) erkek, 32'si (%50) kadındı. Cinsiyet bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,724$ ).

Yaş ortalamaları olarak karşılaştırıldığında; hasta grupta ortalama yaş 58,2 (21-70), kontrol grubunda ise 55,4 (19-70) yıldı. Yaş bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. ( $p=0,51$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Kolorektal kanserli olgu grubu ve kontrol grubunun dağılımı

	<b>Hasta n=64</b>		<b>Kontrol n=64</b>		<b>p</b>	
Yaş [yıl (min-max)]	58,2 (21-70)		55,4 (19- 70)		0,51	
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet	Erkek	30	46,9	32	50	0,724
	Kadın	34	53,1	32	50	

Vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırıldığında, hasta grupta 27,4 (17-48) kg/ m<sup>2</sup>; kontrol grubunda ise 29,2 (16-50) kg/ m<sup>2</sup> idi. VKİ bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0.130) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubunun VKİ karşılaştırılması

	<b>Hasta n=64</b>	<b>Kontrol n=64</b>	<b>p</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 (17-48)	29,2 (16-50)	0.130

Sigara kullanımı açısından hastaların 42' si (%65,6) sigara içmiyor, 8'i (%12,5) 20 paket/yılın altında sigara içiyor, 14' ü (%21,9) 20 paket/yıldan fazla sigara içiyordu. Kontrol grubunda ise olguların 50' si (%78,1) sigara içmiyor, 11'i (%17,2) 20 paket/yılın altında sigara içiyor, 3' ü (%4,7) 20 paket/yıldan fazla sigara içiyordu. Sigara içimi bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,012).

Kolorektal kanserli hastaların 51' i (%79,7) alkol kullanmıyor, 13' ü (%20,3) kullanıyordu. Bu oran kontrol grubunda sırasıyla 50 (%78,1) ve 14 (%21,9) idi. Alkol kullanımı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=1,00) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hasta ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanım durumu

	Sayı		Yüzde (%)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
Sigara içmiyor	42	50	65,6	78,1	0,012
<20 paket/yıl sigara tüketimi	8	11	12,5	17,2	
>20 paket/yıl sigara tüketimi	14	3	21,9	4,7	
Alkol tüketimi yok	51	50	79,7	78,1	1,000
Alkol tüketimi var	13	14	20,3	21,9	

Kolorektal kanser tanılı hasta grubunda operasyon öyküsü olmayan 19 kişi (% 29,7) iken, bu oran kontrol grubunda 17 kişi (%26,6) idi. Operasyon öyküsü olan kişi sayıları ise sırasıyla 45 (%70,3) ve 47 (%73,4) idi. Hasta ve kontrol grubu operasyon öyküsü bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,844$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hasta ve kontrol grubunun operasyon öyküsü

	Sayı		Yüzde (%)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
Operasyon öyküsü yok	19	17	29,7	26,6	0,844
Operasyon öyküsü var	45	47	70,3	73,4	

Hasta ve kontrol grubu ailede kolorektal kanser öyküsü açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,778$ ).

Kolorektal kanser dışı kanser öyküsü açısından karşılaştırıldığında; hasta grupta ailede kanser öyküsü olmayan 51 kişi (% 79,7), akciğer ca öyküsü olan 4 kişi (%6,3), meme ca öyküsü olan 6 kişi (%9,4) ve prostat ca öyküsü olan 1 kişi (%1,6) idi. Kontrol grubunda ise sırasıyla 44 kişi (%68,8), 8 kişi (%12,5) ve 1 kişi (%1,6) idi. Kontrol grubunda ailede prostat ca öyküsü saptanmadı.

Kanser öyküsü bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,007$ ). Olguların soygeçmiş özellikleri Tablo 11' da gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Hasta ve kontrol grubunun soygeçmiş özellikleri

	Sayı		Yüzde (%)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
Aile öyküsü yok	57	56	89,1	87,5	0,778
Ailede bir kişide kolorektal kanser öyküsü	6	8	9,4	12,5	
Ailede birden fazla kolorektal kanser öyküsü	1	0	1	0	
Akciğer Ca	51	44	79,7	68,8	0,007
Meme Ca	4	8	6,3	12,5	
Prostat Ca	6	1	9,4	1,6	
Diğer	1	0	1,6	0	

Çalışmamıza katılan hasta grubunda çekum tutulumu olan 4 kişi (%6,3), asendan kolon tutulumu olan 10 kişi (%15,6), transvers kolon tutulumu olan 1 kişi (%1,6), desendan kolon tutulumu olan 5 kişi (%7,8), sigmoid kolon tutulumu olan 20 kişi (%31,3) ve rektum tutulumu olan 24 kişi (%37,5) vardı.

Evrelerine göre bakıldığında; evre-1 13 kişi (%20,3), evre-2 21 kişi (%32,8), evre-3 10 kişi (%15,6), evre-4 20 kişi (%31,3) saptandı. Tümör diferansiyasyon derecesine göre 19' u (%29,7) iyi diferansiye, 39' u (%60,9) orta diferansiye, 6' sı (%9,4) kötü diferansiye idi. Tüm hastalarda patolojik olarak adenokarsinom saptandı. Hasta grubundaki tümör özellikleri Tablo 12' de gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Hasta grubundaki tümör özellikleri

	Sayı	Yüzde (%)
Çekum tutulumu	4	6,3
Asendan kolon tutulumu	10	15,6
Transvers kolon tutulumu	1	1,6
Desendan kolon tutulumu	5	7,8
Sigmoid kolon tutulumu	20	31,3
Rektum tutulumu	24	37,5
Evre-1	13	20,3
Evre-2	21	32,8
Evre-3	10	15,6
Evre-4	20	31,3
İyi diferansiye	19	29,7
Orta diferansiye	39	60,9
Kötü diferansiye	6	9,4

Hastaların 18' inde (%28,1) lenfovasküler invazyon saptanırken, 46' sında (%71,9) lenfovasküler invazyon saptanmadı. Perinöral invazyon açısından 13 hastada (%20,3) saptanırken, 51 hastada (%79,7) saptanmadı. Lenf nodu tutulumlarına göre 39 hastada (%60,9) lenf nodu tutulumu yoktu. 17 hastada (%26,6) 4' ten az, 4 hastada (%6,3) 4-7 arası ve 4 hastada (%6,3) 7' den fazla lenf nodu tutulumu vardı (Tablo 13).

**Tablo 13:** Tümörlerin patolojik özellikleri

	Sayı	Yüzde (%)
Lenfovasküler invazyonvar	18	28,1
Lenfovasküler invazyonyok	46	71,9
Perinöral invazyon var	13	20,3
Perinöral invazyon yok	51	79,7
Lenf nodu tutulumu yok	39	60,9
<4 lenf nodu tutulumu	17	26,6
4-7 lenf nodu tutulumu	4	6,3
>7 lenf nodu tutulumu	4	6,3

TNM evrelemesine göre sınıflandırıldığında, kolorektal kanserli hastalardan 2' si (%3,1) T1, 14' ü (%21,9) T2, 32' si (%50) T3 ve 16' sı (%25) T4 idi. Hastaların 40' ı (%62,5) N0, 19' u (%29,7) N1, 4' ü (%6,3) N2, 1' i (1,6) ise N3 olarak bulundu. Metastaz açısından bakıldığında 44 kişide (%68,6) metastaz saptanmadı. 14 kişide (%21,9) karaciğer, 1 kişide (%1,6) akciğer ve 5 kişide ise hem karaciğer hem akciğer metastazı vardı (Tablo 14).

**Tablo 14:** Tümörlerin TNM evrelemesine göre sınıflandırılması

	Sayı	Yüzde (%)
T1	2	3,1
T2	14	21,9
T3	32	50
T4	16	25
N0	40	62,5
N1	19	29,7
N2	4	6,3
N3	1	1,6
Metastaz yok	44	68,6
Karaciğermetastazı	14	21,9
Akciğer metastazı	1	1,6
Karaciğer ve akciğer metastazı	5	7,9

Olguların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında, alt, alp ve direk bilirubin düzeylerinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. P değerleri sırasıyla 0,022; 0,001 ve 0,001 idi. Hastalarda alt düzeyi kontrol grubundan düşük saptandı. Alp ve direk bilirubin düzeyleri ise hasta grupta belirgin yüksekti. Ast, ggt, total bilirubin, üre ve kreatininde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 15).



**Tablo 15:** Olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

		<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>P</b>
Alt	Kontrol	18,5	7- 171	0,022
	Hasta	14,0	6- 66	
Ast	Kontrol	22,0	11- 153	0,246
	Hasta	20,0	10- 227	
Alp	Kontrol	79,0	32- 176	0,001
	Hasta	103,0	34- 2026	
Ggt	Kontrol	26	9- 130	0,349
	Hasta	30	9- 888	
T. bil	Kontrol	0,49	0,1- 2,88	0,815
	Hasta	0,47	0,2- 3,55	
D. bil	Kontrol	1,0	0,03- 0,60	0,001
	Hasta	1,7	0,01- 2,26	
Üre	Kontrol	33,5	14- 169	0,675
	Hasta	35,5	8- 115	
Kreatinin	Kontrol	0,8	0,4- 12,1	0,059
	Hasta	0,8	0,1- 3,5	

Olguların serum elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında, K ve Ca düzeylerinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. P değerleri sırasıyla 0,004 ve 0,007 idi. Hastalarda K ve Ca düzeyi kontrol grubundan düşük saptandı. Na, Mg, P ve ürik asit düzeylerinde ise gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 16).

**Tablo 16:**Olguların serum elektrolit düzeylerinin karşılaştırılması

		<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>P</b>
Na	Kontrol	139,0	133- 143	0,376
	Hasta	139,0	134- 145	
K	Kontrol	4,5	3,7- 6,1	0,004
	Hasta	4,3	3,1- 5,7	
Ca	Kontrol	9,8	8,0- 10,6	0,007
	Hasta	9,5	6,4- 11,6	
Mg	Kontrol	2,0	1,3- 4,2	0,805
	Hasta	2,0	1,1- 2,6	
P	Kontrol	3,6	1,9- 6,1	0,373
	Hasta	3,65	1,6- 5,3	
Ü. asit	Kontrol	5,2	2,9- 11,3	0,364
	Hasta	5,0	2,6- 12,2	

Olgulardaki diğer parametreler karşılaştırıldığında, sedimentasyon, hemoglobin ve trombosit düzeylerinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. p değerleri sırasıyla 0,004, <0,001 ve 0,020 idi. Hastalarda hemoglobin düzeyi kontrol grubundan anlamlı düşük saptandı. Sedimentasyon ve trombosit düzeyleri ise hasta grupta daha yüksek bulundu. Glukoz ve lökosit düzeylerinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 17).

**Tablo 17:** Olgulardaki diğer parametrelerin karşılaştırılması

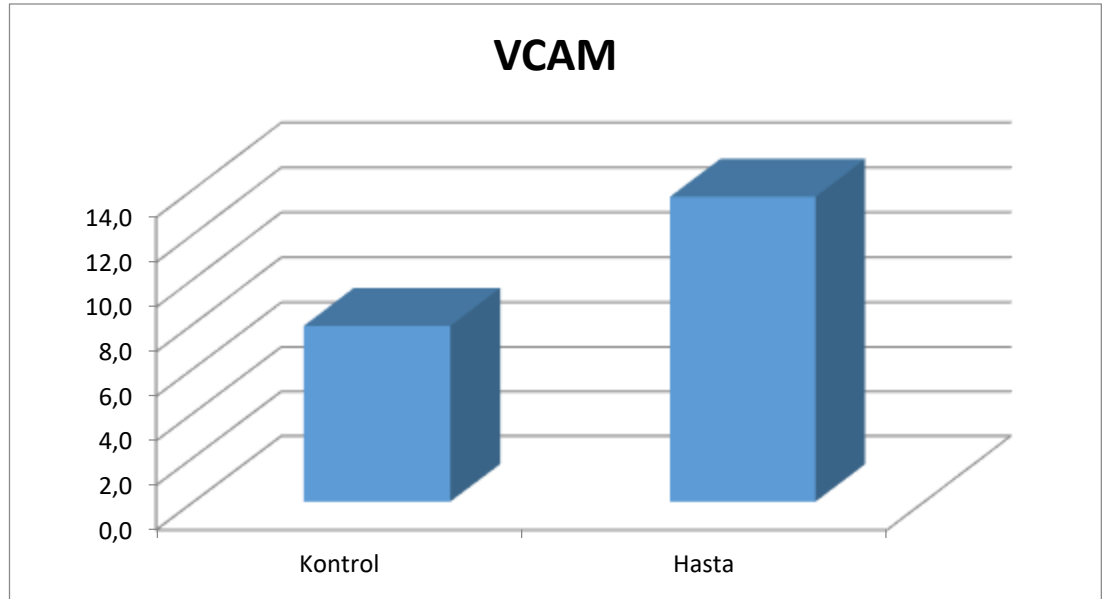
		<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>P</b>
Glukoz	Kontrol	102	58- 405	0,328
	Hasta	105	76- 317	
Sedimentasyon	Kontrol	24	2- 102	0,004
	Hasta	34	6- 90	
Hemoglobin	Kontrol	13,1	8,7- 17,1	<0,001
	Hasta	11,7	8,2- 15,7	
Lökosit	Kontrol	7300	4000- 14400	0,526
	Hasta	7150	3900- 52600	
Trombosit	Kontrol	238000	35000- 571000	0,020
	Hasta	285000	62000- 564000	

Olgulardaki tümör markerları (CEA, Ca 19-9) ve hücresel adezyon molekülleri (EPCAM, VCAM) karşılaştırıldığında; CEA, Ca 19-9 ve VCAM düzeylerinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. P değerleri sırasıyla 0,045, 0,040 ve 0,001 idi. Hastalarda CEA, Ca 19-9 ve VCAM düzeyleri kontrol grubundan yüksek saptandı (Tablo 18) (Şekil 1).

**Tablo 18:**Olgulardaki tümör markerları ve adezyon moleküllerinin karşılaştırılması

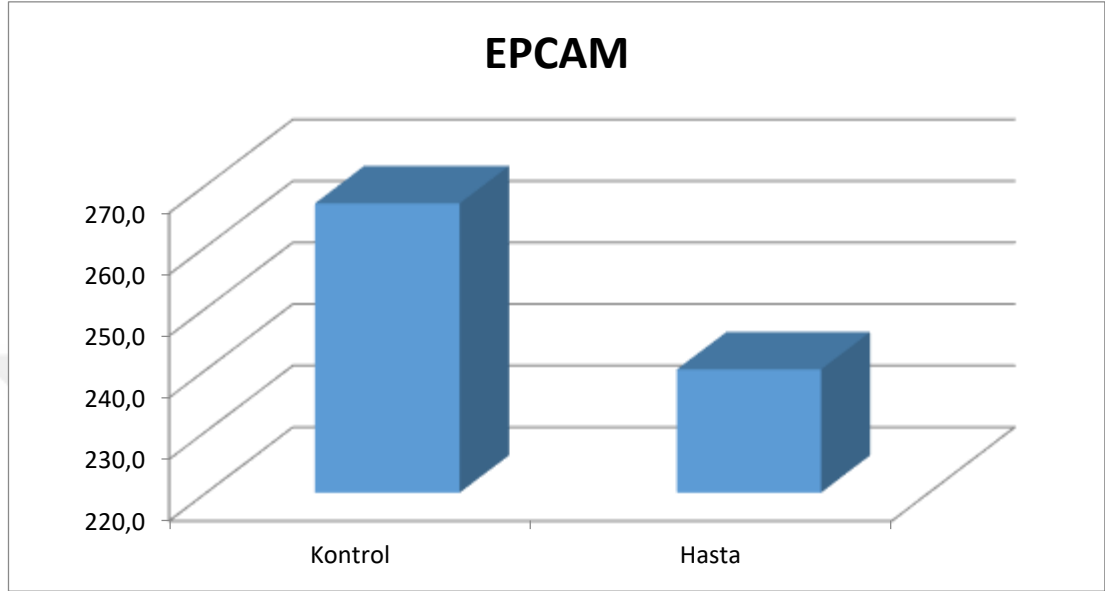
		Median	Min- Max	p
CEA	Kontrol	2,70	0,3- 7,9	0,045
	Hasta	2,98	0,33- 1066	
Ca 19-9	Kontrol	8,2	1,1- 50,7	0,040
	Hasta	12,45	0,8- 2044	
EPCAM	Kontrol	267	168- 546	0,536
	Hasta	240	103- 1091	
VCAM	Kontrol	7,9	2,4-15,6	0,001
	Hasta	13,65	3,2- 40,2	

**Şekil 1:** Olgulardaki VCAM düzeylerinin karşılaştırılması



EPCAM düzeylerinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,536$ ) (Şekil 2).

**Şekil 2:** Olgulardaki EPCAM düzeylerinin karşılaştırılması

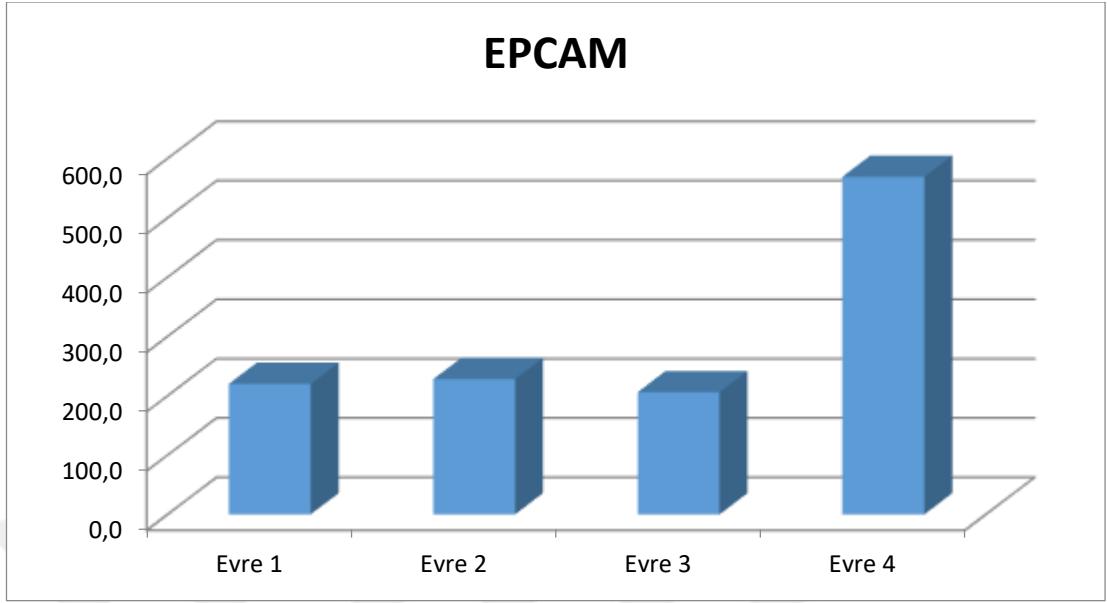


Kolorektal kanser tanımlı hasta grubunda EPCAM ve VCAM düzeylerinin kanserin evresiyle arasındaki ilişki değerlendirildi. EPCAM bakımından evreler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Evre 1 ve 2' nin karşılaştırılmasında  $p=0,60$ , evre 1 ve 3' ün karşılaştırılmasında  $p=0,927$ , evre 1 ve 4' ün karşılaştırılmasında  $p=0,003$ , evre 2 ve 3' ün karşılaştırılmasında  $p=0,852$ , evre 2 ve 4' ün karşılaştırılmasında  $p<0,001$ , evre 3 ve 4' ün karşılaştırılmasında  $p=0,008$  idi (Tablo 19) (Şekil 3).

**Tablo 19:** Hasta grubunda EPCAM düzeyinin evrelere göre karşılaştırılması

	Median	Min- Max
Evre 1	220	107- 663
Evre 2	228	105- 362
Evre 3	206	103- 709
Evre 4	569	120- 1091

**Şekil 3:** Hasta grubunda EPCAM düzeyi ile evreler arasındaki ilişki

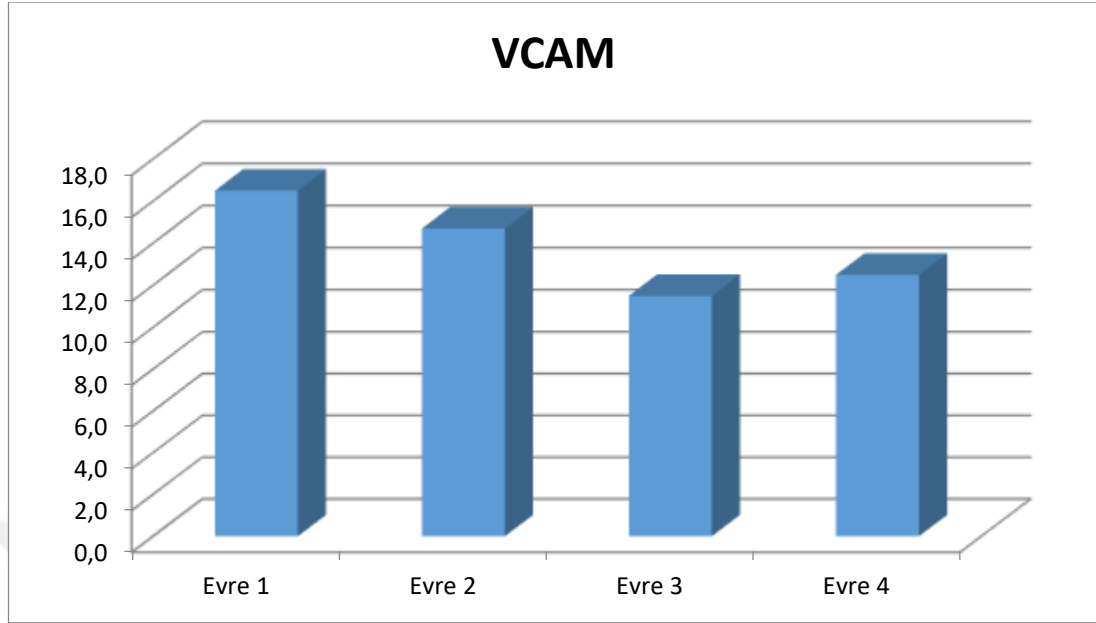


VCAM bakımından evreler arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,795$ ) (Tablo 20) (Şekil 4).

**Tablo 20:** Hasta grubunda VCAM düzeyinin evrelere göre karşılaştırılması

	<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>p</b>
Evre 1	16,5	4,2- 34,7	0,795
Evre 2	14,7	4,7- 32,6	
Evre 3	11,5	4,4- 40,2	
Evre 4	12,5	3,2- 39,6	

**Şekil 4:** Hasta grubunda VCAM düzeyi ile evreler arasındaki ilişki



Hasta grubunda EPCAM ve VCAM bakımından kanserin diferansiyasyon derecesi arasındaki fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $p=0,229$ ,  $p=0,477$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21:** EPCAM ve VCAM düzeyinin diferansiyasyona göre karşılaştırılması

		Median	Min- Max	p
Epcam	İyi diferansiye	271	103- 721	0,229
	Orta diferansiye	234	105- 1091	
	Kötü diferansiye	707	191- 1089	
Vcam	İyi diferansiye	13	4,2- 40,2	0,477
	Orta diferansiye	14,5	4,4- 35,1	
	Kötü diferansiye	10,5	3,2- 39,6	

Hasta grubunda EPCAM bakımından kanserin lenfovasküler invazyon varlığı arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,008$ ). Lenfovasküler invazyonu olan grubun EPCAM düzeyi, diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek idi. VCAM bakımından ise lenfovasküler invazyon varlığı arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,923$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22:** EPCAM ve VCAM düzeyinin lenfovasküler invazyon varlığına göre karşılaştırılması

	<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>P</b>
Epcam			
Lenfovasküler invazyon var	339	105- 1091	0,008
Lenfovasküler invazyon yok	229	103- 911	
Vcam			
Lenfovasküler invazyon var	13,4	3,9- 39,6	0,923
Lenfovasküler invazyon yok	14,1	3,2- 40,2	

Hasta grubunda EPCAM bakımından kanserin perinöral invazyon varlığı arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ). Perinöral invazyonu olan grubun EPCAM düzeyi, diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek idi. VCAM bakımından ise perinöral invazyon varlığı arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,342$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23:** EPCAM ve VCAM düzeyinin perinöral invazyon varlığına göre karşılaştırılması

	<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>P</b>
Epcam			
Perinöral invazyon var	362	213- 1084	0,003
Perinöral invazyon yok	228	103- 1091	
Vcam			
Perinöral invazyon var	14,5	5,7- 39,6	0,342
Perinöral invazyon yok	13,6	3,2- 40,2	

Hasta grubunda EPCAM bakımından kanserin lenf nodu tutulumu arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ). Lenf nodu tutulumu olmayan grupla 4' ten az lenf nodu tutulumu olan grup karşılaştırıldığında p değeri=0,002, 4' ten fazla lenf nodu tutulumu olan grupla karşılaştırıldığında ise p değeri=0,072 saptandı. 4' ten az ve 4' ten fazla lenf nodu tutulumu olan gruplar karşılaştırıldığında p değeri=0,887 idi.

VCAM bakımından ise lenf nodu tutulumu arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,438$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24:** EPCAM ve VCAM düzeyinin lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırılması

	<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>p</b>
Epcam			
Lenf nodu tutulumu yok	228	105- 721	0,004
<4 lenf nodu tutulumu	380	103- 1089	
>=4 lenf nodu tutulumu	378	156- 1091	
Vcam			
Lenf nodu tutulumu yok	13,6	3,2- 34,7	0,438
<4 lenf nodu tutulumu	14,8	4,4- 40,2	
>=4 lenf nodu tutulumu	13,3	3,9- 15,2	

Hasta grubunda EPCAM açısından metastazı olanlarla olmayanlar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Metastazı olanların EPCAM değeri olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. VCAM açısından ise metastazı olanlarla olmayanlar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.389$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25:** EPCAM ve VCAM düzeyinin metastaz varlığına göre karşılaştırılması

	<b>Median</b>	<b>Min- Max</b>	<b>p</b>
Epcam			
Metastaz yok	224,5	103-709	<0,001
Metastaz var	569	120-1091	
Vcam			
Metastaz yok	14,9	4,2- 40,2	0,389
Metastaz var	12,5	3,2- 39,6	



## 5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser tüm dünyada en sık görülen kanserlerden biri olmasının yanında kansere bağılı ölümlerde 3. sırada yer alır. Tanı almış olan hastaların yaklaşık % 30' u ileri evre hastadır. Erken evre kolorektal kanserlerde 5 yıllık yaşam beklentisi % 90 düzeylerinde iken, hastalığın ileri evresinde % 5' lere kadar düşmektedir.

Kolorektal kanserde sağ kalıma etki eden başlıca prognostik faktörler arasında cinsiyet, hastalığın evresi, tümör tipi, boyutu, lenfovasküler ve perinöral invazyonu, lenf nodu tutulumu, kanser diferansiyasyonu, konak performansı ve tedaviye yanıtı yer almakla birlikte ana belirleyici faktörler kolorektal kanserin teşhis ve tedavisinde sağlanan gelişmelerdir (57, 58, 59). Bundan dolayı kolorektal kanserin erken evrede saptanması klinik sonuçların iyileştirilmesi için önemlidir.

Tümör oluşumu, büyümesi ve metastaz yapması çok basamaklı bir süreç olup kanser hücreleri ile vasküler endotel arasında karmaşık bir etkileşim sonucu gerçekleşmektedir. Bu karmaşık ilişkiler ağında adezyon molekülleri önemli rol oynamaktadır (60, 61). Adezyon moleküllerinin artmış düzeyleri, kanser hücrelerinin primer tümörden uzaklaşmasını etkileyerek, kanser hücresinin göçüne katkıda bulunmakta ve uzak organ metastazlarına neden olmaktadır. Bu da hastanın prognozunu belirlemede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (62, 63). Birçok çalışmada hücre adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonunun kanser progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (63, 64). Bundan dolayı adezyon molekülleri bazı kanser tiplerinin tanısında yararlı bilgi edinmek için iyi birer belirteç olabilir.

Karsinogenezis ve metastaz sürecinde EPCAM ve VCAM-1 kritik rol alan önemli adezyon moleküllerindedir (60, 65, 66, 67, 68). EPCAM ve VCAM-1' in gastrik, meme, prostat, mesane, lösemi ve kolorektal kanserlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (66, 67, 69, 70).

Bu çalışmada EPCAM' ın kanserin klinikopatolojik parametrelerinden ileri evre hastalık, metastaz, perinöral invazyon ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür; ancak kolorektal kanser hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı bir tanısal belirteç olarak değerlendirilmemiştir. Metastatik ileri evre

kolorektal kanser hastalarında yüksek düzeyde EPCAM eksprese eden hücrelerde adezyonun azalması ve motil hücrelerin ortaya çıkması bu ilişkiyi açıklayabilir (71, 72). Bundan dolayı EPCAM overekspresyonu birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (68, 69, 73).

Yapılan bir meta analizde gastrik kanserde EPCAM overekspresyonunun hastalığın klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmış olup, EPCAM pozitif hastaların negatif olan hastalara göre 5 yıllık yaşam beklentisinin düşük olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca gastrik kanserde EPCAM overekspresyonunun tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). TAS ve ark., epitelial over kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada serum EPCAM düzeyinin tanısal bir değer taşıdığı; ancak hastalığın klinikopatolojik parametreleriyle bir ilişkisinin olmadığı ve yaşam beklentisi açısından prognostik değerinin olmadığını bildirmiştir (67). Benzer olarak başka bir çalışmada pankreas kanseri için serum EPCAM ekspresyonu hastalık evresi, grade, metastaz ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında serum EPCAM düzeyleri yüksek saptanmıştır (70). SEEBER ve ark. , EPCAM<sup>mf</sup> ve EPCAM<sup>mt</sup> olmak üzere 2 farklı membranöz EPCAM varyantı tanımlamışlardır (68). 640 kolorektal kanser hastasında yapılan bu çalışmada, EPCAM<sup>mt</sup> 'nin tümör evresi, histolojik grade, vasküler invazyon ve marjinal invazyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tümör hücrelerinin EPCAM<sup>mt</sup> fenotipini eksprese etmesinin tümörün daha agresif olmasıyla ilişkili olduğunu ve kolorektal kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesi olduğunu iddia etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kanser klinikopatolojik parametreleriyle serum EPCAM düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında tanısal bir değer taşımamaktaydı. Farklı dokulara ait normal epitelde bazal düzeyde EPCAM eksprese olması, ayrıca EPCAM'ın değişik varyantlarının hücre-hücre etkileşimi ve hücre sinyalizasyonu ile ilgili karmaşık ağ üzerine değişik etkilerinin olması ve kanser heterojenitesi yapılan çalışmalarda farklı kanser türlerinde benzer sonuçların ortaya çıkmamasını açıklayabilir.

Yapılan çalışmalarda EPCAM'ın hücrede e-cadherinin bir antagonisti gibi davranmakta olduğu ve bunun sonucunda e-cadherinlerle,  $\alpha$ -aktinler ve F- aktinler

arasındaki bağlantıyı kopararak hücreyi daha motil hale getirdiği gösterilmiştir (71, 72, 74). Bu durum karsinomlarda klinikopatolojik parametrelerle, kanser hücrelerinin EPCAM overekspresyonu sonucunda metastazın ilk aşamalarından olan motil hücrelerin ortaya çıkmasıyla ilişkili olmasıyla izah edilebilir. Bundan dolayı birçok karsinom türünde EPCAM overekspresyonu kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Tümör metastazı ve kötü prognoz belirteci olarak suçlanan adezyon moleküllerinden biri de Ig süperaillesinden olan VCAM-1' dir. Plazma VCAM-1 düzeylerinin inflamasyon, infeksiyonlar ve birçok neoplazide (mide, pankreas, prostat, kolon ve diğer kanserler) artmış olduğu gösterilmiştir (75, 76, 77, 78). Ancak serum VCAM-1 düzeyinin kanserde prognostik faktörlerle ilişkisi halen tartışmalıdır. ALEX İou ve ark., kolorektal kanserli hastalarda hücre adezyon moleküllerinden e-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1' in kontrol hastalarına göre yüksek olduğunu, tümör progresyonu ve metastazını yansıttığını belirtmişlerdir. Ayrıca küratif cerrahi uygulanan hastalarda bu üç molekülün post-operatif anlamlı derecede düştüğünü ve hasta takibinde artışlarının tümör rekürrensi için bir belirteç olabileceğini ifade etmişlerdir. Bundan dolayı bu moleküllerin toplam tümör yükünü yansıttığı söylenmiştir. Artmış VCAM-1 düzeylerini; kanser hücrelerinden sekrete edilen IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  ve VEGF gibi birçok değişik sitokinlerle damar endotel hücrelerinde VCAM-1 ' i indüklemesi, VCAM-1 çıkıntısının proteolitik bölünmesiyle kan dolaşımına dökülen sVCAM-1 formu ve buna ilaveten kanser hücrelerinde de sVCAM-1 artışının buna katkı yapmasıyla izah etmişlerdir (60). Benzer olarak DING ve akr., gastrik karsinomlu hastalarda kontrol hastalarına göre VCAM-1 düzeylerinin artmış olduğunu ve bu artışın major kaynağının gastrik kanser dokusu olabileceğini bildirmişlerdir. VCAM-1 pozitifliğinin tümör invazyon, uzak metastaz, lenf nodu tutulumu ve tümör anjiyogenezisi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Primer tümörün radikal rezeksiyonu sonrası artmış serum VCAM-1 düzeyindeki dramatik düşüşün tümör yükünün bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini göstermişlerdir (65). Kolorektal kanserli hastalarda yapılan diğer bir çalışmada tümör anjiyogenezisi ile adezyon molekülleri arasındaki yakın ilişkinin prognostik değeri incelenmiştir (75). sICAM-1, sVCAM-1 ve VEGF kolorektal kanserli hastalarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Tümör evresi,

boyutu, ve metastaz ile ilişkisi bulunan bu moleküller kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiş (76). Artmış serum VCAM-1 ekspresyonunun ileri tümör evresi, invazivliği ve kötü prognoz ile ilişkisini bildiren yayınların aksine, erken evre hastalıkta VCAM-1 düzeylerinin hastalık evresiyle ilişkili olmadığı hatta metastatik hastalarda bile tüm evrelerde düzeylerinin benzer olabileceğini ortaya koyan yayınlar vardır (61, 79, 80). Çiftçi ve ark., histopatolojik olarak doğrulanmış 111 kolorektal kanser hastasını içeren bir çalışmada VCAM-1 düzeyleri ile klinikopatolojik parametreler ve ortalama sağkalım süresi arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymuşlardır (61). Erken metastaz döneminde endotelial VCAM-1 ekspresyonunun tümöre karşı immün yanıtı arttırdığını; ancak daha sonra anjiyogenezisi stimüle ederek tümör büyümesi ve metastazına katkıda bulunuyor olacağı hipotezini sunmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise OKUGAWA ve ark., kolorektal kanserli hastalarda azalmış sVCAM-1 düzeylerinin klinikopatolojik parametreler ve kötü prognozla korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (66).

VCAM-1 ekspresyonunun dual etkisi olduğu bilinmektedir. Tümörden eksprese edilen VCAM-1 tümör mikro çevresindeki t hücre kümeleşmesini, t-cell migrasyonunu teşvik ederek azaltmakta ve böylece immün yanıtı kurtulmaktadır. Ayrıca hücre duvarından proteolitik bölünmeyle dolaşıma karışan sVCAM-1 bir kemoatraktan olarak ve tümör lokal mikro çevresinde  $\alpha$ -4 integrinler ile etkileşime girerek kompetitif inhibitör olarak davranmaktadır (66, 67). Dolayısıyla bu çalışmadaki sVCAM-1 düşüklüğü ile hastalık kanser progresyonu ve prognozu arasındaki ilişki VCAM-1 yolağının baskılanması ve sVCAM-1 aktivitesinin kendisi tarafından kompetitif inhibisyonu ile açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da serum VCAM-1 düzeyleri kontrol hastalarına göre yüksek olup; ancak hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu, tümör diferansiyasyonu, perinöral invazyonu ve metastaz gibi prognostik faktörlerle bir ilişkisi bulunmadı. Bu durum ise VCAM-1 molekülünün dual etkisine bağlı olabilir.

Kolorektal kanser tanı ve tedavi takibinde CEA ve Ca 19-9 yaygın bir şekilde kullanılan ve en sık saptanan tümör belirteçleridir (81). Onkogenezisde önemli bir role sahip olan adezyon moleküllerinden EPCAM ve VCAM-1'in, kolorektal kanserlerde hastalık tanı ve prognostik faktörlerle ilişkisinin değerlendirildiği yayınlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (58, 60, 61, 65, 70). Kolorektal kanserde

EPCAM ve VCAM-1'in tek başına kullanılmasının prognostik değeri halen belirsizliğini korumaktadır (58). Ayrıca bu adezyon moleküllerinin yaygın kullanımda olmaması ve maliyet-etkin olmaması bir dezavantaj olarak bulunmuştur. Bu adezyon moleküllerinin CEA ve Ca 19-9 ile birlikte kullanımı tanısal güvenilirliği artırabilir ve kötü prognoz ile ilişkiyi daha iyi tanımlayabilir. Adezyon molekülleri ile CEA ve Ca 19-9 arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara benzer bir şekilde bizim çalışmamızda da, kolorektal kanserli hastalarda serum EPCAM ve VCAM-1 düzeyleri CEA ve Ca 19-9 ile ilişkili idi (60, 65, 70, 81).

Bu çalışmada serum adezyon moleküllerinden EPCAM ve VCAM-1' in kolorektal kanserli hastalarda tanısal değeri irdelenmiştir. Bu çalışmanın tek merkezli olması ve az sayıda hasta içermesi kısıtlamalarındandır. Diğer bir kısıtlama ise, çalışmanın histopatolojik konfirmasyon içermemesi ve tedavi sonrası kontrol değerlerinin olmaması ile hasta yaşam beklentisi değerlendirecek kadar hasta takiplerinin bulunmamasıdır.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Serum VCAM seviyesi, kolorektal kanser tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ).
- 2- EPCAM düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0.536$ ).
- 3- EPCAM ve VCAM düzeyleri kolorektal kanser evrelerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki farkın EPCAM açısından anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p=0.001$ ) VCAM bakımından evreler arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.795$ ).
- 4- Hasta grubu kanserin diferansiyasyon derecesi açısından karşılaştırıldığında EPCAM ve VCAM düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (sırasıyla  $p=0.229$ ,  $p=0.477$ ).
- 5- Kolorektal kanser tanılı hasta grubu kanserin lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı ve lenf nodu tutulumu açısından sınıflandırıldığında; EPCAM bakımından fark anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.004$ ).
- 6- Hasta grubunda serum VCAM düzeyi ile kanserin lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı ve lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0.923$ ,  $p=0.342$ ,  $p=0.438$ ).
- 7- Metastazı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, EPCAM açısından fark anlamlı olarak bulundu ( $p<0.001$ ). VCAM bakımından ise metastazı olanlarla olmayanlar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0.389$ ).

Sonuç olarak; onkogenezis ve metastazda önemli rolleri bulunan hücre adezyon moleküllerinden EPCAM ve VCAM-1' in kolorektal kanser tanı ve klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini gösteren yayınlar olmakla birlikte, tek başına kullanımlarında taşımış oldukları değer tartışmalıdır. Ancak CEA ve Ca 19-9 ile birlikte kullanımları klinik yaklaşımda daha değerli veriye ulaşılmasını sağlayacaktır. Hücre adezyon moleküllerinin kolorektal kanserli hastalarda kullanım yerinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lee M, Han WS, Kim OK, Sung SH, Cho MS, Lee SN. Prognostic value of p16INK4a and p14ARF gen hypermethylation in human colon cancer. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 415-424.
2. Jemal A, Bray F., Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer* 2011; 61: 69-90.
3. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893.
4. Christine A. Iacobuzio-D., Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394.
5. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909- 1068.
6. Figen D. Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. *Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri*, İstanbul. 2005: 47- 56.
7. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, European guidelines for quality assurance in colorectal cancer staging and diagnosis: overview and introduction to full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45(1): 51-59.
8. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669.

9. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998; 115: 7.
10. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004: 776-855.
11. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982.
12. V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 th ed. Philadelphia: ElsevierSaunders Company, 2005: 857- 869.
13. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839.
14. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138: 560.
15. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 793.
16. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade displasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990; 98: 371-379.
17. Ströhle A, Maike W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm*, 2007 ; 30 : 25- 32.



18. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007; 335: 715-8.
19. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3039.
20. [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org), Erişim tarihi: 01.11.2014.
21. Thomas E. R, Ira J.K. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. *American Family Physician*, 1999 : 1-12.
22. Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, Bartelsman JF, Snel P, De Jager SW, Van Deventer SJ, Laméris JS, Bossuyt PM, Stoker J. Computer tomographic colonography compared with colonoscopy in patients with increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127(1): 41-48.
23. Astler VB, Coller F, The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139(6): 846.
24. Mahapatra AK. (2008) Staging of colorectal cancers. In: On-line seminars and tutorials. <http://www.sgpgi.ac.in/path/seminars/ccastage.html>
25. Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, David O. Gastrointestinal System. In: *Differential diagnosis in surgical pathology*. W.B. Saunders Company, 2002: 105-202.
26. Edge SB, Compton CC, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging annual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474.
27. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 794.

28. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
29. Libutti SK, Teper JE, Saltz LB. Rectum Cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA Eds. Cancer. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1285-1301.
30. Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC. Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 1999; 6: 409-414.
31. Bon SO, Yik HH, Kong WE, Francis SC. Primary colorectal signet- ring cell carcinoma in Singapore. *ANZ J Surg*, 2001; 71: 703-706.
32. Shin S, Tadahiko M, Naoyuki U, Noriaki F, Hidehiko Ando, Tetsuichiro M. Characteristics in primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum, from clinicopathological observations. *Jpn J Clin Oncol*, 1998; 28: 202-206.
33. Wistuba II, Behrens C, Albores- Saavedra J, Delgado R, Lopez F, Gazdar AF. Distinct K-ras mutation pattern characterizes signet ring cell colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2003; 9: 3615-3619.
34. Bittorf B, Merkel S, Matzel KE, Wein A, Dimler A, Hohenberger W. Primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum. *Langerbecks Arch Surg* 2004 ; 389: 178-183.
35. Vogel C, Kirtil T, Oellig F, Stolte M. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. *Pathol Res Pract*, 2008; 204: 11-15.

36. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg*, 1983; 198: 743-752.
37. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory- Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer*, 2001; 88: 1177-1206.
38. Louhimo J, Carpelan- Holmström M, Alfthan H, Stenman UH, Järvinen HJ, Haglund C. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2002; 101: 545-548.
39. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppart JM. Identification of chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*, 1990; 247: 49-56.
40. Lebedeva IV, Su ZZ, Emdad L, Kolomeyer A, Sarkar D, Kitada S, Waxman S. Targeting inhibition of K- ras enhances Ad. mda-7- induced growth suppression and apoptosis in mutant K-ras colorectal cancer cells. *Oncogene*, 2007; 26: 733- 744.
41. Watson NF, Madjd Z, Scrimgeour D, Spendlove Ian, Ellis I, Scholefield J, Durrant LG. Evidence that the p53 negative / Bcl-2 positive phenotype is an independent indicator of good prognosis in colorectal cancer: A tissue microarray study of 460 patients. *World J Surg Oncol*, 2005; 3: 47.
42. Hague A, Moorghen M, Hicks D, Chapman M, Paraskeva C. bcl-2 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Oncogene*, 1994; 9:3367.
43. Dorudi S, Hanby AM, Poulson R, Northover J, Hart IR. Level of expression of E-cadherin mRNA in colorectal cancer correlates with clinical outcome. *Br J Cancer*, 1995; 71: 614-616.

44. El- Bahrawy MA, Poulson R, Jeffery R, Tolbot I, Alison MR. The expression of E-cadherin and catenins in sporadic colorectal carcinoma. *Hum Pathol*, 2001; 32: 1216-1224.
45. Gotzos V, Wintergerst ES, Musy YP, Spichtin HP, Genton CY. Selective distribution of calretinin in adenocarcinomas of the human colon and adjacent tissues. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23: 701- 711.
46. Lisa Y. Pre-cancerous lesions of the colon: Problems in the diagnosis of dysplasia June, 2007. 21st European Congress of Pathology, Istanbul. 2007: 346-348.
47. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11.
48. Bresailer RS. Malignant and premalignant lesions of the colon. In *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. New York,2003,pp: 407-435
49. Luk G. Malignant tumors of the colon. In *Clinical practice of gastroenterology*, Philadelphia,1999,Volume 2,pp:762-772
50. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L, Is Yttrium- 90 Radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2014; Oct 17 [Epub ahead of print].
51. Martin LK, Cucci A, Wei L, Rose J, Blazer M, Schmidt C, Khabiri H, Bloomston M, Bekaii-Saab T. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(3): 195-199.
52. Önder MR, Barutcuoğlu B. Endotel 1. Basım, İstanbul, 2005; 68-71.

53. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul, 2001: 31-66.
54. Framingham Heart Study. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham> National Heart, Lung, and Blood institut, update: December 2002.
55. Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun* 2002; 39: 499-508.
56. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 93-131.
57. O'Connell, J.B.; Maggard, M.A.; Ko, C.Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96, 1420–1425.
58. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* 2010;33:51-57.
59. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413–1418.
60. Liotta LA, Stracke ML. Tumor invasion and metastases: biochemical mechanisms. *Cancer Treat Res* 1988, 40, 223–238.
61. Banner BF, Savas L, Woda BA. Expression of adhesion molecules in the host response to colon carcinoma. *Ultrastruct Pathol.* 1995; 19(2):113-8.

62. G Velikova, RE Banks, Agearing, et al. Circulating soluble adhesion molecules Ecadherin, E-selectin, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. *British Journal of Cancer* 1997;76:1398-404
63. Lieuw-a-Fa M, Schalkwijk C, van Hinsbergh VWM. Distinct accumulation patterns of soluble forms of E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 upon infusion of TNF $\alpha$  in tumor patients. *Thromb Haemost* 2003;89:1052–7.
64. George K.K, Carlo P, Victor E. G. Adhesion Molecules and Tumor Metastasis. *Human Pathology* 1998;29:889-92
65. Alexandrakis MG, Passam FH, Sfiridaki K, Kafarakis P, Karydi E, Liapi D, et al. Clinical significance of circulating endothelial adhesion molecules (sE-selectin and sICAM-1) in treated multiple myeloma patients. *Clin Chem Acta* 2004;349:39–43
66. Shin J, Kim J, Ryu B, Chi SG and Park H: Caveolin-1 associated with VCAM-1 dependent adhesion of gastric cancer cells to endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 17: 211-220, 2006.
67. Kim JH, Herlyn D, Wong KK, Park DC, Schorge JO, Lu KH, et al. Identification of epithelial cell adhesion molecule autoantibody in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4782–91.
68. Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C. Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2010;36:458–67.
69. Yonaiyama S, Toyoki Y, Ishido K, Kudo D, Kimura N, Wakiya T, et al. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) overexpression is correlated with malignant potentials of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas. *Biomed Res.* 2013; 34:87±95. PMID: 23594482

70. Kimura H, Kato H, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Fukuchi M and Kuwano H: Prognostic significance of EpCAM expression in human esophageal cancer. *Int J Oncol* 30: 171-179, 2007.
71. Winter MJ, Nagelkerken B, Mertens AE, Rees-Bakker HA, ve ark. Expression of Ep-CAM shifts the state of cad-herin-mediated adhesions from strong to weak. *Exp Cell Res* 2003, 285:50–58
72. Chen Y, Yu D, Zhang H, He H ve ark. CD133(+)EpCAM(+) phenotype possesses more characteristics of tumor initiating cells in hepatocellular carcinoma Huh7 cells. *Int J Biol Sci.* 2012;8(7):992-1004.
73. Pauli C, Munz M, Kieu C, Mack B ve ark. Tumor-specific glycosylation of the carcinoma-associated epithelial cell adhesion molecule EpCAM in head and neck carcinomas. *Cancer Lett* 2003, 193:25–32
74. Litvinov SV, Balzar M, Winter MJ, Bakker HA ve ark. Epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) modulates cell-cell interactions mediated by classic cadherins. *J Cell Biol.* 1997 Dec 1;139(5):1337-48.
75. Sawada T, Kimura K, Nishihara T, Onoda N, Teraoka H, Yamashita Y, et al. TGF- $\beta$ 1 down-regulates ICAM-1 expression and enhances liver metastasis of pancreatic cancer. *Adv Med Sci* 2006;51:60–5.
76. Lieuw-a-Fa M, Schalkwijk C, van Hinsbergh VWM. Distinct accumulation patterns of soluble forms of E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 upon infusion of TNF $\alpha$  in tumor patients. *Thromb Haemost* 2003;89:1052–7.
77. Alexandrakis MG, Passam FH, Sfiridaki K, Kafarakis P, Karydi E, Liapi D, et al. Clinical significance of circulating endothelial adhesion molecules (sE-selectin and sICAM-1) in treated multiple myeloma patients. *Clin Chem Acta* 2004;349:39–43.

78. Ten Kate M, Hofland LJ, van Grevenstein WMU, van Koetsveld PV, Jeekel J, van Eijck CHJ. Influence of proinflammatory cytokines on the adhesion of human colon carcinoma cells to lung microvascular endothelium. *Int J Cancer* 2004;112:943–50.
79. Velikova G, Banks RE, Gearing A, *et al.* Serum concentrations of soluble adhesion molecules in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(11):1857-63.
80. Yamada Y, Arao T, Matsumoto K, *et al.* Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: a predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2010;101(8):1886-90.
81. Tumor markers for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001 Sep;28(9):1299-305. Yamamoto H<sup>1</sup>, Miyake Y, Noura S, Ogawa M, Yasui M, Ikenaga M, Sekimoto M, Monden M.



## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 14/12/2016  
**TOPLANTI NO** : 2016/13

#### **KARARLAR :**

- 9- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2016-112-14/12 Protokol no'lu "Kolorektal Kanserli Hastalarda Epcam (Epidermal Cell Adezyon Molekülü) ve VCAM-1 (Vasküler Cell Adezyon Molekülü) Seviyelerinin Klinik Öneminin Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**